

Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af covid-19

National klinisk anbefaling



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 anbefalingerne.

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: 978-87-7014-506-0

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Definition af sværhedsgrad af sygdom

4. Risikogrupper

5. Systemisk glukokortikoid

5.1 Systemisk glukokortikoid til voksne

5.1.1 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).

Kommentar:

Anbefalingen gælder for personer fra 16 år og opefter.

Det anbefales at anvende dexamethason 6 mg dagligt i 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid. 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

5.1.2 Systemisk glukokortikoid til voksne uden behov for ilt

 Stærk anbefaling mod

Anvend ikke 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.

Kommentar:

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 obstruktiv lungesygdom, svært kredsløbssvigt og anafylaktisk shock.

5.1.3 Højddosis versus lavddosis systemisk glukokortikoid til voksne

 Svag anbefaling mod 

Anvend ikke rutinemæssigt højdosis fremfor lavdosis systemisk glukokortikoid til voksne med alvorlig/kritisk covid-19.

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosis behandling, fx. dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage (intravenøst eller per oralt) til voksne med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

Det vurderes, at højdosis behandling kan være indiceret til udvalgte patienter med alvorlig/kritisk covid-19, fx. patienter med udtalt systemisk inflammation, betydelig sygdomsbyrde, eller patienter med forværring i tilstanden trods behandling med standard dosis systemisk glukokortikoid.

Såfremt højdosis behandling vurderes indiceret, anbefales det at anvende dexamethason 12 mg dagligt i 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid. Behandlingen kan gives per oralt eller intravenøst.

5.2 Systemisk glukokortikoid til gravide

5.2.1 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).

Kommentar:

Det anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

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 præterm fødsel, anbefales det at anvende standard antenatal systemisk glukokortikoid (dexamethason 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.

5.2.2 Systemisk glukokortikoid til gravide uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

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

Kommentar:

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

5.2.3 Højdosering versus lavdosering systemisk glukokortikoid til gravide

Svag anbefaling mod Ny

Anvend ikke rutinemæssigt højdosering fremfor lavdosering systemisk glukokortikoid til gravide med alvorlig/kritisk covid-19.

Kommentar:

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosering behandling til gravide med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

Der anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i op til 10 dage, jvf. anbefaling 5.2.1. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

Hvis behandling med systemisk glukokortikoid er indiceret med henblik på føtal lungemodning hos gravide i risiko for præterm fødsel, anbefales det at anvende dexamethason 6 mg x 2 intramuskulært (IM) i 2 dage efterfulgt af prednisolon 40 mg x 1 (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 (IV) op til 10 dages behandling med systemisk glukokortikoid, jvf. anbefaling 5.2.1.

Det vurderes, at højdosering behandling kan være indiceret til udvalgte gravide patienter med alvorlig/kritisk covid-19, fx. patienter med udtalt systemisk inflammation, betydelig sygdomsbyrde, eller patienter med forværring i tilstanden trods behandling med standard dosering systemisk glukokortikoid.

5.3 Systemisk glukokortikoid til ammende

5.3.1 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).

Kommentar:

Det anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

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

5.3.2 Systemisk glukokortikoid til ammende uden behov for ilt

 Stærk anbefaling mod

Anvend ikke 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.

Kommentar:

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

5.3.3 Højdosering versus lavdosering systemisk glukokortikoid til ammende

 Svag anbefaling mod 

Anvend ikke rutinemæssigt højdosering fremfor lavdosering systemisk glukokortikoid til ammende med alvorlig/kritisk covid-19.

Kommentar:

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosering til ammende med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

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, jvf. anbefaling 5.3.1. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

Det vurderes, at højdosering behandling kan være indiceret til udvalgte ammende patienter med alvorlig/kritisk covid-19, fx. patienter med udtalt systemisk inflammation, betydelig sygdomsbyrde, eller patienter med forværring i tilstanden trods behandling med standard dosering systemisk glukokortikoid.

5.4 Systemisk glukokortikoid til børn og unge under 16 år

5.4.1 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)

Kommentar:

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det anbefales at anvende dexamethason 0.15 mg/kg/dag (max 6 mg/dag) i 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid. 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

5.4.2 Systemisk glukokortikoid til børn og unge uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke 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.

Kommentar:

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 bronchitis, alvorlige infektionssygdomme inklusiv meningitis, svært lungesvigt, og anafylaktisk shock.

5.4.3 Højdosering versus lavdosering systemisk glukokortikoid til børn og unge

Svag anbefaling mod Ny

Anvend ikke rutinemæssigt højdosering fremfor lavdosering systemisk glukokortikoid til børn og unge med alvorlig/kritisk covid-19.

Kommentar:

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosering behandling, fx dexamethason 0.15 mg/kg/dag (max 6 mg/dag) i op til 10 dage (intravenøst eller per oralt) til børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

Det vurderes, at højdosering behandling kan være indiceret til udvalgte børn og unge med alvorlig/kritisk covid-19, men at det i givet fald bør foregå efter konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

6. Remdesivir

6.1 Remdesivir til voksne

6.1.1 Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

Behandling med remdesivir kan overvejes til udvalgte højrisikopatienter med mild/moderat covid-19, herunder organtransplanterede patienter, patienter med aktiv malign hæmatologisk sygdom, og patienter i anden betydelig medicinsk immunosuppression.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.1.2 Remdesivir til voksne med alvorlig covid-19

 Svag anbefaling

Overvej remdesivir til voksne med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respirator).

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn på behandlingssvigt eller recidiv hos højrisikopatienter.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for voksne med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.1.3 Remdesivir til voksne med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til voksne med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

6.2 Remdesivir til gravide

6.2.1 Remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Behandling med remdesivir til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til gravide er begrænset [59].

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for gravide med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.2.2 Remdesivir til gravide med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej remdesivir til gravide med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Kommentar:

Behandling med remdesivir til gravide med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling) bør foregå efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til gravide er begrænset.

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn på behandlingssvigt eller recidiv hos højrisikopatienter.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for gravide med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.2.3 Remdesivir til gravide med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til gravide med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

6.3 Remdesivir til ammende

6.3.1 Remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Behandling med remdesivir til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til ammende er begrænset [59].

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for ammende med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.3.2 Remdesivir til ammende med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej remdesivir til ammende med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling).

Behandling med remdesivir til ammende med alvorlig covid-19 bør foregå efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til ammende er begrænset.

Det er uafklaret, om remdesivir udskilles i modermælken i klinisk betydende grad, og om der er behov for udmalkning.

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn til behandlingssvigt eller recidiv hos højriskpatienter.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for ammende med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.3.3 Remdesivir til ammende med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til ammende med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

6.4 Remdesivir til børn og unge under 16 år

6.4.1 Remdesivir til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til børn og unge med mild og moderat covid-19

Kommentar:

Behandling med remdesivir til børn og unge med mild/moderat covid-19 sjældent er indiceret, og kun efter tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage til børn og unge ≥ 12 år (≥ 40 kg).

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for børn/unge med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.4.2 Remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej remdesivir til børn og unge ≥ 12 år (≥ 40 kg) med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Kommentar:

Anbefalingen gælder børn og unge fra 12 til 16 år med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling).

Behandling med remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19 bør foregå efter konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn på behandlingssvigt eller recidiv hos højrisikopatienter.

Anvendelse af remdesivir til børn og unge under 12 år (under 40 kg) er off-label. Doseringen er i givet tilfælde 5 mg/kg IV det første døgn efterfulgt af 2.5 mg/kg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for børn/unge med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

6.4.3 Remdesivir til børn og unge med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til børn og unge med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Kommentar:

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

7. Interleukin-6-hæmmere

7.1 Tocilizumab

7.1.1 Tocilizumab til voksne

Stærk anbefaling

Anvend tocilizumab til voksne patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med systemisk inflammation, som er tidligt i forløbet af covid-19.

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Hvilket af disse tre lægemidler der vælges baseres på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold. Tocilizumab bør som udgangspunkt foretrækkes frem for sarilumab eller baricitinib, da tocilizumab er godkendt til brug ved covid-19 med behov for ilt hvorimod sarilumab og baricitinib ikke er godkendt

7.1.2 Tocilizumab til gravide

Svag anbefaling

Overvej at anvende tocilizumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Doseringen af tocilizumab bør baseres på den gravides aktuelle kropsvægt.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

7.1.3 Tocilizumab til ammende

Svag anbefaling

Overvej at anvende tocilizumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Doseringen af tocilizumab bør baseres på den ammandes aktuelle kropsvægt.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT $>1.5 \times$ øvre normalgrænse, trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$), og neutropeni ($<2 \times 10^9/L$).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

7.1.4 Tocilizumab til børn og unge under 16 år

Svag anbefaling

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

Kommentar:

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år, og bør foregå efter forudgående tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales at anvende tocilizumab intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min. i henhold til følgende som baserer sig på doseringen i RECOVERY forsøget og på doseringen hos børn med juvenil idiopatisk arthritis:

Børn ≤ 1 år: 12 mg/kg [32]

Børn < 30 kg: 12 mg/kg [35]

Børn ≥ 30 kg: 8 mg/kg (max 800 mg)

I rehabilitering og adaptering forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

7.2 Sarilumab

7.2.1 Sarilumab til voksne

Stærk anbefaling

Anvend sarilumab til voksne patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter. Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

Det anbefales at anvende sarilumab 400 mg intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min. Behandlingen bør påbegyndes tidligst muligt og i kombination med systemisk glukokortikoid.

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Hvilket af disse tre lægemidler der vælges baseres på tilgængelighed, erfaring og lokale forhold. Tocilizumab bør som udgangspunkt foretrækkes frem for sarilumab eller baricitinib, da tocilizumab er godkendt til brug ved covid-19 med behov for ilt hvorimod sarilumab og baricitinib ikke er godkendt. Tocilizumab er det mest velundersøgte lægemiddel til både covid-19 og generelt.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

Sarilumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med sarilumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med sarilumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<150 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

7.2.2 Sarilumab til gravide

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sarilumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Sarilumab frarådes til gravide, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [66], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

7.2.3 Sarilumab til ammende

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sarilumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Sarilumab frarådes til ammende, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [66], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

7.2.4 Sarilumab til børn og unge under 16 år



Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sarilumab til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Sarilumab frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [67], og der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

8. Baricitinib

8.1 Baricitinib til voksne

Stærk anbefaling

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

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

I overensstemmelse med den dosis der er anvendt i de kliniske forsøg, anbefales det at anvende baricitinib 4 mg dagligt i op til 14 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller via nasogastrisk sonde.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af baricitinib overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og baricitinib bør anvendes til voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Ved påvirket nyrefunktion anbefales dosisreduktion:

- eGFR < 15 mL/min/1.73m²: kontraindiceret
- eGFR 15-30 mL/min/1.73m²: 1 mg dagligt
- eGFR 30-60 mL/min/1.73m²: 2 mg dagligt
- eGFR > 60 mL/min/1.73m²: 4 mg dagligt

Øvrige kontraindikationer: anden alvorlig samtidig infektion, immundefekt, immunsuppression, divertikulose/divertikulitis, svær leversygdom, neutropeni (<2 x 10⁹/L), lymfocytopeni (<0,2 x 10⁹/L), anæmi, og tidligere venøs tromboemboli.

Man bør i forbindelse med opstart af Baricitinib (JAK-hæmmer) screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Hvilket af disse tre lægemidler der vælges baseres på tilgængelighed, erfaring og lokale forhold. Tocilizumab bør som udgangspunkt foretrækkes frem for sarilumab eller baricitinib, da tocilizumab er godkendt til brug ved covid-19 med behov for ilt hvorimod sarilumab og baricitinib ikke er godkendt.

Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Behandling med baricitinib er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke.

Hvis det godkendte lægemiddel tocilizumab er tilgængeligt, bør dette anvendes fremfor baricitinib, som ikke er godkendt.

8.2 Baricitinib til gravide

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Baricitinib er kontraindiceret til gravide uanset sværhedsgrad af sygdom på baggrund af mistanke om teratogen effekt.

8.3 Baricitinib til ammende



Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Baricitinib frarådes til ammende, da der ikke foreligger humane sikkerhedsdata.

8.4 Baricitinib til børn og unge under 16 år



Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssig baricitinib til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Kommentar:

Baricitinib frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe.

9. Tromboseprofylakse

9.1 Tromboseprofylakse til voksne

9.1.1 Voksne med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til voksne med alvorlig covid-19 og indikation for tromboseprofylakse

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 200 IE/kg x 1 dagligt SC fordelt på 1-2 doser (max 18.000 IE dagligt)
- Enoxaparin 1 mg/kg x 2 dagligt SC eller 1.5 mg/kg x 1 dagligt SC
- Tinzaparin 175 IE/kg x 1 dagligt SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når patienten ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal $< 50 \times 10^9/L$
- Kritisk hypertension (BT $> 200/120$ mmHg)
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Forudgående antitrombotisk behandling med trombocytfunktions- eller koagulationshæmmere
- Medfødte eller erhvervede hæmostasedefekter
- Septisk endokardit

Det vurderes at ikke alle voksne med alvorlig covid-19 bør tilbydes behandling med tromboseprofylakse.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at følgende patienter med alvorlig covid-19 er egnede til tromboseprofylakse:

- Høj risiko for tromboembolisk sygdom
- Tidligere venøs tromboemboli
- Kendt trombofili
- Paralyse af underekstremiteten
- Forventet flere dages immobilisering
- Aktiv cancer
- Alder over 60 år

9.1.2 Voksne med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til voksne med kritisk covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Det anbefales at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 5.000 IE x 1 SC
- Enoxaparin 40 mg x 1 SC
- Tinzaparin 4.500 IE x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når patienten ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal $< 30 \times 10^9/L$

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til patienter med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

9.2 Tromboseprofylakse til gravide

9.2.1 Gravide med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til gravide med alvorlig covid-19 og indikation for tromboseprofylakse

Kommentar:

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC) doseret i henhold til kvindens kropsvægt inden graviditet.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 200 IE/kg x 1 dagligt SC fordelt på 1-2 doser (max 18.000 IE dagligt)
- Enoxaparin 1 mg/kg x 2 dagligt SC eller 1.5 mg/kg x 1 dagligt SC
- Tinzaparin 175 IE/kg x 1 dagligt SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den gravide ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Forventet fødsel indenfor 24 timer
- Trombocytal $< 50 \times 10^9/L$
- Kritisk hypertension (BT $> 200/120$ mmHg)
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Forudgående antitrombotisk behandling med trombocytfunktions- eller koagulationshæmmere
- Medfødte eller erhvervede hæmostasedefekter
- Septisk endokardit

9.2.2 Gravide med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til gravide med kritisk covid-19

Kommentar:

Det anbefales at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt subcutant (SC) doseret i henholdt til kvindens kropsvægt inden graviditet.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

< 50 kg	Dalteparin 2.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 20 mg x 1 SC / Tinzaparin 3.500 IE x 1 SC
50-90 kg	Dalteparin 5.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 40 mg x 1 SC / Tinzaparin 4.500 IE x 1 SC
91-130 kg	Dalteparin 7.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 60 mg x 1 SC / Tinzaparin 8.000 IE x 1 SC
131-170 kg	Dalteparin 10.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 80 mg x 1 SC / Tinzaparin 10.000 IE x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den gravide ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal < $30 \times 10^9/L$
- Forventet fødsel indenfor 12-24 timer

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til gravide med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

9.3 Tromboseprofylakse til ammende

9.3.1 Ammende med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til ammende med alvorlig covid-19 og indikation for tromboseprofylakse

Kommentar:

Anbefalingen gælder indtil 6 uger efter fødslen. Herefter kan anbefalingen for voksne med alvorlig covid-19 anvendes.

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC) doseret i henhold til den ammendes kropsvægt.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 200 IE/kg x 1 dagligt SC fordelt på 1-2 doser (max 18.000 IE dagligt)
- Enoxaparin 1 mg/kg x 2 dagligt SC eller 1.5 mg/kg x 1 dagligt SC
- Tinzaparin 175 IE/kg x 1 dagligt SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den ammende ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal $< 50 \times 10^9/L$
- Kritisk hypertension (BT $> 200/120$ mmHg)
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Forudgående antitrombotisk behandling med trombocytfunktions- eller koagulationshæmmere)
- Medfødte eller erhvervede hæmostasedefekter
- Septisk endokardit

9.3.2 Ammende med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til ammende med kritisk covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder indtil 6 uger efter fødslen. Herefter kan anbefalingen for voksne med kritisk covid-19 anvendes.

Det anbefales, at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt subcutant (SC) doseret i henholdt til den ammendes kropsvægt.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

< 50 kg	Dalteparin 2.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 20 mg x 1 SC / Tinzaparin 3.500 IE x 1 SC
50-90 kg	Dalteparin 5.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 40 mg x 1 SC / Tinzaparin 4.500 IE x 1 SC
91-130 kg	Dalteparin 7.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 60 mg x 1 SC / Tinzaparin 8.000 IE x 1 SC
131-170 kg	Dalteparin 10.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 80 mg x 1 SC / Tinzaparin 10.000 IE x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den ammende ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal < 30 x 10⁹/L

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til ammende med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

9.4 Tromboseprofylakse til børn og unge under 16 år

9.4.1 Børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til børn og unge med alvorlig covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det vurderes at ikke alle børn og unge med alvorlig covid-19 bør tilbydes behandling med tromboseprofylakse.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at tromboseprofylakse kan overvejes til følgende børn og unge med alvorlig covid-19:

- Høj risiko for tromboembolisk sygdom
- Tidligere venøs tromboemboli
- Familieanamnese med venøs tromboemboli
- Kendt trombofili
- Centralt venøst kateter (CVK)
- P-pille anvendelse
- Forventet flere dages immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

Børn ≤ 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1.5 mg/kg x 1 SC / Tinzaparin 75 IE/kg x 1 SC
Børn > 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1 mg/kg x 2 SC / Tinzaparin 50-75 IE/kg x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når barnet/den unge ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal < 30 x 10⁹/L

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til børn og unge med alvorlig covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

9.4.2 Børn og unge med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til børn og unge med kritisk covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det vurderes at ikke alle børn og unge med kritisk covid-19 bør tilbydes behandling med tromboseprofylakse, men at tromboseprofylakse kan overvejes til følgende børn og unge med kritisk covid-19:

- Høj risiko for tromboembolisk sygdom
- Tidligere venøs tromboemboli
- Familieanamnese med venøs tromboemboli
- Kendt trombofili
- Centralt venøst kateter (CVK)
- P-pille anvendelse
- Forventet flere dages immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

Børn ≤ 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1.5 mg/kg x 1 SC / Tinzaparin 75 IE/kg x 1 SC
Børn > 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1 mg/kg x 2 SC / Tinzaparin 50-75 IE/kg x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når barnet/den unge ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytaltal < 30 x 10⁹/L

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til børn og unge med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

10. Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld)

10.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til voksne med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede. Dog kan behandling med tixagevimab plus cilgavimab overvejes til udvalgte personer med en symptomvarighed på under 5 dage og en høj risiko for hospitalsindlæggelse, jvf. risikotabel på kapitel 4.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

10.2 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til gravide er begrænset.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

10.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til ammende er begrænset.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

10.4 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19, da anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med covid-19 begrænset.

Virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

11. Sotrovimab

11.1 Sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

11.2 Sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

11.3 Sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

11.4 Sotrovimab til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til børn/unge med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

12. Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

12.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til voksne med mild eller moderat covid 19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

12.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til gravide med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

12.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til ammende med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

12.4 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til børn og unge med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Kommentar:

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

13. Implementering

14. Monitorering

15. Opdatering og videre forskning

16. Beskrivelse af anvendt metode

17. Fokuserede spørgsmål

18. Arbejds- og referencegruppe

19. Patientcases

20. Begreber og forkortelser

1. Læsevejledning

Læsevejledning

Vi udarbejder anbefalinger 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

Vi har fire typer anbefalinger. Anbefalingen har en retning og en styrke. Anbefalingen er i udgangspunktet for eller imod en intervention eller diagnostisk test og styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Vurdering af anbefalingens retning og styrke giver på den måde mulighed for fire typer anbefalinger:

- Stærk anbefaling for
- Svag anbefaling for
- Svag anbefaling imod
- Stærk anbefaling imod

Når vi afvejer styrken og retningen af en anbefaling, vurderer vi følgende kriterier:

- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger
- Den overordnede tiltro til evidensen
- Patienternes præferencer og værdier
- Ressourcer
- Lighed i sundhed
- Accept
- Gennemførlighed

Retning og styrke af en anbefaling afhænger i udgangspunktet af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patienternes præferencer og værdier samt den overordnede tiltro til evidensen. Vi vurderer også om eventuelle ændringer i ressourceforbrug påvirker anbefalingen, om anbefalingen kan medføre ulighed i sundhed samt om hvorvidt anbefalingen er acceptabel for patienter og klinikere. Til sidst vurderer vi, om der er udfordringer i forhold til implementering af anbefalingen i kliniske praksis (gennemførlighed).

Stærk anbefaling

Ordlyd: *Giv/brug/ansvend...*

Vi bruger en stærk anbefaling for, når der er moderat til høj tiltro til evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle eller næsten alle patienter vil ønske den anbefalede intervention frem for alternativet.

En stærk anbefaling for er mest sandsynlig når:

Der er høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro

Der er stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger ved interventionen i forhold til alternativet.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Betydning for klinisk praksis:

Vi vurderer, at de langt de fleste patienter vil ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen frem for alternativet.

Svag anbefaling

Ordlyd: *Overvej at ... betinget af ..., da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger som...*

Vi bruger en svag anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Vi bruger også en svag anbefaling for, når vi vurderer, at patienters præferencer varierer eller er usikre.

En svag anbefaling for er mest sandsynlig når:

Der er lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig for interventionen. Vi vurderer at de gavnlige virkninger er større end skadevirkningerne.

Vi vurderer, at patienternes værdier og præferencer varierer væsentligt, eller præferencerne er usikre eller ukendte.

Betydning for klinisk praksis:

Vi vurderer, at de fleste patienter vil ønske interventionen, men nogen vil fravælge den

Klinikeren og patienten skal i samarbejde træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling mod

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger som...*

Eller: *Anvend ikke ... rutinemæssigt, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger som...*

Vi bruger en svag anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen større end fordelene, men balancen mellem ulemper og fordele er vanskelig at afgøre. Forskellene mellem alternativerne er små og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Vi bruger også en svag anbefaling imod, når vi vurderer, at patienters præferencer varierer.

En svag anbefaling imod er mest sandsynlig når:

Der er lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Vi vurderer at skadevirkningerne er større end den gavnlige effekt.

Vi vurderer at, patienternes værdier og præferencer varierer væsentlig, eller præferencerne er usikre eller ukendte.

Betydning for klinisk praksis:

Vi vurderer, at de fleste patienter vil fravælge interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren og patienten skal i samarbejde træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling mod

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Vi bruger en stærk anbefaling imod, når der er evidens af moderat til høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi bruger også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

En stærk anbefaling imod er mest sandsynlig når:

Der er høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro til evidensen

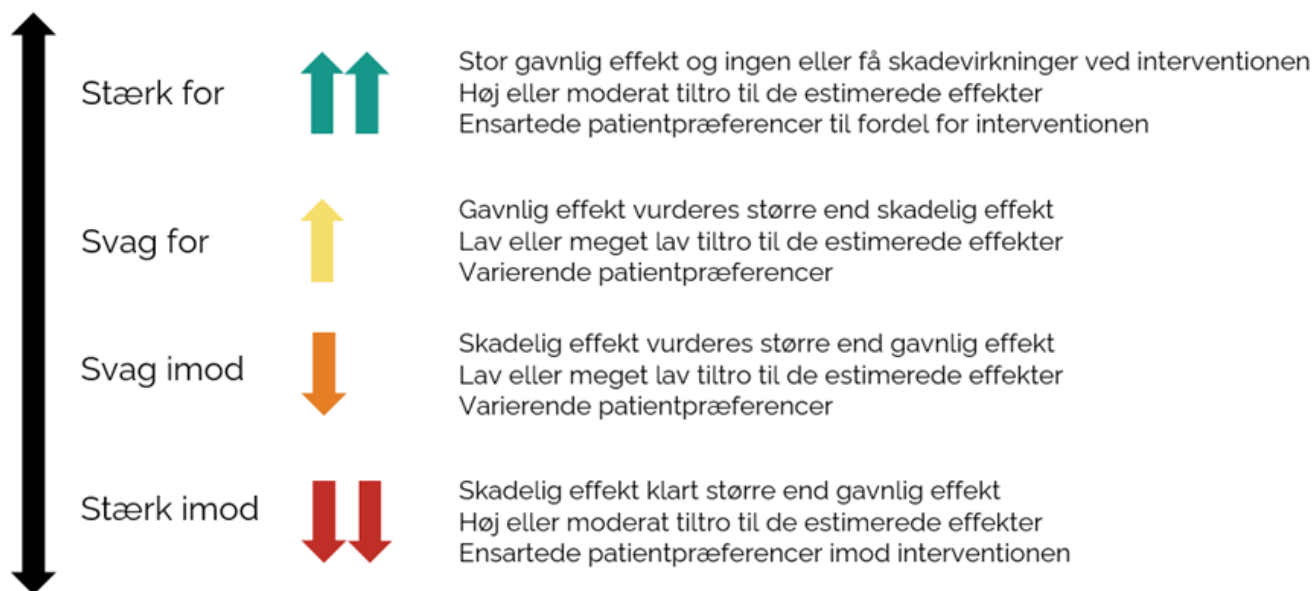
Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Betydning for klinisk praksis:

Vi vurderer, at de fleste patienter vil fravælge fra interventionen og kun få vil ønske den
Klinikeren vil meget sjældent ønske at tilbyde interventionen.



Sammenfatning af evidensen:

For hver anbefaling præsenterer vi en sammenfatning af den evidens, der ligger til grund for anbefalingen sammen med evidensprofiler med de samlede effektestimater, tiltroen til effektestimaterne og 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

Under nøgleinformationer giver vi en fyldestgørende beskrivelse af de kriterier vi vurderer, når vi afvejer styrken og retningen af en anbefaling. De kriterier vi vurderer for at udarbejde anbefalingen er:

- Gavnlige og skadelige virkninger
- Den overordnede tiltro til evidensen
- Patienternes værdier og præferencer
- Ressourcer
- Lighed i sundhed
- Accept
- Gennemførlighed

Rationale

I Rationalet beskriver vi, hvordan de ovenstående kriterier blev afvejet i forhold til hinanden og resulterede i anbefalingens retning og styrke.

Videre læsning

Du kan få en hurtig og informativ introduktion til GRADE i 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>.

I Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) kan du læse mere om de metoder vi bruger, når vi udarbejder nationale kliniske anbefalinger.

God læselyst.

2. Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske anbefalinger er 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 sundhedsvæsenet i forbindelse med brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19.

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 [102]. Den australske retningslinje 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 [102].

Arbejdsgruppen bag denne NKA har formuleret og prioriteret deres egne PICO-spørgsmål, der er vurderet 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.

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.

Evidensprofiler og sammenfatning af evidens er adapteret fra den australske retningslinje og præsenteres som det eneste på engelsk i denne retningslinje.

Den australske retningslinje er udarbejdet efter GRADE-metoden og har herved brugt den samme metode som Sundhedsstyrelsen anvender ved udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger. Behandlingsformerne som er præsenteret i retningslinjen er prioriteret af arbejdsgruppen og ikke alle behandlingsformer fra den Australske retningslinje er medtaget i denne NKA. Arbejdsgruppen vil løbende diskutere om nye behandlingsformer skal inkluderes. Ved adaptationsprocessen 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, og det har vist sig, at de forskellige varianter er forbundet med forskellig grad af smitsomhed, sygelighed og dødelighed. Denne udvikling går meget stærkt, og det er derfor et særligt vilkår der indeværende anbefaling, at den delvist baserer sig på data, der er genereret mens de dominerende varianter var nogle andre og befolkningssimmuniteten en anden. Der er taget forbehold herfor i vurderingen af evidensen.

Viden om immunitet, vaccinationsstatus, og virusvarianter danner baggrund for anbefalingerne, således at alle anbefalinger er relevante og gældende for de til enhver tid aktuelle patienter. Hvis et eller flere forhold ændrer sig, vil anbefalingerne blive opdateret.

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

De 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 til 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 om patientværdier og præferencer.

3. Definition af sværhedsgrad af sygdom

Definitioner af sværhedsgrad af covid-19 har taget udgangspunkt i definitionerne fra den australske retningslinje [102]. 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
<p>Et individ uden symptomer tydende på moderat eller svær sygdom:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen eller milde symptomer (feber, hoste, halssmerter, hovedpine, muskelsmerter, kvalme, opkastning, diarre, tab af lugte og smagssans) Ingen respiratoriske symptomer Ingen kliniske eller billeddiagnostiske holdepunkter for nedre luftvejsinfektion 	<p>Stabil patient med kliniske eller billeddiagnostiske tegn på nedre luftvejsinfektion</p> <ul style="list-style-type: none"> Perifer iltmætning på mindst 94% (1) uden ilttilskud i hvile Fald i iltmætning eller åndenød ved let fysisk aktivitet 	<p>Patient med forværring af moderat sygdom</p> <p>ELLER</p> <p>mindst et af følgende kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Respirationsfrekvens > 30/min Iltmætning < 94% (1) (med eller uden ilttilskud) Udbredte infiltrater billeddiagnostisk 	<p>Patient som opfylder et eller flere af følgende kriterier:</p> <p>1. Respiratorisk svigt – med en eller flere af følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Svært respiratorisk svigt/ARDS Forværring i tilstanden under behandling med non-invasiv ventilation (NIV) eller high-flow nasal iltterapi (HFNO) Behov for invasiv mekanisk ventilation (respiratorbehandling) <p>2. Kredsløbssvigt/shock</p> <p>3. Bevidsthedssvækkelse</p> <p>4. Andre organsvigt</p>

(1) Saturationsgrænser kan være anderledes for patienter med kronisk respirationsinsufficiens

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	MODERAT	ALVORLIG	KRITISK
	<i>Ikke indlæggelseskrævende</i>	<i>Indlæggelseskrævende</i>	<i>Hypoksi</i>	<i>Behov for Intensiv terapi</i>

Hydrering og bevidsthedsniveau	Normalt/let nedsat væskeindtag OG Normal bevidsthed	Nedsat væskeindtag med behov for væske via sonde eller iv OG Normal bevidsthed	Nedsat væskeindtag med behov for væske via sonde eller iv ELLER Træthed/sløvhed, men vækkes nemt	Ringe væskeindtag med behov for væske iv ELLER Nedsat bevidsthedsniveau/ ukontaktbar
Respiratorisk status	Ingen/milde øvre luftvejssymptomer	Moderat øget respirationsarbejde ELLER Kort selvlimiterende apnø (spædbørn)	Svært øget respirationsarbejde ELLER Stimulationskrævende apnø (spædbarn)	Respiratorisk svigt med behov for understøttende behandling ELLER Kredsløbssvigt med behov medicinsk behandling ELLER Andet organsvigt
Saturation og ilttilskud⁽¹⁾	Saturation $\geq 95\%$ uden ilttilskud	Saturation 90-94% uden ilttilskud Saturation $>94\%$ med ilttilskud	Saturation 85-89% uden ilttilskud 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. Risikogrupper

Nedenstående tabel viser 30-dages risikoen for indlæggelse. Tallene baserer sig primært på de offentligt tilgængelige fokusrapporter fra SSI, udarbejdet af Niels Obel (<https://covid19.ssi.dk/analyser-og-prognoser/fokusrapporter>).

30 dages risiko for indlæggelse efter smitte med SARS-CoV-2, omikron BA2 variant

	Fuldt vaccineret*			IKKE fuldt vaccineret*		
	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3
Alder (år)	<ul style="list-style-type: none"> Ingen Komorbiditet Gravide 	<ul style="list-style-type: none"> Komorbiditet** Socialt udsatte 	<ul style="list-style-type: none"> Hæmatologiske patienter *** Organtransplanterede patienter over 65 år Anden svær immunsuppression efter individuel vurdering Gravide i høj risiko **** 	<ul style="list-style-type: none"> Ingen Komorbiditet 	<ul style="list-style-type: none"> Komorbiditet** Socialt udsatte Gravide***** 	<ul style="list-style-type: none"> Hæmatologiske patienter *** Organtransplanterede patienter over 65 år Anden svær immunsuppression efter individuel vurdering Gravide i høj risiko ****
<18						
18 - 49						
50 - 64						
65 - 79						
>=80						

Tabellen viser 30-dages risikoen for indlæggelse. Tallene baserer sig primært på de offentligt tilgængelige fokusrapporter fra SSI, udarbejdet af Niels Obel (<https://covid19.ssi.dk/analyser-og-prognoser/fokusrapporter>).

Lav risiko for indlæggelse (<1%)

Moderat risiko for indlæggelse (1-5%)

Mellemhøj risiko for indlæggelse (5-10%)

Høj risiko for indlæggelse (>10%)

* med fuldt vaccineret menes, at man har modtaget de til enhver tid gældende rekommanderede tilbud om vaccine iht SSTs retningslinjer, eller at man har været dokumenteret smittet inden for det sidste halve år. Ikke fuldt vaccineret er alle andre.

** Komorbiditet iht Charlson Comorbidity Index (CCI) iht nedenstående tabel, som også viser overlap mellem komorbiditet iht CCI og iht Sundhedsstyrelsens faglige notat vedrørende behandling af COVID-19 med orale antiviralia (https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Tabletbehandling/Fagligt-notat-vedr_-behandling-af-covid-19-med-orale-antiviralia_110222.ashx?sc_lang=da&hash=6C8A4CCE88A48AECC40465E830A4ACAA).

	CCI	Sundhedsstyrelsen
Hjerte	<ul style="list-style-type: none"> Hjerteinsufficiens tidligere myokardieinfarkt 	<ul style="list-style-type: none"> Alvorlig hjertesygdom
Kar	<ul style="list-style-type: none"> Perifær arteriel sygdom 	
Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> Demens Cerebrovaskulær sygdom Hemiplegi 	<ul style="list-style-type: none"> Neurologisk sygdom med betydende funktionsnedsættelse
Psykatri		<ul style="list-style-type: none"> Svær psykisk sygdom, særligt svær skizofreni

Lunge	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk lungesygdom 	<ul style="list-style-type: none"> • Svær lungesygdom
Reumatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Bindevævssygdom 	
Gastroenterologi	<ul style="list-style-type: none"> • Mavesår • Kronisk leversygdom 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlig kronisk leversygdom eller korttarmssyndrom
Endokrinologi	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • Dårligt reguleret diabetes • BMI over 35 • BMI over 30 og samtidig kronisk sygdom
Nefrologi	<ul style="list-style-type: none"> • Moderat til svær nyresygdom 	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk nyresvigt (dog bør der udvises forsigtighed ved svær nyre-insufficiens)
Systemisk/ immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer • Leukæmi og lymfom 	<ul style="list-style-type: none"> • Udbredt (metastatisk) kræft eller nylig eller aktiv cancer • Tilstande med nedsat immunforsvar grundet sygdom eller immunhæmmende behandling⁸
Infektiøst	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS 	
Andet		<ul style="list-style-type: none"> • Downs syndrom • Social udsatte, inklusiv personer med et misbrug, hjemløse og psykisk syge med multisygdom

***: Autolog/allogen hæmatopietisk stamcelletransplantation, malignt lymfom i aktiv behandling, kronisk lymfatisk leukæmi i aktiv behandling, myelomatose i aktiv behandling, myelodysplastisk syndrom og akut leukæmi i behandling med induktionskemoterapi, malign B-celle sygdom og anti-CD20-antistofbehandling indenfor 12 mdr, myelofibrose i behandling med JAK-hæmmer, uvaccinerede med B-celle defekt, hvor vaccination ikke er muligt. Er adapteret fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin's COVID guidelines: <https://www.infmed.dk/covid>.

****: <https://www.dsog.dk/covid19>

*****: Graviditet udgør en risiko uanset alderen, hvorfor selv gravide < 18 år formodes at have en moderat risiko for indlæggelse (1-5%).

5. 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. Den optimale dosis af systemisk glukokortikoid til patienter med covid-19 er ligeledes 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.

5.1 Systemisk glukokortikoid til voksne

5.1.1 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 for personer fra 16 år og opefter.

Det anbefales at anvende dexamethason 6 mg dagligt i 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid. 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

Gavnlig 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 patienter indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

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

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis ikke antallet af personer med alvorlige hændelser 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 respiratorbehandling 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 hændelser (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 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 respiratorbehandling 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.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider 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.

Gennemførlighed

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 respiratorbehandling 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 [25] of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 [8][9][3][23][24][15][16], one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 [20], and one study of patients with severe COVID-19 [10]. 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 [26] and sepsis [21]—provided indirect evidence for serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found [6][11][22]. 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 [23][24][20], three compared hydrocortisone with standard care [8][3][16] and three compared methylprednisolone with standard care [9][15][10].

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 [20]) and no breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>All-cause mortality [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.84 (CI 95% 0.73 – 0.98) Baseret på data fra 5,789 patienter i 9 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>316 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>265 per 1.000</p> <p>51 færre per 1.000 (CI 95% 85 færre – 6 færre)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig inkonsistente resultater²</p>	<p>Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos voksne med behov for iltbehandling</p>
<p>Invasive mechanical ventilation or death [adults requiring oxygen]³ Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.88 (CI 95% 0.79 – 0.97) Baseret på data fra 3,883 patienter i 1 studier.⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>320 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>282 per 1.000</p> <p>38 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 10 færre)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat⁵</p>	<p>Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis behov for invasiv respiratorbehandling eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos voksne med behov for iltbehandling</p>
<p>Serious adverse events [adults requiring</p>	<p>Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.53 – 1.19) Baseret på data fra 696</p>	<p>234 per 1.000</p>	<p>187 per 1.000</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig</p>	<p>Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis ikke</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
oxygen] Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	patienter i 6 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	Forskel:	47 færre per 1.000 (CI 95% 110 færre – 44 flere)	inkonsistente resultater ⁷	antallet af patienter med alvorlige hændelser (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 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 Forskel:	640 per 1.000 58 flere per 1.000 (CI 95% 35 flere – 87 flere)	Moderat 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 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 Forskel:	178 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 85 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat 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 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 Forskel:	194 per 1.000 39 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 88 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹³	Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos voksne uden behov for iltbehandling
Discharge from hospital [adults not requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment 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 Forskel:	772 per 1.000 32 færre per 1.000 (CI 95% 80 færre – 8 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁵	Systemisk glukokortikoid påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt voksne uden behov for iltbehandling i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Gastrointestinal bleeding End of treatment 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 Forskel:	51 per 1.000 3 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre – 16 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁷	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad
Super infections End of treatment 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 Forskel:	188 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁹	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad
Hyperglycaemia End of treatment 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 Forskel:	332 per 1.000 46 flere per 1.000 (CI 95% 23 flere – 72 flere)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi
Neuromuscular weakness End of treatment 6 Vigtig	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 Forskel:	75 per 1.000 6 flere per 1.000 (CI 95% 10 færre – 27 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²³	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad
Neuropsychiatri c effects End of treatment 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 Forskel:	28 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 21 færre – 22 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁵	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsychiatiske effekter i betydelig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: CAPE COVID 2020, Steroids-SARI 2020, RECOVERY, RECOVERY, DEXA-COVID 19 2020, Edalatifard 2020, CoDEX 2020, METCOVID 2020, COVID STEROID 2020, REMAP-CAP 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 [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

6. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: REMAP-CAP 2020, CAPE COVID 2020, COVID STEROID 2020, CoDEX 2020, DEXA-COVID 19 2020, Steroids-SARI 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 [2] 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 [2] 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 [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
14. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
16. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
18. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
20. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.**
22. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
24. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

2. Systemic corticosteroids for COVID-19.
3. 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](#)
6. 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](#)
8. 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](#)
9. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; [Link](#)
10. 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](#)
11. 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](#)

15. 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](#)

16. 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](#)

17. 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](#)

20. 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](#)

21. Rochweg 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](#)

22. 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](#)

23. 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](#)

24. 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](#)

25. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; [Link](#)

26. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg 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](#)

5.1.2 Systemisk glukokortikoid til voksne uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke systemisk glukokortikoid til voksne med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlige 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 obstruktiv 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 respiratorbehandling 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 respiratorbehandling* 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 er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes.

De kritiske outcomes *død af alle årsager* og *invasiv respiratorbehandling eller død* blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (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 til patient og pårørende af forskellen på forebyggelse af forværring i tilstanden (alvorlig sygdom) versus behandling af kritisk sygdom kan i den sammenhæng være hjælpsom.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod systemisk glukokortikoid forventes, at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod 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 respiratorbehandling 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	Sammenligning Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
----------------------	------------------------	--------------------------------	---------------------------------	---	------------

Se evidensprofil for systemisk glukokortikoid til voksne med behov for ilt under afsnit 4.1.1

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag

Vedhæftede Billeder

5.1.3 Højddosis versus lavdosis systemisk glukokortikoid til voksne

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt højddosis fremfor lavdosis systemisk glukokortikoid til voksne med alvorlig/kritisk covid-19.

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosis behandling, fx. dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage (intravenøst eller per oralt) til voksne med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

Det vurderes, at højddosis behandling kan være indiceret til udvalgte patienter med alvorlig/kritisk covid-19, fx. patienter med udtalt systemisk inflammation, betydelig sygdomsbyrde, eller patienter med forværring i tilstanden trods behandling med standard dosis systemisk glukokortikoid.

Såfremt højddosis behandling vurderes indiceret, anbefales det at anvende dexamethason 12 mg dagligt i 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid. Behandlingen kan gives per oralt eller intravenøst.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Højddosis systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad sammenlignet med lavdosis systemisk glukokortikoid (6 færre per 1000 voksne patienter).

Højddosis systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad (8 flere per 1000 voksne patienter).

Højddosis systemisk glukokortikoid medfører sandsynligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling (1.1 dag).

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes "død af alle årsager" og "alvorlige hændelser" er samlet set lav. Der er samlet set nedgraderet 2 gange. Årsagerne til nedgradering er på grund af alvorlig risiko for bias, inkonsistente

resultater, og alvorlig upræcist effektestimat.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter forventes at tillægge den ekstra dag i live uden behov for respirator værdi, mens andre ikke vil tillægge dette betydende værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider 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.

Det vil forventeligt kræve en mindre indsats, hvis behandlingen af systemisk glukokortikoid skal ændres fra standard (lav) dosis til højdosis behandling, da standardbehandlingen er veletableret.

Gennemførlighed

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 der sandsynligvis er lille eller ingen forskel mellem højdosis og lavdosis behandling med systemisk glukokortikoid til voksne med alvorlig/kritisk covid-19.

Samtidig forventes patientpræferencer at være varierende.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne med alvorlig/kritisk covid-19
Intervention: Højdosis systemisk glukokortikoid
Sammenligning: Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid

Sammenfatning

The body of evidence indicates that there is likely little to no difference between using high dose versus standard (low) dose systemic glukokortikoids in patients with severe/critical covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence derives from an updated systematic review comprising 17 randomised clinical trials (5.524 participants) in patients with severe/critical covid-19 [128].

Study characteristics

The study population was adults with severe or critical covid-19, i.e. patients with hypoxemia and need for oxygen.

The intervention of interest in the included trials was dexamethason in varying doses (12-24 mg IV) or methylprednisolon in varying doses (60-250 mg IV), whereas the comparator was dexamethason 6 or 8 mg IV.

What are the main results?

High dose versus low (standard) dose systemic glukokortikoid may result in little to no difference in all-cause mortality and serious adverse events, and probably results in little to no difference in days alive without mechanical ventilation.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the two critical outcomes was low (downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid	Intervention Højdosis systemisk glukokortikoid	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Follow-up 90 days 9 Kritisk	Relative risiko 0.97 (CI 95% 0.81 – 1.15) Baseret på data fra 5,524 patienter i 17 studier. (Randomiserede studier)	207 per 1.000 Forskel:	201 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 39 færre – 31 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹	Højdosis systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad
Serious adverse events Follow-up 30 days 9 Kritisk	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.83 – 1.25) Baseret på data fra 5,097 patienter i 14 studier. (Randomiserede studier)	420 per 1.000 Forskel:	428 per 1.000 8 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 105 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²	Højdosis systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
Days alive without mechanical ventilation Follow-up 30 days	Målt med: Dage Skala: -5 – 5 Højere bedre Baseret på data fra 1,329 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)	Forskel:	MD 1.14 højere (CI 95% 0.03 lavere – 2.32 højere)	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ³	Højdosis systemisk glukokortikoid medfører sandsynligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid	Intervention Højdosisk systemisk glukokortikoid	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6	Vigtig				

1. **Risiko for bias: alvorligt.** Selective outcome reporting. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 53%. The direction of the effect is not consistent between the included studies, 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.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Selective outcome reporting. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 86%. 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., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
3. **Risiko for bias: alvorligt.** Selective outcome reporting.

Vedhæftede Billeder

5.2 Systemisk glukokortikoid til gravide

5.2.1 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 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

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 præterm 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 præterm 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 [7]) 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

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med systemisk glukokortikoid til gravide med covid-19.

Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø og behovet for *invasiv respiratorbehandling* hos voksne med covid-19 med behov for ilt. Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos gravide med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

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 patienter indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

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

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af personer med alvorlige hændelser hos gravide med behov for iltbehandling, men øger sandsynligvis antallet af 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 [4][12].

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 respiratorbehandling 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 hændelser (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 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 (4 gravide i alt). 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 sammensatte kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller død* er nedgraderet én på grund af alvorligt upræcist effektestimater (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 [4][12].

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

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.

Gennemførlighed

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 respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt, og at dette forventes at kunne overføres 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 glukokortikoid 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 [25] of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 [8][9][3][23][24][15][16], one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 [20], and one study of patients with severe COVID-19 [10]. 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 [26] and sepsis [21]—provided indirect evidence for serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found [6][11][22]. 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 [23][24][20], three compared hydrocortisone with standard care [8][3][16] and three compared methylprednisolone with standard care [9][15][10].

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 [20]) and no breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>All-cause mortality [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.84 (CI 95% 0.73 – 0.98) Baseret på data fra 5,789 patienter i 9 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>316 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>265 per 1.000</p> <p>51 færre per 1.000 (CI 95% 85 færre – 6 færre)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed²</p>	<p>Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide med behov for iltbehandling</p>
<p>Invasive mechanical ventilation or death [adults requiring oxygen]³ Within 28 days after commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.88 (CI 95% 0.79 – 0.97) Baseret på data fra 3,883 patienter i 1 studier.⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>320 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>282 per 1.000</p> <p>38 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 10 færre)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater⁵</p>	<p>Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis behov for invasiv respiratorbehandling eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide med behov</p>
<p>Serious adverse events [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.53 – 1.19) Baseret på data fra 696 patienter i 6 studier.⁶ (Randomiserede studier)</p>	<p>234 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>187 per 1.000</p> <p>47 færre per 1.000 (CI 95% 110 færre – 44 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed⁷</p>	<p>Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (inden for 28 dage) blandt gravide med behov for iltbehandling i betydelig grad</p>
<p>Discharge from hospital [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.1 (CI 95% 1.06 – 1.15) Baseret på data fra 4,952 patienter i 2 studier.⁸ (Randomiserede studier)</p>	<p>582 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>640 per 1.000</p> <p>58 flere per 1.000 (CI 95% 35 flere – 87 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed⁹</p>	<p>Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt gravide med behov for iltbehandling</p>
<p>All-cause mortality [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing</p>	<p>Relative risiko 1.27 (CI 95% 1 – 1.61) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier.¹⁰ (Randomiserede studier)</p>	<p>140 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>178 per 1.000</p> <p>38 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 85 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater¹¹</p>	<p>Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide uden behov for iltbehandling</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
treatment					
9 Kritisk					
Invasive mechanical ventilation or death [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing treatment	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	194 per 1.000	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹³	Systemisk glukokortikoid øger muligvis antal patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide uden behov for
9 Kritisk					
Discharge from hospital [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing treatment	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	772 per 1.000	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat 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
6 Vigtig					
Gastrointestinal bleeding End of treatment	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	51 per 1.000	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁷	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad
6 Vigtig					
Super infections End of treatment	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	188 per 1.000	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁹	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med superinfektion i betydelig grad
6 Vigtig					
Hyperglycaemia End of treatment	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	332 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²¹	Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antal patienter med hyperglykæmi
6 Vigtig					

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			– 72 flere)		
Neuromuscular weakness End of treatment 6 Vigtig	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 Forskel:	75 per 1.000 6 flere per 1.000 (CI 95% 10 færre – 27 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²³	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad
Neuropsychiatric effects End of treatment 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 Forskel:	28 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 21 færre – 22 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁵	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med neuropsychiatrisk effekt i betydelig grad

- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: REMAP-CAP 2020, Steroids-SARI 2020, METCOVID 2020, RECOVERY, COVID STEROID 2020, CoDEX 2020, CAPE COVID 2020, RECOVERY, Edalatifard 2020, DEXA-COVID 19 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- 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
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: CoDEX 2020, Steroids-SARI 2020, CAPE COVID 2020, COVID STEROID 2020, DEXA-COVID 19 2020, REMAP-CAP 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY, RECOVERY, Edalatifard 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

effektestimat: alvorligt. Only data from one study.

16. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

17. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

18. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

19. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

20. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

21. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

22. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

23. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

24. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

2. Systemic corticosteroids for COVID-19.

3. 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](#)

8. 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](#)

9. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; [Link](#)

10. 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](#)

15. 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](#)

16. 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](#)

20. 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](#)

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

23. 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](#)

24. 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](#)

25. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; [Link](#)

26. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg 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](#)

5.2.2 Systemisk glukokortikoid til gravide uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke 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 obstruktiv lungesygdom, svært kredsløbssvigt, anafylaktisk shock eller føtal lungemodning ved risiko for præterm fødsel.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med systemisk glukokortikoid til gravide covid-19.

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 uden behov for ilt. Evidensgrundlaget fra voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 uden behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos gravide med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

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

Systemisk glukokortikoid øger muligvis også det sammensatte outcome 'invasiv respiratorbehandling eller død'. Analyser viser, at der blandt voksne er 39 flere events per 1000 patienter 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 respiratorbehandling 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 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 (4 gravide i alt). 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 effektestimater (kun ét studie og bredt konfidensinterval) og det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller død er* nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (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 [4][12].

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 til patient og pårørende af forskellen på forebyggelse af forværring i tilstanden (alvorlig sygdom) versus behandling af kritisk sygdom kan i den sammenhæng være hjælpsom.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod systemisk glukokortikoid forventes, at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod 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 respiratorbehandling hos voksne med covid-19 uden behov for ilt, og at dette forventes at kunne overføres 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	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for systemisk glukokortikoid til gravide med behov for ilt under afsnit 4.2.1.1					

Vedhæftede Billeder

5.2.3 Højdosering versus lavdosering systemisk glukokortikoid til gravide

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt højdosis fremfor lavdosis systemisk glukokortikoid til gravide med alvorlig/kritisk covid-19.

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosis behandling til gravide med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

Der anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i op til 10 dage, jvf. anbefaling 5.2.1. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

Hvis behandling med systemisk glukokortikoid er indiceret med henblik på føtal lungemodning hos gravide i risiko for præterm fødsel, anbefales det at anvende dexamethason 6 mg x 2 intramuskulært (IM) i 2 dage efterfulgt af prednisolon 40 mg x 1 (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 (IV) op til 10 dages behandling med systemisk glukokortikoid, jvf. anbefaling 5.2.1.

Det vurderes, at højdosis behandling kan være indiceret til udvalgte gravide patienter med alvorlig/kritisk covid-19, fx. patienter med udtalt systemisk inflammation, betydelig sygdomsbyrde, eller patienter med forværring i tilstanden trods behandling med standard dosis systemisk glukokortikoid.

Praktiske Oplysninger

Hvis behandling med systemisk glukokortikoid er indiceret med henblik på føtal lungemodning hos gravide i risiko for præterm fødsel, anbefales det, at anvende standard antenatal systemisk glukokortikoid (dexamethason 6 mg x 2 intramuskulært (IM) i 2 dage i henhold til DSOGs vejledning for antenatal behandling med corticosteroid [7]) 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

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med højdosis systemisk glukokortikoid til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med alvorlig/kritisk covid-19.

Sammenlignet med lavdosis systemisk glukokortikoid, så er det usikkert om højdosis systemisk glukokortikoid påvirker risikoen for at dø (6 færre per 1000 gravide).

Det er usikkert om højdosis systemisk glukokortikoid øger eller nedsætter antallet af alvorlig hændelser (8 flere per 1000 gravide).

Højdosis systemisk glukokortikoid medfører muligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling (1.1 dage).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensgrundlaget omfatter voksne med alvorlig/kritisk covid-19 og gravide var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang yderligere på grund af indirekte population.

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes "død af alle årsager" og "alvorlige hændelser" er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter forventes at tillægge den ekstra dag i live uden behov for respirator værdi, mens andre ikke vil tillægge dette betydende værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider 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.

Det vil forventeligt kræve en mindre indsats, hvis behandlingen af systemisk glukokortikoid skal ændres fra standard (lav) dosis til højdosis behandling, da standardbehandlingen er veletableret.

Gennemførlighed

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 der sandsynligvis er lille eller ingen forskel mellem højdosis og lavdosis behandling med systemisk glukokortikoid til voksne med alvorlig/kritisk covid-19, og at dette forventes at kunne overføres til gravide med alvorlig/kritisk covid-19.

Samtidig forventes patientpræferencer at være varierende.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Gravide med alvorlig/kritisk covid-19
Intervention: Højdosis systemisk glukokortikoid
Sammenligning: Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid

Sammenfatning

The body of evidence indicates that there is likely little to no difference between using high dose versus standard (low) dose systemic glukokortikoids in patients with severe/critical covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence derives from an updated systematic review comprising 17 randomised clinical trials (5.524 participants) in patients with severe/critical covid-19 [128].

Study characteristics

The study population was adults with severe or critical covid-19, i.e. patients with hypoxemia and need for oxygen.

The intervention of interest in the included trials was dexamethason in varying doses (12-24 mg IV) or methylprednisolon in varying doses (60-250 mg IV), whereas the comparator was dexamethason 6 or 8 mg IV.

What are the main results?

High dose versus low (standard) dose systemic glukokortikoid may result in little to no difference in all-cause mortality and serious adverse events, and probably results in little to no difference in days alive without mechanical

ventilation.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the two critical outcomes was low (downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid	Intervention Højdosering systemisk glukokortikoid	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Follow-up 90 days 9 Kritisk	Relative risiko 0.97 (CI 95% 0.81 – 1.15) Baseret på data fra 5,524 patienter i 17 studier. (Randomiserede studier)	207 per 1.000 Forskel:	201 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 39 færre – 31 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹	Det er usikkert om højdosering systemisk glukokortikoid påvirker risikoen for at dø
Serious adverse events Follow-up 30 days 9 Kritisk	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.83 – 1.25) Baseret på data fra 5,097 patienter i 14 studier. (Randomiserede studier)	420 per 1.000 Forskel:	428 per 1.000 8 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 105 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om højdosering systemisk glukokortikoid øger eller nedsætter antallet af alvorlig hændelser
Days alive without mechanical ventilation Follow-up 30 days 6 Vigtig	Målt med: Dage Skala: -5 – 5 Højere bedre Baseret på data fra 1,329 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)	Forskel:	MD 1.14 højere (CI 95% 0.03 lavere – 2.32 højere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ³	Højdosering systemisk glukokortikoid medfører muligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling

1. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for

performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias., Selective outcome reporting. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 53%., The direction of the effect is not consistent between the included studies, 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..

Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.

2. **Risiko for bias: alvorligt. Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 86%., 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., The direction of the effect is not consistent between the included studies.

Manglende overførbarehed: alvorligt. Upræcist effektestimater: alvorligt. Wide confidence intervals.

3. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

Vedhæftede Billeder

5.3 Systemisk glukokortikoid til ammende

5.3.1 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 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med systemisk glukokortikoid til ammende covid-19.

Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for *invasiv respiratorbehandling* hos voksne med covid-19 med behov for ilt. Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos ammende med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

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 patienter indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

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

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser 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 [18].

Præparatvalget er i overensstemmelse med anbefalingen for de gravide og i overensstemmelse med andre anbefalinger for brug af systemisk glukokortikoid under amning [14][13]

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 respiratorbehandling eller død (inden for 28 dage) (lav tiltro)

Vigtige outcomes (ammende med behov for ilt)

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af alvorlige hændelser (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 sammensatte kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død* er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (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 [12][18].

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider 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 ammende med iltkrævende (alvorlig/kritisk) covid-19 har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Gennemførlighed

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 respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt, og at dette forventes at kunne overføres 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 glukokortikoid 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 [25] of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 [8][9][3][23][24][15][16], one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 [20], and one study of patients with severe COVID-19 [10]. 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 [26] and sepsis [21]—provided indirect evidence for serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found [6][11][22]. 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 [23][24][20], three compared hydrocortisone with standard care [8][3][16] and three compared methylprednisolone with standard care [9][15][10].

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 [20]) and no breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (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	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
oxygen] Within 28 days of commencing treatment 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 overførbarehed ²	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 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 Forskel:	282 per 1.000 38 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁵	Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling 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 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 Forskel:	187 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 110 færre – 44 flere)	Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁷	Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (inden for 28 dage) blandt ammende med behov for iltbehandling i betydelig grad
Discharge from hospital [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment 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 Forskel:	640 per 1.000 58 flere per 1.000 (CI 95% 35 flere – 87 flere)	Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁹	Systemisk 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] Within 28 days after commencing treatment 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 Forskel:	178 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 85 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹¹	Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos ammende uden behov for iltbehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Invasive mechanical ventilation or death [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing treatment 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 Forskel:	194 per 1.000 39 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 88 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹³	Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos ammende uden behov for iltbehandling
Discharge from hospital [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing treatment 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 Forskel:	772 per 1.000 32 færre per 1.000 (CI 95% 80 færre – 8 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat 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 End of treatment 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 Forskel:	51 per 1.000 3 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre – 16 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁷	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad
Super infections End of treatment 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 Forskel:	188 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁹	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektion i betydelig grad
Hyperglycaemia End of treatment 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 Forskel:	332 per 1.000 46 flere per 1.000 (CI 95% 23 flere – 72 flere)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af 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	Sammenligning Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
End of treatment 6 Vigtig	6,358 patienter i 8 studier. ²²	Forskel:	6 flere per 1.000 (CI 95% 10 færre – 27 flere)	manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ²³	patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad
Neuropsychiatric effects End of treatment 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 Forskel:	28 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 21 færre – 22 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ²⁵	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsychiatrisk effekt i betydelig grad

- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY, METCOVID 2020, CoDEX 2020, Steroids-SARI 2020, RECOVERY, REMAP-CAP 2020, DEXA-COVID 19 2020, Edalatifard 2020, CAPE COVID 2020, COVID STEROID 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- 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
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: CoDEX 2020, CAPE COVID 2020, Steroids-SARI 2020, REMAP-CAP 2020, COVID STEROID 2020, DEXA-COVID 19 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY, RECOVERY, Edalatifard 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

Vedhæftede Billeder

Referencer

2. Systemic corticosteroids for COVID-19.
3. 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](#)
8. 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](#)
9. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; [Link](#)
10. 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](#)
15. 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](#)
16. 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](#)
20. 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](#)
21. Rochweg 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](#)
23. 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](#)
24. 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](#)
25. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; [Link](#)
26. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg 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](#)

5.3.2 Systemisk glukokortikoid til ammende uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke 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 obstruktiv lungesygdom, svært kredsløbssvigt, og anafylaktisk shock.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med systemisk glukokortikoid til ammende covid-19.

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø og behov for *invasiv respiratorbehandling* hos voksne med covid-19 uden behov for ilt. Evidensgrundlaget fra voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 uden behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos ammende med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

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 patienter indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis også det sammensatte outcome *invasiv respiratorbehandling eller død*. Analyser viser, at der blandt voksne er 39 flere events per 1000 patienter 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 respiratorbehandling* eller død (inden for 28 dage) (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 effektestimater (kun ét studie og bredt konfidensinterval) og det sammensatte kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller død* er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (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 [12][18].

Da anbefalingerne for iltkrævende og ikke-iltkrævende ammande 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.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod systemisk glukokortikoid forventes, at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod 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 respiratorbehandling hos voksne med covid-19 uden behov for ilt, og at dette forventes at kunne overføres 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	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for systemisk glukokortikoid til ammende med behov for ilt under afsnit 4.3.1.1					

Vedhæftede Billeder

5.3.3 Højdosering versus lavdosering systemisk glukokortikoid til ammende

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt højdosering fremfor lavdosering systemisk glukokortikoid til ammende med alvorlig/kritisk covid-19.

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosering behandling til ammende med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

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, jvf. anbefaling 5.3.1. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx. udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid.

Det vurderes, at højdosering behandling kan være indiceret til udvalgte ammende patienter med alvorlig/kritisk covid-19, fx. patienter med udtalt systemisk inflammation, betydelig sygdomsbyrde, eller patienter med forværring i tilstanden trods behandling med standard dosering systemisk glukokortikoid.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med højdosis systemisk glukokortikoid til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med alvorlig/kritisk covid-19.

Sammenlignet med lavdosis systemisk glukokortikoid, så er det usikkert om højdosis systemisk glukokortikoid påvirker risikoen for at dø (6 færre per 1000 gravide). (6 færre per 1000 ammende).

Det er usikkert om højdosis systemisk glukokortikoid øger eller nedsætter antallet af alvorlig hændelser (8 flere per 1000 ammende).

Højdosis systemisk glukokortikoid medfører muligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling (1.1 dage).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes "død af alle årsager" og "alvorlige hændelser" er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter forventes at tillægge den ekstra dag i live uden behov for respirator værdi, mens andre ikke vil tillægge dette betydende værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider 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.

Det vil forventeligt kræve en mindre indsats, hvis behandlingen af systemisk glukokortikoid skal ændres fra standard (lav) dosis til højdosis behandling, da standardbehandlingen er veletableret.

Gennemførlighed

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 der sandsynligvis er lille eller ingen forskel mellem højdosis og

lavdosis behandling med systemisk glukokortikoid til voksne med alvorlig/kritisk covid-19, og at dette forventes at kunne overføres til ammende med alvorlig/kritisk covid-19.

Samtidig forventes patientpræferencer at være varierende.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Ammende med alvorlig/kritisk covid-19
Intervention: Højdosering systemisk glukokortikoid
Sammenligning: Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid

Sammenfatning

The body of evidence indicates that there is likely little to no difference between using high dose versus standard (low) dose systemic glukokortikoids in patients with severe/critical covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence derives from an updated systematic review comprising 17 randomised clinical trials (5.524 participants) in patients with severe/critical covid-19 [128].

Study characteristics

The study population was adults with severe or critical covid-19, i.e. patients with hypoxemia and need for oxygen.

The intervention of interest in the included trials was dexamethason in varying doses (12-24 mg IV) or methylprednisolon in varying doses (60-250 mg IV), whereas the comparator was dexamethason 6 or 8 mg IV.

What are the main results?

High dose versus low (standard) dose systemic glukokortikoid may result in little to no difference in all-cause mortality and serious adverse events, and probably results in little to no difference in days alive without mechanical ventilation.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the two critical outcomes was low (downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid	Intervention Højdosering systemisk glukokortikoid	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Follow-up 90 days 9 Kritisk	Relative risiko 0.97 (CI 95% 0.81 – 1.15) Baseret på data fra 5,524 patienter i 17 studier. (Randomiserede studier)	207 per 1.000 Forskel:	201 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 39 færre – 31 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig	Det er usikkert om højdosering systemisk glukokortikoid påvirker risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid	Intervention Højddosis systemisk glukokortikoid	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Serious adverse events Follow-up 30 days</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.83 – 1.25) Baseret på data fra 5,097 patienter i 14 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>420 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>428 per 1.000</p> <p>8 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 105 flere)</p>	<p>manglende overførbare¹</p> <p>Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare²</p>	<p>Det er usikkert om højddosis systemisk glukokortikoid øger eller nedsætter antallet af alvorlig hændelser</p>
<p>Days alive without mechanical ventilation Follow-up 30 days</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Dage Skala: -5 – 5 Højere bedre Baseret på data fra 1,329 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel:</p>	<p>MD 1.14 højere (CI 95% 0.03 lavere – 2.32 højere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare³</p>	<p>Højddosis systemisk glukokortikoid medfører muligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling</p>

1. **Risiko for bias: alvorligt.** Selective outcome reporting. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 53%., The direction of the effect is not consistent between the included studies, 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.. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

2. **Risiko for bias: alvorligt.** **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 86%., 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., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbare: alvorligt.** **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

3. **Risiko for bias: alvorligt.** Selective outcome reporting. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

Vedhæftede Billeder

5.4 Systemisk glukokortikoid til børn og unge under 16 år

5.4.1 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 10 dage. Kortere behandlingsvarighed kan overvejes ved fx udskrivelse fra hospital eller eksisterende anvendelse af systemisk glukokortikoid. 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

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med systemisk glukokortikoid til børn og unge med covid-19.

Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt. Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos børn og unge med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

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 patienter indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

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

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser 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 respiratorbehandling 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 hændelser 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 (meget få børn og unge, antal uspecificeret). 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 sammensatte kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller død* er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (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.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider 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 børn og unge med iltkrævende (alvorlig/kritisk) covid-19 har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Gennemførlighed

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 respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt, og at dette forventes at kunne overføres 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 [25] of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 [8][9][3][23][24][15][16], one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 [20], and one study of patients with severe COVID-19 [10]. 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 [26] and sepsis [21]—provided indirect evidence for serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found [6][11][22]. 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 [23][24][20], three compared hydrocortisone with standard care [8][3][16] and three compared methylprednisolone with standard care [9][15][10].

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 [20]) and no breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig					
Discharge from hospital [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment	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 Forskel:	640 per 1.000 58 flere per 1.000 (CI 95% 35 flere – 87 flere)	Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁹	Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt børn og unge med behov for iltbehandling
6 Vigtig					
All-cause mortality [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing treatment	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 Forskel:	178 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 85 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹¹	Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos børn og unge uden behov for iltbehandling
9 Kritisk					
Invasive mechanical ventilation or death [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing treatment	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 Forskel:	194 per 1.000 39 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 88 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹³	Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos børn og unge uden behov for iltbehandling
9 Kritisk					
Discharge from hospital [adults not requiring oxygen] Within 28 days after commencing treatment	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 Forskel:	772 per 1.000 32 færre per 1.000 (CI 95% 80 færre – 8 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹⁵	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt børn og unge uden behov for iltbehandling i betydelig grad
6 Vigtig					

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Gastrointestinal bleeding End of treatment 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 Forskel:	51 per 1.000 3 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre – 16 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁷	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad
Super infections End of treatment 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 Forskel:	188 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁹	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektion i betydelig grad
Hyperglycaemia End of treatment 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 Forskel:	332 per 1.000 46 flere per 1.000 (CI 95% 23 flere – 72 flere)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antal patienter med hyperglykæmi
Neuromuscular weakness End of treatment 6 Vigtig	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 Forskel:	75 per 1.000 6 flere per 1.000 (CI 95% 10 færre – 27 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²³	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad
Neuropsychiatric effects End of treatment 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 Forskel:	28 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 21 færre – 22 flere)	Lav manglende overførbarehed, upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁵	Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsychiatrisk effekt i betydelig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Steroids-SARI 2020, Edalatifard 2020, RECOVERY, COVID STEROID 2020, METCOVID 2020, CoDEX 2020, CAPE COVID 2020, RECOVERY, DEXA-COVID 19 2020, REMAP-CAP 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 overførbarehed: 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 [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
6. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Steroids-SARI 2020, CoDEX 2020, REMAP-CAP 2020, DEXA-COVID 19 2020, CAPE COVID 2020, COVID STEROID 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 overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
8. Systematisk oversigtsartikel [2] 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 overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
10. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
12. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
14. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
16. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
18. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
20. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
22. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
24. Systematisk oversigtsartikel [25] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

2. Systemic corticosteroids for COVID-19.
3. 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](#)
8. 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](#)
9. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; [Link](#)
10. 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](#)

15. 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](#)

16. 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](#)

20. 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](#)

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

23. 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](#)

24. 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](#)

25. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; [Link](#)

26. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg 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](#)

5.4.2 Systemisk glukokortikoid til børn og unge uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke 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 gavnlige 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

Gavnlig og skadelige virkninger

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med systemisk glukokortikoid til børn og unge med covid-19.

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for invasiv

Væsentlige ulemper

respiratorbehandling hos voksne med covid-19 uden behov for ilt. Evidensgrundlaget fra voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med covid-19 uden behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos børn og unge med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

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 patienter indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis også det sammensatte outcome '*invasiv respiratorbehandling eller død*'. Analyser viser, at der blandt voksne er 39 flere events per 1000 patienter 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 respiratorbehandling 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 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 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 (meget få børn og unge, antal uspecificeret). 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 sammensatte kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller død* er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét studie).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

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.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af systemisk glukokortikoid forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod systemisk glukokortikoid forventes, at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod 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 respiratorbehandling hos voksne med covid-19 uden behov for ilt, og at dette forventes at kunne overføres 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	Sammenlignin g Standard care	Intervention Corticosteroids	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for systemisk glukokortikoid til børn og unge med behov for ilt under afsnit 4.4.1.1					

Vedhæftede Billeder

5.4.3 Højdosering versus lavdosering systemisk glukokortikoid til børn og unge

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt højdosering fremfor lavdosering systemisk glukokortikoid til børn og unge med alvorlig/kritisk covid-19.

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det anbefales rutinemæssigt at anvende standard (lav) dosering behandling, fx. dexamethason 0.15 mg/kg/dag (max 6 mg/dag) i op til 10 dage (intravenøst eller per oralt) til børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19 (behov for iltbehandling).

Det vurderes, at højdosering behandling kan være indiceret til udvalgte børn og unge med alvorlig/kritisk covid-19, men at det i givet fald bør foregå efter konference med en infektionsspecialist med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med højdosering systemisk glukokortikoid til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med alvorlig/kritisk covid-19.

Sammenlignet med lavdosering systemisk glukokortikoid, så er det usikkert om højdosering systemisk glukokortikoid påvirker risikoen for at dø (6 færre per 1000 gravide). (6 færre per 1.000 børn og unge).

Det er usikkert om højdosering systemisk glukokortikoid øger eller nedsætter antallet af alvorlig hændelser (8 flere per 1.000 børn og unge).

Højdosering systemisk glukokortikoid medfører muligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling (1.1 dage).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensgrundlaget omfatter voksne med alvorlig/kritisk covid-19 og børn/unge var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang yderligere på grund af indirekte population.

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes "død af alle årsager" og "alvorlige hændelser" er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter og pårørende forventes at tillægge den ekstra dag i live uden behov for respirator værdi, mens andre ikke vil tillægge dette betydelende værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider 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.

Det vil forventeligt kræve en mindre indsats, hvis behandlingen af systemisk glukokortikoid skal ændres fra standard (lav) dosis til højdosis behandling, da standardbehandlingen er veletableret.

Gennemførlighed

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 der sandsynligvis er lille eller ingen forskel mellem højdosis og lavdosis behandling med systemisk glukokortikoid til voksne med alvorlig/kritisk covid-19, og at dette forventes at kunne overføres til børn og unge med alvorlig/kritisk covid-19.

Samtidig forventes patientpræferencer at være varierende.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge med alvorlig/kritisk covid-19
Intervention: Højdosis systemisk glukokortikoid
Sammenligning: Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid

Sammenfatning

The body of evidence indicates that there is likely little to no difference between using high dose versus standard (low) dose systemic glukokortikoids in patients with severe/critical covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence derives from an updated systematic review comprising 17 randomised clinical trials (5.524 participants) in patients with severe/critical covid-19 [128].

Study characteristics

The study population was adults with severe or critical covid-19, i.e. patients with hypoxemia and need for oxygen.

The intervention of interest in the included trials was dexamethason in varying doses (12-24 mg IV) or methylprednisolon in varying doses (60-250 mg IV), whereas the comparator was dexamethason 6 or 8 mg IV.

What are the main results?

High dose versus low (standard) dose systemic glukokortikoid may result in little to no difference in all-cause mortality and serious adverse events, and probably results in little to no difference in days alive without mechanical ventilation.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the two critical outcomes was low (downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid	Intervention Højdosis systemisk glukokortikoid	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Follow-up 90 days 9 Kritisk	Relative risiko 0.97 (CI 95% 0.81 – 1.15) Baseret på data fra 5,524 patienter i 17 studier. (Randomiserede studier)	207 per 1.000 Forskel:	201 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 39 færre – 31 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹	Det er usikkert om højdosis systemisk glukokortikoid påvirker risikoen for at dø
Serious adverse events Follow-up 30 days 9 Kritisk	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.83 – 1.25) Baseret på data fra 5,097 patienter i 14 studier. (Randomiserede studier)	420 per 1.000 Forskel:	428 per 1.000 8 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 105 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende	Det er usikkert om højdosis systemisk glukokortikoid øger eller nedsætter antallet af alvorlig hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid	Intervention Højdosering systemisk glukokortikoid	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Days alive without mechanical ventilation Follow-up 30 days 6 Vigtig	Målt med: Dage Skala: -5 – 5 Højere bedre Baseret på data fra 1,329 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)	Forskel:	MD 1.14 højere (CI 95% 0.03 lavere – 2.32 højere)	overførbarhed ² Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ³	Højdosering systemisk glukokortikoid medfører muligvis ikke flere dage i live uden behov for respiratorbehandling

1. **Risiko for bias: alvorligt.** Selective outcome reporting. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 53%., The direction of the effect is not consistent between the included studies, 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.. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 86%., 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., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
3. **Risiko for bias: alvorligt.** Selective outcome reporting. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

Vedhæftede Billeder

6. Remdesivir

6.1 Remdesivir til voksne

6.1.1 Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

Behandling med remdesivir kan overvejes til udvalgte højrisikopatienter med mild/moderat covid-19, herunder organtransplanterede patienter, patienter med aktiv malign hæmatologisk sygdom, og patienter i anden betydelig medicinsk immunsuppression.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage.

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000).

Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000).

Remdesivir nedsætter sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelse i nogen grad (42 færre per 1000).

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B.1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome *død af alle årsager* er samlet set meget lav.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet tre gange på grund af meget upræcist effektestimat (meget bredt konfidensinterval).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer, da nogle patienter vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, og da den undersøgte population var uvaccineret.

Behovet for ambulantly indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with mild or moderate covid-19
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [53]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

For pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

Eight children ≥ 12 years were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af yderst alvorlig upræcist effektestimater ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 57 færre	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater ²	Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			– 16 færre)		
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 20 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ³	Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000 Forskel:	421 per 1.000 42 færre per 1.000 (CI 95% 111 færre – 46 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Remdesivir nedsætter sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelse i nogen grad
Discontinuation due to an adverse event End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18 per 1.000 Forskel:	7 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁵	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducere- ring i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere- ring har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare- hed ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere- ring i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. **Upræcist effekttestimat: ~extreme_serious.** Only data from one study, no events, Low number of patients.
2. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
4. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
5. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events.
6. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. . **Manglende overførbare-
hed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

53. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. : Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. The New England journal of medicine 2022;386(4):305-315 [Pubmed Journal](#)

6.1.2 Remdesivir til voksne med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej remdesivir til voksne med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respirator).

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn på behandlingssvigt eller recidiv hos højrisikopatienter.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for voksne med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kritiske outcomes (voksne med alvorlig covid-19)

Remdesivir nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad (17 færre per 1000).

Kritiske outcomes (voksne med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS i nogen grad (22 færre per 1000).

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (134 events) (97 færre per 1000).

Vigtige outcomes (både voksne med og uden behov for respiratorbehandling)

Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling (5 flere per 1000).

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der blive raske i betydelig grad (inden for 28 dage) (7 færre per 100).

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad.

Remdesivir øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad (49 færre per 1000).

Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønskede hændelser i betydelig grad (17 færre per 1000).

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, hvor interventionen stoppes pga. uønskede hændelser.

Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital (inden for 28 dage) (21 flere per 1000).

Remdesivir nedsætter sandsynligvis tiden til patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter sandsynligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller).

Tiltroen til det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent).

Tiltroen til det kritiske outcome *behov for respirationsbehandling eller ECMO* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding), og én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun et forsøg med få deltagere).

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen forventer ensartede patientpræferencer for at modtage behandling med remdesivir, da der er tegn på reduceret dødelighed ved behandlingen.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at patienter og pårørende vil tilvælge behandlingen på grund af den forventede reduktion i dødelighed ved behandlingen.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med remdesivir forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med remdesivir forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at tilgængeligheden af remdesivir kan påvirkes ved høje smittetryk.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer dødelighed hos voksne med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling).

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for behandlingen.

Arbejdsgruppen vurderer, at der er en klinisk relevant gavnlig effekt af remdesivir.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with serious covid-19
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect). Certainty of the evidence is very low for

discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [hospital patients with no ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra 6,904 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	88 per 1.000 Forskel:	71 per 1.000 17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Remdesivir nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad hos hospitaliserede voksne uden behov for respiratorbehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>All-cause mortality [Hospital patients with ventilation] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41) Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>219 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>254 per 1.000</p> <p>35 flere per 1.000 (CI 95% 9 færre – 90 flere)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater⁴</p>	<p>Remdesivir øger sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad hos hospitaliserede voksne med behov for respiratorbehandling</p>
<p>Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>121 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>99 per 1.000</p> <p>22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 40 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimater⁶</p>	<p>Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS i nogen grad</p>
<p>Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 – 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>225 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>128 per 1.000</p> <p>97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre – 47 færre)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater⁸</p>	<p>Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO</p>
<p>Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 – 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>114 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>119 per 1.000</p> <p>5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre – 24 flere)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater⁹</p>	<p>Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der har behov for respiratorbehandling</p>
<p>Clinical recovery Within 28 days of commencing treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 – 1.14) Baseret på data fra 1,876 patienter i 3 studier.¹⁰ (Randomiserede studier)</p>	<p>711 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>704 per 1.000</p> <p>7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 100 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater¹¹</p>	<p>Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der blive raske i betydelig grad</p>
<p>Septic shock Within 28 days of commencing treatment</p>	<p>Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 – 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2</p>	<p>10 per 1.000</p>	<p>10 per 1.000</p>	<p>Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af</p>	<p>Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	studier. ¹² (Randomiserede studier)	Forskel:	0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 20 flere)	alvorlig inkonsistente resultater ¹³	
Serious adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.65 – 1.04) Baseret på data fra 2,689 patienter i 4 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	273 per 1.000	224 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ¹⁵	Remdesivir øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
6 Vigtig		Forskel:	49 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre – 11 flere)		
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.92 – 1.16) Baseret på data fra 2,704 patienter i 4 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	553 per 1.000	570 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ¹⁷	Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad
6 Vigtig		Forskel:	17 flere per 1.000 (CI 95% 44 færre – 88 flere)		
Discontinuation due to adverse events During treatment	Relative risiko 1.73 (CI 95% 0.57 – 5.28) Baseret på data fra 1,880 patienter i 3 studier. ¹⁸ (Randomiserede studier)	93 per 1.000	161 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁹	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. uønsket hændelser
6 Vigtig		Forskel:	68 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 398 flere)		
Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.13) Baseret på data fra 6,365 patienter i 3 studier. ²⁰ (Randomiserede studier)	693 per 1.000	714 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²¹	Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital
6 Vigtig		Forskel:	21 flere per 1.000 (CI 95% 42 færre – 90 flere)		
Time to recovery Days	Hazard ratio 1.24 (CI 95% 1.08 – 1.42) Baseret på data fra 1,643 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ²²	Remdesivir nedsætter sandsynligvis tiden til patienten bliver rask
6 Vigtig					
Time to improvement Days	Hazard ratio 1.17 (CI 95% 1 – 1.38) Baseret på data fra 810 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ²³	Remdesivir nedsætter sandsynligvis tid bedring i tilstand i nogen grad
6 Vigtig					

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducere- ring i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere- ring har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁴	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere- ring i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Mahajan 2021, Wang 2020, Beigel 2020 lo-flow, DisCoVeRy moderate, SOLIDARITY 2020 no O2, Beigel 2020 no O2, SOLIDARITY 2020 low/hi flow, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020 ventilation, Beigel 2020 hi flow or NIV, DisCoVeRy severe, Beigel 2020 Inv vent, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, DisCoVeRy, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
- Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, Spinner 2020, Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **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., The direction of the effect is not consistent between the included studies.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: DisCoVeRy, Spinner 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, Beigel 2020, DisCoVeRy, Spinner 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

19. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals.
20. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Mahajan 2021, DisCoVeRy, SOLIDARITY 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
22. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.
23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.
24. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infectious Diseases 2021; [Pubmed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. Pediatrics 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian Journal of Anaesthesia 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)
55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)
56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; [Pubmed Journal Link](#)
58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)
60. Remdesivir for COVID-19. 2020;

6.1.3 Remdesivir til voksne med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til voksne med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Kritiske outcomes (voksne med kritisk covid-19)

Remdesivir nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad.

Kritiske outcomes (voksne med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS i nogen grad.

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO.

Vigtige outcomes (voksne med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der blive raske i betydelig grad (inden for 28 dage) .

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad.

Remdesivir øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, hvor interventionen stoppes pga. uønskede hændelser.

Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital (inden for 28 dage).

Remdesivir nedsætter sandsynligvis tiden til patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter sandsynligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reducereing i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller).

Tiltroen til det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af heterogenicitet (retning af effekt ikke konsistent).

Tiltroen til det kritiske outcome *behov for invasiv mekanisk ventilation eller ECMO* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding) og én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun et forsøg med få deltagere).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Vi forventer, at de fleste patienter vil afstå fra behandling med remdesivir.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at patienter og pårørende vil fravælge behandlingen på grund af den forventede øgede dødelighed ved behandlingen.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes, at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes ikke, at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis øger dødelighed hos voksne med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

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

Det vurderes usandsynligt, at remdesivir har gavnlige virkninger for voksne med covid-19 og behov for respiratorbehandling.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults

hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect) and discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning & Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for voksne med alvorlig covid-19 under afsnit 5.3.1.1.1					

Vedhæftede Billeder

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [PubMed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [PubMed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020; [PubMed Journal](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* 2021;147(5): [PubMed Journal](#)

54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian Journal of Anaesthesia 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)
55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)
56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; [Pubmed Journal Link](#)
58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

6.2 Remdesivir til gravide

6.2.1 Remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Behandling med remdesivir til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til gravide er begrænset [59].

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for gravide med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (42 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome *død af alle årsager* er samlet set meget lav.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (meget bredt konfidensinterval), og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer, da nogle patienter vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, og da den undersøgte population var uvaccineret og ikke indeholdt gravide.

Derudover vil hensynet til fostret have stor betydning for mange gravide.

Behovet for ambulantly indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Pregnant women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [53]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

For pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Eight children \geq 12 years were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 57 færre – 16 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ³	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000 Forskel:	421 per 1.000 42 færre per 1.000 (CI 95% 111 færre – 46 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to an adverse event End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18 per 1.000 Forskel:	7 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁵	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesivir for omicron

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	varianten	varianten. Det er uvist om denne reducere har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)			(B 1.1.529), BA.5 varianten

1. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, no events, Low number of patients.
2. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
4. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
5. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events.
6. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

Referencer

53. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. : Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. The New England journal of medicine 2022;386(4):305-315 [Pubmed Journal](#)

6.2.2 Remdesivir til gravide med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej remdesivir til gravide med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Behandling med remdesivir til gravide med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling) bør foregå efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til gravide er begrænset.

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn på behandlingssvigt eller recidiv hos højrisikopatienter.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for gravide med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 uden behov for respiratorbehandling (alvorlig sygdom).

Kritiske outcomes (gravide med alvorlig covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis risiko for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad.

Kritiske outcomes (gravide med alvorlig og kritisk covid-19)

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO.

Vigtige outcomes (gravide med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (inden for 28 dage).

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock.

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønskede hændelser i betydelig grad.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. bivirkninger.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital (inden for 28 dage).

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og gravide var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller), én gang på grund af heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *behov for respirationsbehandling eller ECMO* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding), én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun ét forsøg med få deltagere) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer på grund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af remdesivir til gravide med covid-19, og da der ikke er erfaring med anvendelse af remdesivir til gravide på andre indikationer.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at der vil være varierende patient- og pårørendepræferencer på grund af usikkerheden omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af behandlingen, og den manglende erfaring med anvendelsen til gravide.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med remdesivir forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med remdesivir forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at tilgængeligheden af remdesivir kan påvirkes ved høje smittetryk.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer dødelighed hos voksne med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med alvorlig covid-19.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af remdesivir til gravide med alvorlig covid-19.

Gravide med alvorlig covid-19 er kritisk syge og tilhører en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en svag anbefaling for remdesivir til denne population. Til trods for at der savnes data og erfaring med

anvendelsen af remdesivir til gravide, vurderes det sikkert [59].

Der forventes varierende patientpræferencer.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Pregnant women with covid-19 who require oxygen, no ventilation [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect) and discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [hospital no ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra 6,904 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	88 per 1.000 Forskel:	71 per 1.000 17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Remdesivir nedsætter muligvis risikoen for at dø i nogen grad
All-cause mortality [ventilation] Within 28 days of commencing	Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41) Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier. ³	219 per 1.000 Forskel:	254 per 1.000 35 flere per	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed,	Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
treatment 9 Kritisk	(Randomiserede studier)		1.000 (CI 95% 9 færre – 90 flere)	På grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁴	
Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	121 per 1.000 Forskel:	99 per 1.000 22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 40 flere)	Meget lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS
Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 – 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	225 per 1.000 Forskel:	128 per 1.000 97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre – 47 færre)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁸	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO
Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 – 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	114 per 1.000 Forskel:	119 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹⁰	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling
Clinical recovery Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 – 1.14) Baseret på data fra 1,876 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	711 per 1.000 Forskel:	704 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 100 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
Septic shock Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 – 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 20 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.65 – 1.04) Baseret på data fra 2,689 patienter i 4 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	273 per 1.000 Forskel:	224 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre – 11 flere)	grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁴ Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁶	Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.92 – 1.16) Baseret på data fra 2,704 patienter i 4 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	553 per 1.000 Forskel:	570 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 44 færre – 88 flere)	Due to serious risk of bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁸	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.73 (CI 95% 0.57 – 5.28) Baseret på data fra 1,880 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	161 per 1.000 68 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 398 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. bivirkninger
Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.13) Baseret på data fra 6,365 patienter i 3 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	693 per 1.000 Forskel:	714 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 42 færre – 90 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²²	Remdesivir påvirke muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital
Time to recovery Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.24 (CI 95% 1.08 – 1.42) Baseret på data fra 1,643 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ²³	Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage
Time to improvement Days	Hazard ratio 1.17 (CI 95% 1 – 1.38) Baseret på data fra 810 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig	Remdesivir nedsætter muligvis tid bedring i tilstand i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig				manglende overførbarhed ²⁴	
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducere- ring i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducing har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁵	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducing i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: DisCoVeRy moderate, Spinner 2020, SOLIDARITY 2020 no O2, Beigel 2020 lo-flow, SOLIDARITY 2020 low/hi flow, Mahajan 2021, Beigel 2020 no O2, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020 hi flow or NIV, SOLIDARITY 2020 ventilation, Beigel 2020 Inv vent, DisCoVeRy severe, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: DisCoVeRy, Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- 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. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020, Mahajan 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **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., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for

- performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
15. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020, DisCoVeRy, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: ingen betydelig.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, DisCoVeRy, Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
19. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, Wang 2020, Beigel 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
21. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020, DisCoVeRy, Mahajan 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
24. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
25. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [Pubmed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020; [Pubmed Journal](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia* 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)
55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020; [Journal Link](#)

56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)

57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; [Pubmed Journal Link](#)

58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

59. Sonne, David P: Anvendelse af remdesivir til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 19. april 2022. [Link](#)

60. Remdesivir for COVID-19. 2020;

6.2.3 Remdesivir til gravide med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til gravide med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med kritisk covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med kritisk covid-19)

Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage)

Kritiske outcomes (gravide med alvorlig og kritisk covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS.

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO.

Vigtige outcomes (gravide med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for respiratorbehandling.

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske (inden for 28 dage).

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock.

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Væsentlige ulemper

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad.

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. uønsket hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital (inden for 28 dage).

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter muligvis tid bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og gravide var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller), én gang på grund af heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent), og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen det kritiske outcome *behov for invasiv mekanisk ventilation eller ECMO* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding), én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun et forsøg med få deltagere), og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Det forventes, at de fleste patienter vil afstå fra behandling med remdesivir, da der er tegn til øget dødelighed ved behandlingen.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at patienter og pårørende vil fravælge behandlingen på grund af den forventede øgede dødelighed ved behandlingen.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis øger dødelighed hos voksne med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med kritisk covid-19.

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

Det vurderes usandsynligt, at remdesivir har gavnlige virkninger for gravide med kritisk covid-19.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious

adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect) and discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
----------------------	---------------------------	--------------------------------	----------------------------	---	------------

Se evidensprofil
for gravide med
alvorlig
covid-19 under
afsnit 5.3.2.1.1

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag

Vedhæftede Billeder

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [Pubmed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020; [Pubmed Journal](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia* 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)
55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020; [Journal Link](#)
56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; [Pubmed Journal](#)
57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

6.3 Remdesivir til ammende

6.3.1 Remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Behandling med remdesivir til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til ammende er begrænset [59].

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for ammende med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (42 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B.1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske *død af alle årsager* outcome er samlet set meget lav.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (meget bredt konfidensinterval), og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer, da nogle patienter vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, og da den undersøgte population var uvaccineret og ikke indeholder ammende kvinder med covid-19.

Derudover vil hensynet til spædbarnet have betydning for mange ammende.

Behovet for ambulant indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Breastfeeding women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [53]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

For pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Eight children \geq 12 years were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 46 færre per	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig			1.000 (CI 95% 57 færre – 16 færre)	manglende overførbarhed ²	
Serious adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ³	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
6 Vigtig					
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000 Forskel:	421 per 1.000 42 færre per 1.000 (CI 95% 111 færre – 46 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ⁴	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
6 Vigtig					
Discontinuation due to an adverse event End of follow-up	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18 per 1.000 Forskel:	7 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ⁵	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger
6 Vigtig					
Antivirale effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesevir for omnicon (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesivir for omnicon (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, no events.
2. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
4. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
5. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few

events.

6. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

Referencer

53. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. : Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. The New England journal of medicine 2022;386(4):305-315 [Pubmed Journal](#)

6.3.2 Remdesivir til ammende med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej remdesivir til ammende med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling).

Behandling med remdesivir til ammende med alvorlig covid-19 bør foregå efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til ammende er begrænset.

Det er uafklaret, om remdesivir udskilles i modermælken i klinisk betydende grad, og om der er behov for udmalkning.

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn til behandlingssvigt eller recidiv hos højrisikopatienter.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for ammende med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med alvorlig covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med alvorlig covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis risiko for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad

Kritiske outcomes (ammende med alvorlig og kritisk covid-19)

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO.

Vigtige outcomes (ammende med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (inden for 28 dage).

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock.

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønskede hændelser i betydelig grad.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, hvor interventionen stoppes pga. uønskede hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital (inden for 28 dage).

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og ammende var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller), én gang på grund af heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *behov for i respirationsbehandling eller ECMO* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding), én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun ét forsøg med få deltagere) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer på grund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af remdesivir til ammende med covid-19, da der ikke er erfaring med anvendelse af remdesivir til ammende.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at der vil være varierende patient- og pårørendepræferencer på grund af usikkerheden omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af behandlingen, og den manglende erfaring med anvendelsen til ammende.

Ressourcer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lighed i sundhed

Behandling med remdesivir forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Accept

Behandling med remdesivir forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Gennemførlighed

Det vurderes, at tilgængeligheden af remdesivir kan påvirkes ved høje smittetryk.

Væsentlige problemer

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer dødelighed hos voksne med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med alvorlig covid-19.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af remdesivir til ammende med alvorlig covid-19.

Ammende med alvorlig covid-19 er kritisk syge og tilhører en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en svag anbefaling for remdesivir til denne population. Til trods for at der savnes data og erfaring med anvendelsen af remdesivir til ammende, vurderes det sikkert [59].

Der forventes varierende patientpræferencer.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Pregnant women with covid-19 who require oxygen, no ventilation [adapted from general adult population]

Intervention: Remdesivir

Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect) and discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>All-cause mortality [hospital no ventilation] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra 6,904 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>88 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>71 per 1.000</p> <p>17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ²</p>	<p>Remdesivir nedsætter muligvis risikoen for at dø i nogen grad</p>
<p>All-cause mortality [ventilation] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41) Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)</p>	<p>219 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>254 per 1.000</p> <p>35 flere per 1.000 (CI 95% 9 færre – 90 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁴</p>	<p>Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø</p>
<p>Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>121 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>99 per 1.000</p> <p>22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 40 flere)</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶</p>	<p>Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS</p>
<p>Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment</p>	<p>Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 – 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>225 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>128 per 1.000</p> <p>97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre – 47 færre)</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af</p>	<p>Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk)	alvorlig upræcist effektestimat ⁸	
Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 – 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	114 per 1.000 Forskel:	119 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling
6 Vigtig					
Clinical recovery Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 – 1.14) Baseret på data fra 1,876 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	711 per 1.000 Forskel:	704 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 100 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
6 Vigtig					
Septic shock Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 – 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 20 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock
6 Vigtig					
Serious adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.65 – 1.04) Baseret på data fra 2,689 patienter i 4 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	273 per 1.000 Forskel:	224 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre – 11 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
6 Vigtig					
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.92 – 1.16) Baseret på data fra 2,704 patienter i 4 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	553 per 1.000 Forskel:	570 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 44 færre – 88 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad
6 Vigtig					

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.73 (CI 95% 0.57 – 5.28) Baseret på data fra 1,880 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	161 per 1.000 68 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 398 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. bivirkninger
Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.13) Baseret på data fra 6,365 patienter i 3 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	693 per 1.000 Forskel:	714 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 42 færre – 90 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²²	Remdesivir påvirke muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital
Time to recovery Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.24 (CI 95% 1.08 – 1.42) Baseret på data fra 1,643 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²³	Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage
Time to improvement Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.17 (CI 95% 1 – 1.38) Baseret på data fra 810 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁴	Remdesivir nedsætter muligvis tid bedring i tilstand i nogen grad
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducereing i den antivirale effekt af remdesevir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducereing har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁵	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducereing i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Mahajan 2021, Wang 2020, Beigel 2020 no O2, Spinner 2020, SOLIDARITY 2020 low/hi flow, Beigel 2020 lo-flow, SOLIDARITY 2020 no O2, DisCoVeRy moderate.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

3. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020 Inv vent, Beigel 2020 hi flow or NIV,

SOLIDARITY 2020 ventilation, DisCoVeRy severe, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: DisCoVeRy, Beigel 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **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. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
7. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
9. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020, Mahajan 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020, Spinner 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **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., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
13. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **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.
15. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: ingen betydelig.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020, Spinner 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
19. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
21. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Mahajan 2021, DisCoVeRy, SOLIDARITY 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
22. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
24. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for

performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

25. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infectious Diseases 2021; [Pubmed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. Pediatrics 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian Journal of Anaesthesia 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)
55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)
56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; [Pubmed Journal Link](#)
58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)
59. Sonne, David P: Anvendelse af remdesivir til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 19. april 2022. [Link](#)
60. Remdesivir for COVID-19. 2020;

6.3.3 Remdesivir til ammende med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til ammende med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med kritisk covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med kritisk covid-19)

Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage).

Kritiske outcomes (ammende med alvorlig og kritisk covid-19)

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS.

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO.

Vigtige outcomes (ammende med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (inden for 28 dage).

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock.

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med bivirkninger i betydelig grad.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, hvor interventionen stoppes pga. uønskede hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital (inden for 28 dage)

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B.1.1.529) varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og ammende var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist

effekttestimat (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effekttestimat (brede konfidensintervaller), én gang på grund af heterogenicitet (retning af effekt ikke konsistent) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen det kritiske outcome *behov for iredspirationsbehandling eller ECMO* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding), én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun et forsøg med få deltagere) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Det forventes, at de fleste patienter vil afstå fra behandling med remdesivir, da der er tegn på øget dødelighed ved behandlingen.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at patienter og pårørende vil fravælge behandlingen på grund af den forventede øgede dødelighed ved behandlingen.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke, at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes, at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes ikke, at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis øger dødelighed hos voksne med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med kritisk covid-19.

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

Det vurderes usandsynligt, at remdesivir har gavnlige virkninger for ammende med kritisk covid-19.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect) and discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The

study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for ammende med alvorlig covid-19 under afsnit 5.3.2.4.1.1					

Vedhæftede Billeder

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [PubMed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [PubMed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of

remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)

52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. Pediatrics 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)

54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian Journal of Anaesthesia 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)

55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)

56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)

57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; [Pubmed Journal Link](#)

58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

6.4 Remdesivir til børn og unge under 16 år

6.4.1 Remdesivir til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til børn og unge med mild og moderat covid-19

Behandling med remdesivir til børn og unge med mild/moderat covid-19 sjældent er indiceret, og kun efter tværfaglig konference med en infektionsspecialist med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage til børn og unge ≥ 12 år (≥ 40 kg).

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for børn/unge med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (42 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B.1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome *død af alle årsager* er samlet set meget lav.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (meget bredt konfidensinterval), og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Der forventes at være ensartede patientpræferencer med henblik på at undgå behandling med remdesivir på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, da den undersøgte population var uvaccineret og kun indeholdt få børn/unge med covid-19, og da der er behov for ambulant indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnen.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Familier fra lavere socialklasser vil i mindre grad end familier fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnen med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt familier fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter, pårørende og

behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn/unge med mild/moderat covid-19.

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Patientpræferencerne forventes at være ensartede med henblik på at undgå behandlingen.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Children and adolescents under 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]

Intervention: Remdesivir

Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [53]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

For pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Eight children \geq 12 years were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 57 færre – 16 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ³	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000 Forskel:	421 per 1.000 42 færre per 1.000 (CI 95% 111 færre – 46 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to an adverse event End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18 per 1.000 Forskel:	7 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁵	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesevir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, no events.
2. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
4. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
5. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events.
6. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

Referencer

53. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. : Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. The New England journal of medicine 2022;386(4):305-315 [PubMed Journal](#)

6.4.2 Remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej remdesivir til børn og unge ≥ 12 år (≥ 40 kg) med alvorlig covid-19 med en symptomvarighed på under 10 dage.

Anbefalingen gælder børn og unge fra 12 til 16 år med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling).

Behandling med remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19 bør foregå efter konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Behandlingen kan i særlige tilfælde forlænges til i alt 10 dage, fx ved tegn på behandlingssvigt eller recidiv hos højrisikopatienter.

Anvendelse af remdesivir til børn og unge under 12 år (under 40 kg) er off-label. Doseringen er i givet tilfælde 5 mg/kg IV det første døgn efterfulgt af 2.5 mg/kg IV dagligt til en samlet behandlingsvarighed på 5 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for børn/unge med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes at kunne ekstrapoleres til børn og unge med alvorlig covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis risiko for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad.

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO.

Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for respiratorbehandling.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (inden for 28 dage).

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock.

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønskede hændelser i betydelig grad.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, hvor interventionen stoppes pga. uønskede hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital (inden for 28 dage).

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til at patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller), én gang på grund af heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *behov for respirationsbehandling eller ECMO* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding), én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun ét forsøg med få deltagere) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Der forventes ensartede patientpræferencer for at modtage behandling med remdesivir, da der er tegn på reduceret dødelighed, til trods for at behandlingen ikke er velundersøgt til børn og unge med covid-19.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at patienter og pårørende vil tilvælge behandlingen på grund af den forventede reduktion i dødelighed ved behandlingen.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med remdesivir forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med remdesivir forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at tilgængeligheden af remdesivir kan påvirkes ved høje smittetryk.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer dødelighed hos voksne med alvorlig covid-19 (iltkrævende uden behov for respiratorbehandling). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med alvorlig covid-19.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19, men at behandlingen bør reserveres til ældre børn og unge i overensstemmelse med de kliniske forsøg af remdesivir.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for behandlingen.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Children and adolescents with covid-19 who require oxygen, no ventilation [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect) and discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents < 12 years (< 40 kg) were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [hospital no ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra 6,904 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	88 per 1.000 Forskel:	71 per 1.000 17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ²	Remdesivir nedsætter muligvis risikoen for at dø i nogen grad
All-cause mortality	Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41)	219	254	Lav På grund af	Remdesivir øger muligvis risikoen for at

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
[ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	per 1.000 Forskel:	per 1.000 35 flere per 1.000 (CI 95% 9 færre – 90 flere)	alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	dø
Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	121 per 1.000 Forskel:	99 per 1.000 22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 40 flere)	Meget lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS
Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 – 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	225 per 1.000 Forskel:	128 per 1.000 97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre – 47 færre)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller ECMO
Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 – 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	114 per 1.000 Forskel:	119 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling
Clinical recovery Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 – 1.14) Baseret på data fra 1,876 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	711 per 1.000 Forskel:	704 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 100 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
Septic shock Within 28 days of commencing	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 – 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2	10 per 1.000	10 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
treatment 6 Vigtig	studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel:	0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 20 flere)	bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	shock
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.65 – 1.04) Baseret på data fra 2,689 patienter i 4 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	273 per 1.000 Forskel:	224 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre – 11 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.92 – 1.16) Baseret på data fra 2,704 patienter i 4 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	553 per 1.000 Forskel:	570 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 44 færre – 88 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.73 (CI 95% 0.57 – 5.28) Baseret på data fra 1,880 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	161 per 1.000 68 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 398 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²⁰	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. bivirkninger
Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.13) Baseret på data fra 6,365 patienter i 3 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	693 per 1.000 Forskel:	714 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 42 færre – 90 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²²	Remdesivir påvirke muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital
Time to recovery Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.24 (CI 95% 1.08 – 1.42) Baseret på data fra 1,643 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²³	Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage
Time to	Hazard ratio 1.17			Lav	Remdesivir nedsætter

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
improvement Days 6 Vigtig	(CI 95% 1 – 1.38) Baseret på data fra 810 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁴	muligvis tid bedring i tilstand i nogen grad
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducereing i den antivirale effekt af remdesevir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducereing har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁵	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducereing i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, DisCoVeRy moderate, Mahajan 2021, Beigel 2020 lo-flow, SOLIDARITY 2020 no O2, SOLIDARITY 2020 low/hi flow, Beigel 2020 no O2, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020 ventilation, Beigel 2020 hi flow or NIV, DisCoVeRy severe, Beigel 2020 Inv vent, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020, DisCoVeRy. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Mahajan 2021, SOLIDARITY 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Beigel 2020, Spinner 2020, Wang 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **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., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.

Inkonsistente resultater: alvorligt. The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

15. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Wang 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Spinner 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: ingen betydelig.** Wide confidence intervals.

17. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, Beigel 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

19. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Spinner 2020, Spinner 2020, Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.

21. Systematisk oversigtsartikel [60] med inkluderede studier: Mahajan 2021, SOLIDARITY 2020, DisCoVeRy. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.

23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

24. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

25. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

Referencer

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

48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infectious Diseases 2021; [Pubmed Journal](#)

49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal Link](#)

50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)

52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. Pediatrics 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)

54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian Journal of Anaesthesia 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)

55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for

COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)

56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)

57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; [Pubmed Journal Link](#)

58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

60. Remdesivir for COVID-19. 2020;

6.4.3 Remdesivir til børn og unge med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke remdesivir til børn og unge med kritisk covid-19, da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling).

Igangværende behandling med remdesivir kan fortsætte til i alt 5 dages behandling, hvis behandlingen blev påbegyndt før behovet for respiratorbehandling opstod.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes at kunne ekstrapoleres til børn og unge med kritisk covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med kritisk covid-19)

Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage).

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS.

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO.

Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for respiratorbehandling.

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (inden for 28 dage)

Det er usikkert, om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock.

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønskede hændelser i betydelig grad.

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter, hvor interventionen stoppes pga. uønskede hændelser.

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital (inden for 28 dage).

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til at patienten bliver rask med få dage.

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad.

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og børn og unge var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (brede konfidensintervaller) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *respiratorisk svigt/ARDS* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effekttestimat (brede konfidensintervaller), én gang på grund af heterogenicitet (retning af effekt ikke konsistent) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *behov for respirationsbehandling eller ECMO* er meget lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (manglende blinding), én gang på grund af alvorligt upræcist effekt estimat (kun et forsøg med få deltagere) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Det forventes, at de fleste patienter vil afstå fra behandling med remdesivir, da der er tegn til øget dødelighed ved behandlingen.

Brugerpanelet forventer ligeledes, at patienter og pårørende vil fravælge behandlingen på grund af den forventede øgede dødelighed ved behandlingen.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brug af remdesivir forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod remdesivir forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis øger dødelighed hos voksne med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med kritisk covid-19.

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

Det vurderes usandsynligt, at remdesivir har gavnlige virkninger for børn og unge med kritisk covid-19.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents with severe covid-19 who require ventilation [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the risk of death in hospitalised adults not requiring ventilation and increases the risk of death in hospitalised adults who require ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][57][56][58][54][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [58].

Study characteristics

For a comprehensive description, see the [study characteristics table](#). There was variability in disease severity among patients included in the trials (see table).

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[56][54]
Moderate-Critical	6513	[49][58][48]
Severe-Critical	236	[57]

What are the main results?

Compared with standard care, remdesivir probably reduces death at day 28 in hospitalised patients who do not require ventilation (17 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.81, CI 95% 0.65 to 1.01; 6904 patients in 6 studies)), and probably increases death at day 28 in patients who require ventilation (35 more deaths per 1000 patients (RR 1.16, CI 95% 0.96 to 1.41; 1004 patients in 3 studies)).

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [56]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [56] or 6-point ordinal scale [57].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.82, CI 95% 0.65 to 1.04; 2689 patients in 4 studies)). There is no important difference between remdesivir and standard care regarding the number of patients requiring ventilation, number of patients discharged from hospital at day 28, and number of patients experiencing one or more adverse events. We are uncertain whether remdesivir impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death in both subgroups (patients who do not require ventilation, and patients who require ventilation), all due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is also

moderate for patients requiring ventilation and discharge from hospital (due to reliance on a single study), serious adverse events, adverse events, time to recovery and time to improvement (due to non-blinding of patients and personnel).

Certainty of the evidence is low for respiratory failure or ARDS (due to inconsistency in direction of effect and wide confidence intervals), number of patients requiring invasive mechanical ventilation or ECMO (due to non-blinding of patients & personnel and reliance on a single study), clinical recovery, septic shock and adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and inconsistency in direction of effect) and discontinuation due to adverse events (due to non-blinding of patients & personnel and wide confidence intervals).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is further downgraded due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The safety profile for remdesivir is incompletely characterised in humans. Preliminary results from manufacturer-led trials indicate that patients may experience side effects, including transient elevations in alanine aminotransferase and aspartate transaminase, headache, nausea, phlebitis, constipation, ecchymosis, pain in extremity and possible hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

An additional study was identified but did not meet the inclusion criteria due to its observational design [50]. The study included 86 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 in the USA who received compassionate-use remdesivir. Median age was 33 years (range 20–43 years) and median gestational age was 29 weeks (range 14–39 weeks). Invasive mechanical ventilation was given to 52% of women and non-invasive ventilation (NIPPV, high-flow and low-flow oxygen) to 45%—the remaining 3% were on room air at baseline. Two-thirds of pregnant women and all postpartum women were in ICU.

Extubation was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women who were mechanically ventilated. Recovery at 28 days (defined as an improvement from NIV to room air) was achieved in 93% of pregnant women and 89% of postpartum women. Discharge occurred in 90% of pregnant women and 84% of postpartum women.

Adverse events were experienced by 29% of women and 16% had a serious adverse event. Examples of adverse events experienced included anaemia, DVT and dysphagia. Seven women discontinued treatment with remdesivir due to adverse events, of which five had elevated liver enzyme concentrations, one had nausea and the other had haemoptysis.

The results of this observational study are in line with the current trial evidence, demonstrating that there remains uncertainty whether remdesivir is more effective and safer than standard care in treating pregnant and postpartum women with COVID-19.

Children and adolescents

No children or adolescents < 12 years (< 40 kg) were included in the meta-analysis.

Remdesivir has been used anecdotally for the treatment of COVID-19 in this population. The preliminary findings from a recent cohort study of 77 hospitalised patients under 18 years of age are reassuring, but uncertainties remain about the benefits of remdesivir in this population [52]. Trials are currently recruiting in this population.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
----------------------	---------------------------	--------------------------------	----------------------------	---	------------

Se evidensprofil
for børn og
unge med
alvorlig

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
covid-19 under afsnit 5.3.3.1.1					

Vedhæftede Billeder

7. Interleukin-6-hæmmere

7.1 Tocilizumab

IL-6 hæmmeren tocilizumab anvendes indenfor en række både akutte og kroniske sygdomme, og effekten af tocilizumab til patienter med covid-19 er blevet undersøgt i en række kliniske forsøg. Tocilizumab er godkendt til patienter med covid-19.

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.

7.1.1 Tocilizumab til voksne

Stærk anbefaling

Anvend tocilizumab til voksne patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med systemisk inflammation, som er tidligt i forløbet af covid-19.

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Hvilket af disse tre lægemidler der vælges baseres på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold. Tocilizumab bør som udgangspunkt foretrakkes frem for sarilumab eller baricitinib, da tocilizumab er godkendt til brug ved covid-19 med behov for ilt hvorimod sarilumab og baricitinib ikke er godkendt

Praktiske Oplysninger

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Tocilizumab reducerer risikoen for at dø hos voksne med covid-19 og behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Analyserne viser, at der er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab reducerer også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling. Analyserne viser, at der er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tolicizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tolicizumab er der sandsynligvis færre patienter (76 færre per 1000), der indlægges på intensiv afdeling, og sandsynligvis lidt flere patienter, der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

En opdateret metaanalyse har nyligt bekræftet ovenstående gavnlige effekter ved behandling med tocilizumab [69].

Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Kritiske outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab reducerer risikoen for at dø (død af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (høj tiltro)

Tocilizumab reducerer antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (høj tiltro)

Vigtige outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (moderat tiltro)

Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (moderat tiltro)

Tocilizumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad (moderat tiltro)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (moderat tiltro)

Tocilizumab øger sandsynligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (moderat tiltro)

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter, der blive raske i nogen grad (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter med klinisk bedring i nogen grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro)

Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression (indenfor 14 dage) i betydelig grad (moderat tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro)

Tocilizumab påvirker muligvis ikke tid til bedring i tilstand i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med gennemsnit

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (moderat tiltro) målt med median

Kvaliteten af evidensen

Høj

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

De to kritiske outcomes *død af alle årsager* og *invasiv respiratorbehandling* blev ikke nedgraderet.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for tocilizumab.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af tocilizumab til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med off-label lægemidlerne sarilumab (IL-6 hæmmer) eller baricitinib (JAK-hæmmer) overvejes.

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

Det vurderes, at der er en klinisk relevant gavnlig effekt af tocilizumab, og at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with covid-19
Intervention: Tocilizumab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with critical illness)
- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation ($P = 0.74$), and that the data are largely homogenous ($I^2 = 0\%$)
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).
- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the P value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous between data points ($I^2 = 0\%$).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

Table 1: Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable; however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

Table 2: Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

Pregnant and breastfeeding women

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Day 21-28 after commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. ¹ (Randomiserede studier)	302 per 1.000 Forskel:	263 per 1.000 39 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 21 færre)	Høj	Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos voksne i nogen grad
Invasive mechanical ventilation End of follow-up 9 Kritisk	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra 4,248 patienter i 4 studier. ² (Randomiserede studier)	193 per 1.000 Forskel:	152 per 1.000 41 færre per 1.000 (CI 95% 58 færre – 19 færre)	Høj	Tocilizumab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad
Respiratory failure or ARDS Within 14 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	284 per 1.000 Forskel:	142 per 1.000 142 færre per 1.000 (CI 95% 213 færre – 9 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS i betydelig grad
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	193 per 1.000 Forskel:	172 per 1.000 21 færre per 1.000 (CI 95% 44 færre – 4 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra 2,204 patienter i 8 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	525 per 1.000 Forskel:	546 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 53 færre – 110 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
Septic shock End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	41 per 1.000 Forskel:	31 per 1.000 10 færre per 1.000 (CI 95% 23 færre – 14 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Tocilizumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Admission to ICU End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	423 per 1.000 Forskel:	347 per 1.000 76 færre per 1.000 (CI 95% 195 færre – 97 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad
Discharged from hospital End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	542 per 1.000 Forskel:	569 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 70 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Tocilizumab øger sandsynligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
Clinical recovery End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	871 per 1.000 Forskel:	941 per 1.000 70 flere per 1.000 (CI 95% 70 færre – 235 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der blive raske i nogen grad
Clinical improvement Within 14 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	889 per 1.000 Forskel:	916 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 53 færre – 107 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter med klinisk bedring i nogen grad
Clinical progression Within 14 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	215 per 1.000 Forskel:	232 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 60 færre – 133 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression (indenfor 14 dage) i betydelig grad
Time to deterioration Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²¹	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring
Duration of mechanical ventilation	Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration	27.9 (Median)	15 (Median)	Meget lav På grund af meget alvorlig	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Days 6 Vigtig	of invasive mechanical ventilation Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. ²² (Randomiserede studier)	Forskel:	12.9 færre CI 95%	upræcist effekttestimat ²³	respiratorbehandling
Time to improvement Days 6 Vigtig	Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. ²⁴ (Randomiserede studier)	5 (Median) Forskel:	6 (Median) 1 flere CI 95%	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁵	Tocilizumab påvirker muligvis ikke tid til bedring i tilstand i betydelig grad
Duration of hospital stay (mean) Days 6 Vigtig	Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. ²⁶ (Randomiserede studier)	14.7 (gennemsnit) Forskel:	11.3 (gennemsnit) MD 3.4 lavere (CI 95% 6.2 lavere – 0.6 lavere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁷	Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i noget grad
Duration of hospital stay (median) Days 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	28 (Median)	20 (Median)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁸	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis varighed af hospitalsindlæggelse i noget grad

1. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Hermine 2020, Veiga 2021, Rosas 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Salvarini 2020, Rosas 2020, RECOVERY [total], Salama 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, RECOVERY [total], Rosas 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salama 2020, Rosas 2020, Rosas 2021, Veiga 2021, Soin 2021, Wang 2020, Stone 2020, REMAP-CAP tocilizumab, Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
7. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021, Rosas 2020, Hermine 2020, Wang 2020, Rosas 2021, Salama 2020, Stone 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
9. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Salama 2020, Rosas 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2020, Salvarini 2020, Hermine 2020, Soin 2021.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
13. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Rosas 2021, RECOVERY [total], Hermine 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
17. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
19. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
21. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
22. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

Vedhæftede Billeder

Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.
29. 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](#)
35. 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](#)
36. 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](#)
37. 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](#)
38. 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](#)
39. 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](#)
40. 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](#)
41. 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](#)

42. 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](#)

43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)

45. 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](#)

46. 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](#)

7.1.2 Tocilizumab til gravide

Svag anbefaling

Overvej at anvende tocilizumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Doseringen af tocilizumab bør baseres på den gravides aktuelle kropsvægt.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Praktiske Oplysninger

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med tocilizumab til gravide med covid-19.

Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos gravide med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt, er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling blandt gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tocilizumab, er der blandt gravide muligvis færre patienter (76 færre per 1000) der indlægges på intensivafdeling og muligvis lidt flere patienter der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Kritiske outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (død af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (moderat tiltro)

Vigtige outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro)

Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (lav tiltro)

Det er usikkert om, tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (meget lav tiltro)

Det er usikkert om, tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage) (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse (meget lav tiltro) målt med gennemsnit

Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med median

Kvaliteten af evidensen

Moderat

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

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og gravide var kun i meget begrænset omfang inkluderet i forsøgene (10 gravide i alt). Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes *død af alle årsager og invasiv respiratorbehandling*, da der er nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

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 behandling med tocilizumab grundet de klinisk relevante gavnlige effekter, og sammenholdt med at gravide er i risiko for et alvorligt forløb. Dog vil nogle gravide kunne have en bekymring i forhold til påvirkning af fosteret ved behandling, da der mangler data og savnes erfaring hermed [34][31].

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængelig for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af tocilizumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med off-label lægemidlerne sarilumab (IL-6 hæmmer) eller baricitinib (JAK-hæmmer) overvejes.

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af tocilizumab hos gravide.

Gravide med covid-19 med behov for ilt er kritisk syge og tilhører en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en svag anbefaling for tocilizumab til denne population, til trods for at der savnes data og erfaring med anvendelsen af tocilizumab til gravide.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for interventionen.

Der er klinisk erfaring med behandling med tocilizumab til gravide på andre indikationer, herunder reumatologiske sygdomme.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Pregnant women with covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention:	Tocilizumab
Sammenligning:	Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with critical illness)
- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation ($P = 0.74$), and that the data are largely homogenous ($I^2 = 0\%$)
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).

- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the P value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous between data points ($I^2 = 0\%$).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

Table 1: Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable; however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

Table 2: Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

Pregnant and breastfeeding women

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Day 21-28 after commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. ¹ (Randomiserede studier)	302 per 1.000 Forskel:	263 per 1.000 39 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 21 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos gravide i nogen grad
Invasive mechanical ventilation End of follow-up 9 Kritisk	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra 4,248 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	193 per 1.000 Forskel:	152 per 1.000 41 færre per 1.000 (CI 95% 58 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad
Respiratory failure or ARDS Within 14 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	284 per 1.000 Forskel:	142 per 1.000 142 færre per 1.000 (CI 95% 213 færre – 9 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ⁶	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS hos gravide

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	193 per 1.000 Forskel:	172 per 1.000 21 færre per 1.000 (CI 95% 44 færre – 4 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger hos gravide
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra 2,204 patienter i 8 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	525 per 1.000 Forskel:	546 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 53 færre – 110 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med bivirkninger hos gravide
Septic shock End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	41 per 1.000 Forskel:	31 per 1.000 10 færre per 1.000 (CI 95% 23 færre – 14 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad
Admission to ICU End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	423 per 1.000 Forskel:	347 per 1.000 76 færre per 1.000 (CI 95% 195 færre – 97 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad
Discharged from hospital End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	542 per 1.000 Forskel:	569 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 70 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
Clinical recovery End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	871 per 1.000 Forskel:	941 per 1.000 70 flere per 1.000 (CI 95% 70 færre – 235 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Clinical improvement Within 14 days of commencing treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>889 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>916 per 1.000</p> <p>27 flere per 1.000 (CI 95% 53 færre – 107 flere)</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ²⁰</p>	<p>Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage)</p>
<p>Clinical progression Within 14 days of commencing treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. ²¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>215 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>232 per 1.000</p> <p>17 flere per 1.000 (CI 95% 60 færre – 133 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ²²</p>	<p>Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage)</p>
<p>Time to deterioration Days</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)</p>			<p>Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ²³</p>	<p>Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring</p>
<p>Duration of mechanical ventilation Days</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration of invasive mechanical ventilation</p> <p>Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. ²⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>27.9 (Median)</p> <p>Forskel:</p>	<p>15 (Median)</p> <p>12.9 færre CI 95%</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ²⁵</p>	<p>Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling</p>
<p>Time to improvement Days</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. ²⁶ (Randomiserede studier)</p>	<p>5 (Median)</p> <p>Forskel:</p>	<p>6 (Median)</p> <p>1 flere CI 95%</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ²⁷</p>	<p>Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand</p>
<p>Duration of hospital stay (mean) Days</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. ²⁸ (Randomiserede studier)</p>	<p>14.7 (gennemsnit)</p> <p>Forskel:</p>	<p>11.3 (gennemsnit)</p> <p>MD 3.4 lavere (CI 95% 6.2 lavere – 0.6</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig</p>	<p>Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Duration of hospital stay (median) Days 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	28 (Median)	20 (Median)	upræcist effekttestimat ²⁹ Lav På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ³⁰	Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad

1. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Salvarini 2020, Stone 2020, Rosas 2020, Salama 2020, Veiga 2021, Hermine 2020, Rosas 2021, RECOVERY [total]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Soin 2021, Stone 2020, RECOVERY [total], Rosas 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
5. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Hermine 2020, Stone 2020, Salama 2020, Veiga 2021, Rosas 2020, Wang 2020, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
9. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Soin 2021, Wang 2020, Rosas 2021, Veiga 2021, Salama 2020, Stone 2020, Rosas 2020, Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Salama 2020, Rosas 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
13. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2020, Salvarini 2020, Hermine 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: RECOVERY [total], Stone 2020, Rosas 2021, Salvarini 2020, Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
21. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
29. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
30. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

Vedhæftede Billeder

Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.
29. 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](#)
35. 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](#)
36. 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](#)
37. 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](#)
38. 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](#)
39. 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](#)
40. 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](#)
41. 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](#)
42. 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](#)
43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)
45. 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](#)

46. 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](#)

7.1.3 Tocilizumab til ammende

Svag anbefaling

Overvej at anvende tocilizumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Doseringen af tocilizumab bør baseres på den ammandes aktuelle kropsvægt.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Praktiske Oplysninger

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tocilizumab til ammende med covid-19.

Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos ammende med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling blandt ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tocilizumab blandt ammende, er der muligvis færre patienter (76 færre per 1000) der indlægges på intensivafdeling og muligvis lidt flere patienter der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Kritiske outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (død af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (moderat tiltro)

Vigtige outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser hos ammende (lav tiltro)

Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage) (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse (meget lav tiltro) målt med gennemsnit

Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med median

Kvaliteten af evidensen

Moderat

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

Evidensgrundlaget omfatter primært 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.

Der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes *død af alle årsager og invasiv respiratorbehandling*, da der er nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

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 behandling med tocilizumab. Derudover vil flere kritisk syge ammende ikke være i stand til at amme.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for interventionen grundet de klinisk relevante gavnlige effekter, dog vil nogle ammende kunne have en bekymring i forhold til om tocilizumab udskilles i modermælken, da der mangler data og savnes erfaring hermed [30][34].

De rapporterede bivirkningerne ved behandling med tocilizumab er færre og mindre alvorlige end først antaget.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængelig for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af tocilizumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med off-label lægemidlerne sarilumab (IL-6 hæmmer) eller baricitinib (JAK-hæmmer) overvejes.

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af tocilizumab hos ammende.

Ammende med covid-19 med behov for ilt er kritisk syge og tilhører en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en svag anbefaling for tocilizumab til denne population, til trods for at der savnes data og erfaring med anvendelsen af tocilizumab til ammende.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for interventionen.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Der er klinisk erfaring med behandling med tocilizumab til ammende på andre indikationer, herunder reumatologiske sygdomme.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Breastfeeding women with covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention:	Tocilizumab
Sammenligning:	Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with critical illness)
- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation ($P = 0.74$), and that the data are largely homogenous ($I^2 = 0\%$)
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).
- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the P value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous between data points ($I^2 = 0\%$).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled

mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

Table 1: Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable; however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

Table 2: Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be

aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

Pregnant and breastfeeding women

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Day 21-28 after commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. ¹ (Randomiserede studier)	302 per 1.000 Forskel:	263 per 1.000 39 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 21 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos ammende i nogen grad
Invasive mechanical ventilation End of follow-up 9 Kritisk	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra 4,248 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	193 per 1.000 Forskel:	152 per 1.000 41 færre per 1.000 (CI 95% 58 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling hos ammende
Respiratory failure or ARDS Within 14 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	284 per 1.000 Forskel:	142 per 1.000 142 færre per 1.000 (CI 95% 213 færre – 9 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS hos ammende
Serious adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. ⁷	193 per 1.000 Forskel:	172 per 1.000 21 færre per	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed,	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger hos ammende

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	(Randomiserede studier)		1.000 (CI 95% 44 færre – 4 flere)	På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁸	
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra 2,204 patienter i 8 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	525 per 1.000 Forskel:	546 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 53 færre – 110 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med bivirkninger hos ammende
6 Vigtig					
Septic shock End of follow-up	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	41 per 1.000 Forskel:	31 per 1.000 10 færre per 1.000 (CI 95% 23 færre – 14 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹²	Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock hos ammende i betydelig grad
6 Vigtig					
Admission to ICU End of follow-up	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	423 per 1.000 Forskel:	347 per 1.000 76 færre per 1.000 (CI 95% 195 færre – 97 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁴	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad
6 Vigtig					
Discharged from hospital End of follow-up	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	542 per 1.000 Forskel:	569 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 70 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁶	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
6 Vigtig					
Clinical recovery End of follow-up	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	871 per 1.000 Forskel:	941 per 1.000 70 flere per 1.000 (CI 95% 70 færre – 235 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
6 Vigtig					
Clinical improvement Within 14 days of commencing treatment	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	889 per 1.000 Forskel:	916 per 1.000 27 flere per 1.000	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat, På	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig			(CI 95% 53 færre – 107 flere)	grund af alvorlig manglende overførbare ²⁰	
Clinical progression Within 14 days of commencing treatment	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	215 per 1.000 Forskel:	232 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 60 færre – 133 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ²²	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage)
6 Vigtig					
Time to deterioration Days	Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ²³	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring
6 Vigtig					
Duration of mechanical ventilation Days	Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration of invasive mechanical ventilation Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. ²⁴ (Randomiserede studier)	27.9 (Median) Forskel:	15 (Median) 12.9 færre CI 95%	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁵	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling
6 Vigtig					
Time to improvement Days	Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. ²⁶ (Randomiserede studier)	5 (Median) Forskel:	6 (Median) 1 flere CI 95%	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁷	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand
6 Vigtig					
Duration of hospital stay (mean) Days	Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. ²⁸ (Randomiserede studier)	14.7 (gennemsnit) Forskel:	11.3 (gennemsnit) MD 3.4 lavere (CI 95% 6.2 lavere – 0.6 lavere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁹	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse
6 Vigtig					
Duration of hospital stay	Lavere bedre	28 (Median)	20 (Median)	Lav På grund af	Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
(median) Days 6 Vigtig	Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ³⁰	hospitalsindlæggelse i nogen grad

1. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Salvarini 2020, Stone 2020, Rosas 2020, Salama 2020, Veiga 2021, Hermine 2020, Rosas 2021, RECOVERY [total]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Soin 2021, Stone 2020, RECOVERY [total], Rosas 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
5. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Rosas 2020, Rosas 2021, Wang 2020, Veiga 2021, Hermine 2020, Salama 2020, REMAP-CAP tocilizumab, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
9. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021, Wang 2020, Hermine 2020, Soin 2021, Stone 2020, Salama 2020, Rosas 2020, Rosas 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Rosas 2020, Salama 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
13. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020, Soin 2021, Rosas 2020, Salvarini 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Hermine 2020, Rosas 2021, RECOVERY [total], Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
21. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
29. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
30. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

Vedhæftede Billeder

Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.
29. 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](#)
35. 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](#)
36. 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](#)
37. 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](#)
38. 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](#)
39. 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](#)
40. 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](#)
41. 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](#)
42. 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](#)
43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)
45. 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](#)
46. 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](#)

7.1.4 Tocilizumab til børn og unge under 16 år

Svag anbefaling

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

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år, og bør foregå efter forudgående tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales at anvende tocilizumab intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min. i henhold til følgende som baserer sig på doseringen i RECOVERY forsøget og på doseringen hos børn med juvenil idiopatisk arthritis:

Børn ≤ 1 år: 12 mg/kg [32]

Børn < 30 kg: 12 mg/kg [35]

Børn ≥ 30 kg: 8 mg/kg (max 800 mg)

I rehabilitering og adaptering forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Praktiske Oplysninger

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tocilizumab til børn og unge med covid-19.

Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos børn og unge med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling blandt børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tocilizumab er der blandt børn og unge muligvis færre patienter (76 færre per 1000) der indlægges på intensivafdeling og muligvis lidt flere patienter der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (moderat tiltro).

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (moderat tiltro).

Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS (meget lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad (lav tiltro).

Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad (lav tiltro).

Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage) (meget lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse (meget lav tiltro) målt med gennemsnit.

Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med median.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

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

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og børn og unge var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes *død af alle årsager og invasiv respiratorbehandling*, da der er nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

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 behandling med tocilizumab.

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

De rapporterede bivirkninger ved behandling med tocilizumab er færre og mindre alvorlige end først antaget.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængelig for behandling i hospitalsregi, 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 tocilizumab til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med off-label lægemidlerne sarilumab (IL-6 hæmmer) eller baricitinib (JAK-hæmmer) overvejes.

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af tocilizumab hos børn og unge.

Der var enighed om en svag anbefaling for tocilizumab til denne population på baggrund af moderat tiltro til effekten grundet ekstrapolation, og da børn og unge i mindre grad end voksne er i risiko for et alvorligt forløb.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Der er erfaring med behandling med tocilizumab til børn og unge på andre indikationer, herunder juvenil idiopatisk arthritis.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Children and adolescents below 16 years with covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Tocilizumab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with critical illness)
- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation ($P = 0.74$), and that the data are largely homogenous ($I^2 = 0\%$)
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).
- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the P value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous between data points ($I^2 = 0\%$).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

Table 1: Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable; however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

Table 2: Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

Pregnant and breastfeeding women

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Day 21-28 after commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. ¹ (Randomiserede studier)	302 per 1.000 Forskel:	263 per 1.000 39 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 21 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos børn og unge i nogen grad
Invasive mechanical ventilation End of follow-up 9 Kritisk	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra 4,248 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	193 per 1.000 Forskel:	152 per 1.000 41 færre per 1.000 (CI 95% 58 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling hos børn og unge
Respiratory failure or ARDS Within 14 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	284 per 1.000 Forskel:	142 per 1.000 142 færre per 1.000 (CI 95% 213 færre – 9 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ⁶	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS hos børn og unge
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	193 per 1.000 Forskel:	172 per 1.000 21 færre per 1.000 (CI 95% 44 færre	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger hos børn og unge

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			– 4 flere)	effektestimat ⁸	
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra 2,204 patienter i 8 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	525 per 1.000 Forskel:	546 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 53 færre – 110 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med bivirkninger hos børn og unge
Septic shock End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	41 per 1.000 Forskel:	31 per 1.000 10 færre per 1.000 (CI 95% 23 færre – 14 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹²	Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock hos børn og unge i betydelig grad
Admission to ICU End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	423 per 1.000 Forskel:	347 per 1.000 76 færre per 1.000 (CI 95% 195 færre – 97 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁴	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad
Discharged from hospital End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	542 per 1.000 Forskel:	569 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 70 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁶	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
Clinical recovery End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	871 per 1.000 Forskel:	941 per 1.000 70 flere per 1.000 (CI 95% 70 færre – 235 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ¹⁸	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
Clinical improvement Within 14 days of commencing treatment	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	889 per 1.000 Forskel:	916 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 53 færre	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig			– 107 flere)	meget alvorlig upræcist effektestimat ²⁰	
Clinical progression Within 14 days of commencing treatment	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	215 per 1.000 Forskel:	232 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 60 færre – 133 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²²	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage)
6 Vigtig					
Time to deterioration Days	Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²³	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring
6 Vigtig					
Duration of mechanical ventilation Days	Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration of invasive mechanical ventilation Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. ²⁴ (Randomiserede studier)	27.9 (Median) Forskel:	15 (Median) 12.9 færre CI 95%	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²⁵	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling
6 Vigtig					
Time to improvement Days	Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. ²⁶ (Randomiserede studier)	5 (Median) Forskel:	6 (Median) 1 flere CI 95%	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²⁷	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand
6 Vigtig					
Duration of hospital stay (mean) Days	Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. ²⁸ (Randomiserede studier)	14.7 (gennemsnit) Forskel:	11.3 (gennemsnit) MD 3.4 lavere (CI 95% 6.2 lavere – 0.6 lavere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²⁹	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse
6 Vigtig					
Duration of		28	20	Lav	Tocilizumab nedsætter

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
hospital stay (median) Days 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	(Median)	(Median)	På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ³⁰	muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad

- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Soin 2021, Rosas 2020, Veiga 2021, Rosas 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Hermine 2020, Salvarini 2020, Salama 2020, Stone 2020, RECOVERY [total]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Soin 2021, Stone 2020, Rosas 2020, RECOVERY [total]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Rosas 2020, Rosas 2021, Wang 2020, Veiga 2021, Hermine 2020, Salama 2020, REMAP-CAP tocilizumab, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021, Wang 2020, Hermine 2020, Soin 2021, Stone 2020, Salama 2020, Rosas 2020, Rosas 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Rosas 2020, Salama 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020, Soin 2021, Rosas 2020, Salvarini 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Hermine 2020, Rosas 2021, RECOVERY [total], Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
29. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
30. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

Vedhæftede Billeder

Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.
29. 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](#)
35. 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](#)
36. 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](#)
37. 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](#)
38. 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](#)
39. 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](#)
40. 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](#)
41. 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](#)
42. 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](#)
43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)
45. 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](#)
46. 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](#)

7.2 Sarilumab

IL-6 hæmmeren sarilumab har været anvendt terapeutisk til patienter med covid-19, og effekten er blevet undersøgt i 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.

7.2.1 Sarilumab til voksne

Stærk anbefaling

Anvend sarilumab til voksne patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter. Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

Det anbefales at anvende sarilumab 400 mg intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min. Behandlingen bør påbegyndes tidligst muligt og i kombination med systemisk glukokortikoid.

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Hvilket af disse tre lægemidler der vælges baseres på tilgængelighed, erfaring og lokale forhold. Tocilizumab bør som udgangspunkt foretrækkes frem for sarilumab eller baricitinib, da tocilizumab er godkendt til brug ved covid-19 med behov for ilt hvorimod sarilumab og baricitinib ikke er godkendt. Tocilizumab er det mest velundersøgte lægemiddel til både covid-19 og generelt.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

Sarilumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med sarilumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med sarilumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<150 x 10⁹/L), og neutropeni (<2 x 10⁹/L).

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med

sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med sarilumab er der muligvis færre patienter (14 færre per 1000) der har behov for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000) .

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter i klinisk bedring eller antallet af patienter der blive raske inden for 22 dage i betydelig grad. Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad.

Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvalitet af evidensen er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*. Der blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for behandling med sarilumab.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Sarilumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med sarilumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Sarilumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af sarilumab til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af sarilumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af sarilumab i Danmark. I givet fald, kan behandling med tocilizumab eller baricitinib overvejes.

Sarilumab er ikke godkendt til patienter med covid-19.

Behandling med sarilumab er off-label til patienter med covid-19 og er ikke udbredt i Danmark, da der primært anvendes tocilizumab. Behandlingen vil derfor kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patienten skal informeres grundigt

om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå, samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling/respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af vaccinationsstatus og virusvariant.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with covid-19

Intervention: Sarilumab

Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

Study characteristics

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

What are the main results?

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the trials.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [All patients] Within 21-29 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7 studier. ¹ (Randomiserede studier)	259 per 1.000 Forskel:	231 per 1.000 28 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 5 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Sarilumab nedsætter sandsynligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i noget grad
Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51) Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	195 per 1.000 Forskel:	181 per 1.000 14 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre – 99 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁴	Sarilumab nedsætter muligvis behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling i noget grad
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18) Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	214 per 1.000 Forskel:	223 per 1.000 9 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 39 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	549 per 1.000 Forskel:	587 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 99 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Sarilumab øger sandsynligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i noget grad
Admission to ICU During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	97 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 68 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Clinical recovery	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1)	589	583	Lav På grund af	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Within 22 days of commencing treatment 6 Vigtig	Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	per 1.000 Forskel:	per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 65 færre – 59 flere)	meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
Clinical improvement Within 22 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	608 per 1.000 Forskel:	596 per 1.000 12 færre per 1.000 (CI 95% 79 færre – 61 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage) i betydelig grad
Discharged from hospital End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra 1,973 patienter i 5 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	636 per 1.000 Forskel:	630 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 32 færre – 32 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad
Mechanical ventilation 6 Vigtig	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	103 per 1.000 Forskel:	118 per 1.000 15 flere per 1.000 (CI 95% 64 færre – 259 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for respiratorbehandling
Respiratory failure 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	157 per 1.000 Forskel:	162 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 148 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med respiratorisk svigt
Time to improvement 6 Vigtig	Baseret på data fra 416 patienter i 1 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	Time to improvement for patients given sarilumab (median10 days; (9-13)) and for patients in the placebo group: (median12 days, (9-15))			

1. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: REMAP-CAP sarilumab FINAL, Merchante et al. 2022, Lescure 2021, Sivapalasingam 2021, CORIMUNDO 2022, Sancho-Lopez 2021, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
Publikationsbias: ingen betydelig.

3. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Hermine 2022, Sivapalasingam 2021, REMAP-CAP sarilumab, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Lescure 2021, Hermine 2022, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Merchante et al. 2022, Lescure 2021, CORIMUNDO 2022, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [61],

Vedhæftede Billeder

Referencer

61. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. : Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
104. Sarilumab for COVID-19.

7.2.2 Sarilumab til gravide

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sarilumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Sarilumab frarådes til gravide, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [66], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sarilumab til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling (14 færre per 1000).

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der bliver raske eller som er i klinisk bedring inden for 22 dage.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad (6 færre per 1000).

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000).

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvalitet af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19, og gravide var ikke 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 alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da der savnes erfaring med sarilumab til gravide, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling /respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en gavnlig effekt af sarilumab hos gravide med covid-19 med behov for ilt, men da der savnes erfaring med anvendelse af sarilumab til denne patientgruppe [66], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

Study characteristics

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

What are the main results?

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the trials.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [All patients] Within 21-29 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7 studier. ¹ (Randomiserede studier)	259 per 1.000 Forskel:	231 per 1.000 28 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 5 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i nogen grad
Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51) Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	195 per 1.000 Forskel:	181 per 1.000 14 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre – 99 flere)	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18) Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	214 per 1.000 Forskel:	223 per 1.000 9 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 39 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	549 per 1.000 Forskel:	587 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 99 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sarilumab øger muligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Admission to ICU During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	97 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 68 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Clinical improvement Within 22 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	608 per 1.000 Forskel:	596 per 1.000 12 færre per 1.000 (CI 95% 79 færre – 61 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage)
Discharged from hospital End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra 1,973 patienter i 5 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	636 per 1.000 Forskel:	630 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 32 færre – 32 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad
Clinical recovery Within 22 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1) Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	589 per 1.000 Forskel:	583 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 65 færre – 59 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
Mechanical ventilation 6 Vigtig	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	103 per 1.000 Forskel:	118 per 1.000 15 flere per 1.000 (CI 95% 64 færre – 259 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for respiratorbehandling
Respiratory failure 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	157 per 1.000 Forskel:	162 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 148 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt
Time to	Baseret på data fra 416	Time to improvement for patients given sarilumab (median 10 days;			

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
improvement 6 Vigtig	patienter i 1 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	(9-13)) and for patients in the placebo group: (median12 days, (9-15))			

1. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Hermine 2022, Sancho-Lopez 2021, Lescure 2021, CORIMUNDO 2022, REMAP-CAP sarilumab FINAL, Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: REMAP-CAP sarilumab, Hermine 2022, Lescure 2021, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Lescure 2021, Hermine 2022, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Lescure 2021, Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Lescure 2021, Merchante et al. 2022, Sivapalasingam 2021, CORIMUNDO 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias:**

ingen betydelig.

19. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [61],

Vedhæftede Billeder

Referencer

61. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. : Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)

66. Sonne, David P.: Anvendelse af sarilumab til gravide og ammende. *Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital*, 31. maj 2022. [Link](#)

104. Sarilumab for COVID-19.

7.2.3 Sarilumab til ammende

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sarilumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Sarilumab frarådes til ammende, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [66], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

Nøgleinformationer

Gavnige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sarilumab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling (14 færre per 1000).

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der bliver raske eller som er i klinisk bedring inden for 22 dage.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital i betydelig grad (6 færre per 1000).

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000).

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvalitet af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19, og ammende var ikke 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 alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da der savnes erfaring med sarilumab til ammende, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling/respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en gavnlig effekt af sarilumab hos ammende med covid-19 med behov for ilt, men da der savnes erfaring med anvendelse af sarilumab til denne patientgruppe [66], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Breastfeeding women with covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Sarilumab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

Study characteristics

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

What are the main results?

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the trials.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [All patients] Within 21-29 days of commencing	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7 studier. ¹ (Randomiserede studier)	259 per 1.000	231 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende	Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i nogen grad
		Forskel:	28 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre)		

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
treatment			– 5 flere)		
9 Kritisk				overførbarehed ²	
Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51) Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	195 per 1.000 Forskel:	181 per 1.000 14 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre – 99 flere)	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling
6 Vigtig					
Serious adverse events End of follow-up	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18) Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	214 per 1.000 Forskel:	223 per 1.000 9 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 39 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
6 Vigtig					
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	549 per 1.000 Forskel:	587 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 99 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sarilumab øger muligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad
6 Vigtig					
Admission to ICU During treatment	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	97 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 68 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
6 Vigtig					
Clinical improvement Within 22 days of commencing treatment	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	608 per 1.000 Forskel:	596 per 1.000 12 færre per 1.000 (CI 95% 79 færre – 61 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage)
6 Vigtig					
Discharged from hospital End of follow-up	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra 1,973 patienter i 5	636 per 1.000	630 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel:	6 færre per 1.000 (CI 95% 32 færre – 32 flere)	grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁴	grad
Clinical recovery Within 22 days of commencing treatment	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1) Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	589 per 1.000 Forskel:	583 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 65 færre – 59 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁶	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
6 Vigtig					
Mechanical ventilation	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	103 per 1.000 Forskel:	118 per 1.000 15 flere per 1.000 (CI 95% 64 færre – 259 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁸	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for respiratorbehandling
6 Vigtig					
Respiratory failure	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	157 per 1.000 Forskel:	162 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 148 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ²⁰	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt
6 Vigtig					
Time to improvement	Baseret på data fra 416 patienter i 1 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	Time to improvement for patients given sarilumab (median10 days; (9-13)) and for patients in the placebo group: (median12 days, (9-15))			
6 Vigtig					

1. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, CORIMUNDO 2022, Lescure 2021, Merchante et al. 2022, Sancho-Lopez 2021, REMAP-CAP sarilumab FINAL, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Hermine 2022, Lescure 2021, REMAP-CAP sarilumab. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen**

betydelig.

7. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Hermine 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimant: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimant: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimant: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Sancho-Lopez 2021, Merchante et al. 2022, Lescure 2021, CORIMUNDO 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimant: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimant: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimant: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimant: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [61],

Vedhæftede Billeder

Referencer

61. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. : Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)
66. Sonne, David P.: Anvendelse af sarilumab til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)
104. Sarilumab for COVID-19.

7.2.4 Sarilumab til børn og unge under 16 år

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sarilumab til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Sarilumab frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [67], og der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sarilumab til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling (14 færre per 1000).

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der bliver raske eller som er i klinisk bedring inden for 22 dage.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad (6 færre per 1000).

Det er usikkert, om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000).

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvalitet af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19, og børn og unge var ikke 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 alvorligt upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da sarilumab frarådes til børn og unge pga. manglende erfaring med anvendelsen til denne patientgruppe, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling /respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en gavnlig effekt af sarilumab hos børn og unge med covid-19 med behov for ilt, men da der savnes erfaring med anvendelse af sarilumab til denne patientgruppe [67], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents with covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Sarilumab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

Study characteristics

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

What are the main results?

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the trials.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [All patients] Within 21-29 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7 studier. ¹ (Randomiserede studier)	259 per 1.000 Forskel:	231 per 1.000 28 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 5 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i nogen grad
Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51) Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	195 per 1.000 Forskel:	181 per 1.000 14 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre – 99 flere)	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling
Serious adverse	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18)	214	223	Lav På grund af	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
events End of follow-up 6 Vigtig	Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	per 1.000 Forskel:	per 1.000 9 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 39 flere)	alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	549 per 1.000 Forskel:	587 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 99 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sarilumab øger muligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad
Admission to ICU During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	97 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 68 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Clinical improvement Within 22 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	608 per 1.000 Forskel:	596 per 1.000 12 færre per 1.000 (CI 95% 79 færre – 61 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage)
Discharged from hospital End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra 1,973 patienter i 5 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	636 per 1.000 Forskel:	630 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 32 færre – 32 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad
Clinical recovery Within 22 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1) Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	589 per 1.000 Forskel:	583 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 65 færre – 59 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹⁶	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
Mechanical ventilation 6 Vigtig	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	103 per 1.000 Forskel:	118 per 1.000 15 flere per	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for respiratorbehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			1.000 (CI 95% 64 færre – 259 flere)	grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	
Respiratory failure 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	157 per 1.000 Forskel:	162 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 71 færre – 148 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt
Time to improvement 6 Vigtig	Baseret på data fra 416 patienter i 1 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	Time to improvement for patients given sarilumab (median10 days; (9-13)) and for patients in the placebo group: (median12 days, (9-15))			

- Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: REMAP-CAP sarilumab FINAL, Sancho-Lopez 2021, CORIMUNDO 2022, Merchante et al. 2022, Hermine 2022, Lescure 2021, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Hermine 2022, REMAP-CAP sarilumab, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Lescure 2021, Sivapalasingam 2021, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Lescure 2021, Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Sivapalasingam 2021, CORIMUNDO 2022, Lescure 2021, Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til

interventionen.

14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

15. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: meget alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

17. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

19. Systematisk oversigtsartikel [104] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [61],

Vedhæftede Billeder

Referencer

61. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. : Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

67. Sonne, David P.: Anvendelse af sarilumab til børn og unge. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)

104. Sarilumab for COVID-19.

8. Baricitinib

JAK-hæmmeren baricitinib har været anvendt terapeutisk til patienter med covid-19, og effekten er blevet undersøgt i 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.

8.1 Baricitinib til voksne

Stærk anbefaling

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

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

I overensstemmelse med den dosis der er anvendt i de kliniske forsøg, anbefales det at anvende baricitinib 4 mg dagligt i op til 14 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller via nasogastrisk sonde.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af baricitinib overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og baricitinib bør anvendes til voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Ved påvirket nyrefunktion anbefales dosisreduktion:

- eGFR < 15 mL/min/1.73m²: kontraindiceret
- eGFR 15-30 mL/min/1.73m²: 1 mg dagligt
- eGFR 30-60 mL/min/1.73m²: 2 mg dagligt
- eGFR > 60 mL/min/1.73m²: 4 mg dagligt

Øvrige kontraindikationer: anden alvorlig samtidig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, svær leversygdom, neutropeni (<2 x 10⁹/L), lymfocytopeni (<0,2 x 10⁹/L), anæmi, og tidligere venøs tromboemboli.

Man bør i forbindelse med opstart af Baricitinib (JAK-hæmmer) screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Hvilket af disse tre lægemidler der vælges baseres på tilgængelighed, erfaring og lokale forhold. Tocilizumab bør som udgangspunkt foretrækkes frem for sarilumab eller baricitinib, da tocilizumab er godkendt til brug ved covid-19 med behov for ilt hvorimod sarilumab og baricitinib ikke er godkendt.

Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Behandling med baricitinib er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke.

Hvis det godkendte lægemiddel tocilizumab er tilgængeligt, bør dette anvendes fremfor baricitinib, som ikke er godkendt.

Praktiske Oplysninger

Behandling med baricitinib er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patienten skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.

Ved påvirket nyrefunktion anbefales dosisreduktion:

- eGFR < 15 mL/min/1.73m²: kontraindiceret
- eGFR 15-30 mL/min/1.73m²: 1 mg dagligt
- eGFR 30-60 mL/min/1.73m²: 2 mg dagligt
- eGFR > 60 mL/min/1.73m²: 4 mg dagligt

Øvrige kontraindikationer: anden alvorlig samtidig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, svær leversygdom, neutropeni (<2 x 10⁹/L), lymfocytopeni (<0,2 x 10⁹/L), anæmi, og tidligere venøs tromboemboli [77].

Hos patienter med forsinket ventrikeltømning kan absorptionen og virkningen af baricitinib være påvirket.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Analyserne viser, at der er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO. Analyserne viser, at der er 52 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib øger ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser hos voksne.

Supplerende data fra RECOVERY forsøget har nyligt bekræftet reduktionen i dødelighed ved anvendelse af baricitinib [78].

Kritiske outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (høj tiltro)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad (moderat tiltro)

Vigtige outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter muligvis behovet for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO i nogen grad (lav tiltro).

Baricitinib nedsætter i nogen grad antallet af patienter med alvorlige hændelser (høj tiltro).

Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønskede hændelser (moderat tiltro).

Baricitinib påvirker muligvis ikke antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger i betydelig grad (lav tiltro).

Baricitinib øger sandsynligvis antallet af patienter der bliver raske (moderat tiltro).

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er høj.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Vi forventer at de fleste patienter vil ønske behandling med baricitinib.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Baricitinib er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med baricitinib er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af baricitinib til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af baricitinib vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af baricitinib i Danmark. I givet fald, kan behandling med en IL-6 hæmmer (tocilizumab/sarilumab) overvejes.

Baricitinib er ikke godkendt til patienter med covid-19.

Behandling med baricitinib er off-label til patienter med covid-19 og er ikke udbredt i Danmark, da der primært anvendes tocilizumab. Behandlingen vil derfor kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patienten skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis reducerer dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Det vurderes, at der er en klinisk relevant gavnlige effekt af baricitinib, og at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

Hvis det godkendte lægemiddel tocilizumab er tilgængeligt, bør dette anvendes fremfor baricitinib, som ikke er godkendt.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with covid-19
Intervention: Baricitinib
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in 1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [75], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [76], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [72].

Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3 studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [80].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. ¹	125 per 1.000 Forskel:	80 per 1.000 45 færre per	Høj 2	Baricitinib nedsætter risikoen for at dø (inden for 28 dage) i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	(Randomiserede studier)		1.000 (CI 95% 61 færre – 25 færre)		
Invasive mechanical ventilation or ECMO End of follow-up	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93) Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	152 per 1.000	100 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad
9 Kritisk		Forskæl:	52 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre – 11 færre)		
Non-invasive ventilation or HFNO End of follow-up	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	236 per 1.000	196 per 1.000	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Baricitinib nedsætter muligvis behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO i nogen grad
6 Vigtig		Forskæl:	40 færre per 1.000 (CI 95% 87 færre – 24 flere)		
Serious adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	211 per 1.000	162 per 1.000	Høj	Baricitinib nedsætter antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
6 Vigtig		Forskæl:	49 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 21 færre)		
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	470 per 1.000	442 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁹	Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
6 Vigtig		Forskæl:	28 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 5 flere)		
Discontinuation due to adverse events During treatment	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	93 per 1.000	74 per 1.000	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹¹	Baricitinib påvirker muligvis ikke antallet af patienter hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger i betydelig grad
6 Vigtig		Forskæl:	19 færre per 1.000 (CI 95% 40 færre – 11 flere)		
Clinical recovery End of follow-up	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. ¹² (Randomiserede studier)	738 per 1.000	797 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹³	Baricitinib øger sandsynligvis antallet af patienter der blive raske
6 Vigtig		Forskæl:	59 flere per 1.000 (CI 95% 7 flere – 103 flere)		

1. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Marconi 2021, Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies.
3. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Marconi 2021, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Marconi 2021, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
10. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
12. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

70. [Baricitinib] for [COVID-19].

71. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [PubMed Journal](#)

72. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)

73. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018;11(10):987-998 [PubMed Journal](#)

75. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [PubMed Journal](#)

76. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [PubMed Journal](#)

79. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)

80. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

8.2 Baricitinib til gravide

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib er kontraindiceret til gravide uanset sværhedsgrad af sygdom på baggrund af mistanke om teratogen effekt.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med baricitinib til gravide med covid-19, og der er mistanke om teratogen effekt [77] [74].

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø og nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos gravide med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter muligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 52 færre per 1000, patienter der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib øger ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser hos voksne.

Kritiske outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (moderat tiltro).

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (lav tiltro).

Vigtige outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO (meget lav tiltro).

Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (moderat tiltro).

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro).

Det er usikkert, om baricitinib påvirker antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger (meget lav tiltro).

Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der bliver raske i nogen grad (lav tiltro).

Der mangler viden om baricitinibs effekt på den føtale udvikling.

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og gravide var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da baricitinib er kontraindiceret til gravide på baggrund af mistanke om teratogen effekt [74], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod baricitinib forventes ikke at være en udfordring i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis nedsætter dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en betydelig gavnlige effekt af baricitinib hos gravide med behov for ilt, men da baricitinib er kontraindiceret til gravide på baggrund af mistanke om teratogen effekt og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandling højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in 1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [75], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [76], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [72].

Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3 studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [80].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. ¹ (Randomiserede studier)	125 per 1.000 Forskel:	80 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 25 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) i nogen grad
Invasive mechanical ventilation or ECMO End of follow-up	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93) Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	152 per 1.000 Forskel:	100 per 1.000 52 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk			– 11 færre)	effekttestimat ⁴	
Non-invasive ventilation or HFNO End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	236 per 1.000 Forskel:	196 per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 87 færre – 24 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Det er usikkert om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	211 per 1.000 Forskel:	162 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 21 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af af patienter med alvorlige hændelser hos gravide
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	470 per 1.000 Forskel:	442 per 1.000 28 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 5 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	74 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 40 færre – 11 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Det er usikkert om baricitinib påvirker antallet af patienter hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger
Clinical recovery End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	738 per 1.000 Forskel:	797 per 1.000 59 flere per 1.000 (CI 95% 7 flere – 103 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der blive raske

1. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Ely 2021, Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference

brugt til interventionen.

4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Ely 2021, Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Ely 2021, Marconi 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

70. [Baricitinib] for [COVID-19].

71. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [PubMed Journal](#)

72. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)

73. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018;11(10):987-998 [PubMed Journal](#)

75. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [PubMed Journal](#)

76. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [PubMed Journal](#)

79. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)

80. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

8.3 Baricitinib til ammende

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib frarådes til ammende, da der ikke foreligger humane sikkerhedsdata.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med baricitinib til ammende med covid-19 og der foreligger ikke humane sikkerhedsdata for behandling med baricitinib for ammende [77].

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø og nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos ammende med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter muligvis også antallet, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 52 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib øger ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser hos voksne.

Kritiske outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (lav tiltro)

Vigtige outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO (meget lav tiltro)

Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro)

Det er usikkert, om baricitinib påvirker antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger (meget lav tiltro)

Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der bliver raske (lav tiltro)

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og ammende var ikke 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 risiko for bias (primært

industrifinansierede studier) og det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da baricitinib frarådes til ammende [77], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis nedsætter dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en betydelig gavnlige effekt af baricitinib hos ammende med behov for ilt, men da baricitinib generelt frarådes til ammende, da der ikke foreligger humane sikkerhedsdata, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in

1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [75], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [76], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [72].

Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3 studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [80].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. ¹ (Randomiserede studier)	125 per 1.000 Forskel:	80 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 25 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) blandt ammende i nogen grad
Invasive mechanical	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93)	152 per 1.000	100 per 1.000	Lav På grund af	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ventilation or ECMO End of follow-up 9 Kritisk	Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel:	52 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre – 11 færre)	alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt ammende i nogen grad
Non-invasive ventilation or HFNO End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	236 per 1.000 Forskel:	196 per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 87 færre – 24 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Det er usikkert om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO blandt ammende
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	211 per 1.000 Forskel:	162 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 21 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser blandt ammende
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	470 per 1.000 Forskel:	442 per 1.000 28 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 5 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	74 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 40 færre – 11 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Det er usikkert om baricitinib påvirker antallet af patienter hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger
Clinical recovery End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	738 per 1.000 Forskel:	797 per 1.000 59 flere per 1.000 (CI 95% 7 flere – 103 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der blive raske i nogen grad
Duration of hospitalisation Mean (days)	Lavere bedre (Randomiserede studier)	13.7 (gennemsnit)	12.9 (gennemsnit)	Meget lav På grund af alvorlig	Det er usikkert om baricitinib øger eller nedsætter varighed af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig		Forskel:	MD 0.8 lavere	manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ¹⁵	indlæggelse på hospital

1. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Ely 2021, Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Ely 2021, Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Marconi 2021, Kalil 2020, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.

Vedhæftede Billeder

Referencer

70. [Baricitinib] for [COVID-19].

71. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [PubMed Journal](#)

72. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)

73. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018;11(10):987-998 [Pubmed Journal](#)

75. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

76. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

79. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)

80. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

8.4 Baricitinib til børn og unge under 16 år

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssig baricitinib til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med baricitinib til børn og unge med covid-19, og der foreligger ikke humane sikkerhedsdata for behandling med baricitinib hos børn og unge [77].

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø og nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos børn og unge med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter muligvis også antallet, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 52 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (lav tiltro)

Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO (meget lav tiltro)

Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro)

Det er usikkert, om baricitinib påvirker antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger (meget lav tiltro)

Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der bliver raske (lav tiltro)

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og børn og unge var ikke 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 risiko for bias (primært industrifinansierede studier) og det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da baricitinib frarådes til børn og unge pga. manglende erfaring med anvendelsen til denne patientgruppe [77], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis nedsætter dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en betydelig gavnlige effekt af baricitinib hos børn og unge, men da der mangler erfaring med

anvendelse af baricitinib til denne patientgruppe, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Children and adolescents below 16 years with covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Baricitinib
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in 1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [75], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [76], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [72].

Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3 studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [80].

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. ¹ (Randomiserede studier)	125 per 1.000 Forskel:	80 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 25 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) i nogen grad
Invasive mechanical ventilation or ECMO End of follow-up 9 Kritisk	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93) Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	152 per 1.000 Forskel:	100 per 1.000 52 færre per 1.000 (CI 95% 82 færre – 11 færre)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad
Non-invasive ventilation or HFNO End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	236 per 1.000 Forskel:	196 per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 87 færre – 24 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Det er usikkert om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	211 per 1.000 Forskel:	162 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 21 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	470 per 1.000 Forskel:	442 per 1.000 28 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 5 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	74 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 40 færre – 11 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Det er usikkert om baricitinib påvirker antallet af patienter stoppes pga. bivirkninger

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Clinical recovery End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	738 per 1.000 Forskel:	797 per 1.000 59 flere per 1.000 (CI 95% 7 flere – 103 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der blive raske

1. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Ely 2021, Marconi 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Marconi 2021, Kalil 2020, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Ely 2021, Marconi 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

70. [Baricitinib] for [COVID-19].

71. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [PubMed Journal](#)

72. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)

73. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018;11(10):987-998 [Pubmed Journal](#)

75. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

76. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)

79. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)

80. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

9. Tromboseprofylakse

Tromboseprofylakse anvendes til flere grupper af indlagte patienter, og effekten af tromboseprofylakse 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 kritisk covid-19 og patienter med alvorlig covid-19.

9.1 Tromboseprofylakse til voksne

9.1.1 Voksne med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til voksne med alvorlig covid-19 og indikation for tromboseprofylakse

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 200 IE/kg x 1 dagligt SC fordelt på 1-2 doser (max 18.000 IE dagligt)
- Enoxaparin 1 mg/kg x 2 dagligt SC eller 1.5 mg/kg x 1 dagligt SC
- Tinzaparin 175 IE/kg x 1 dagligt SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når patienten ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytta $< 50 \times 10^9/L$
- Kritisk hypertension (BT $> 200/120$ mmHg)
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Forudgående antitrombotisk behandling med trombocytffunktions- eller koagulationshæmmere
- Medfødte eller erhvervede hæmostasedefekter
- Septisk endokardit

Det vurderes at ikke alle voksne med alvorlig covid-19 bør tilbydes behandling med tromboseprofylakse.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at følgende patienter med alvorlig covid-19 er egnede til tromboseprofylakse:

- Høj risiko for tromboembolisk sygdom
- Tidligere venøs tromboemboli
- Kendt trombofili
- Paralyse af underekstremiteten
- Forventet flere dages immobilisering
- Aktiv cancer
- Alder over 60 år

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkninger

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (21 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter sandsynligvis antallet af tromboemboliske events i nogen grad (27 færre 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger muligvis antallet af patienter med klinisk betydende blødning i nogen grad (7 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (26 færre per 1000).

Intermediær dosis nedsætter muligvis antallet af tromboemboliske events i nogen grad (36 færre per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning (0 færre per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, men at de fleste patienter og pårørende vil tillægge den sandsynlige reduktion i risikoen for tromboemboliske events mest værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin og bekymring for skadevirkninger, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil kræve en særlig indsats i forhold til implementering.

Implementeringen vil yderligere være udfordret af, at tromboseprofylakse ikke anvendes rutinemæssigt til de andre patientkategorier der er indlagt på de afdelinger der behandler patienter med alvorlig covid-19.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til andre grupper af indlagte patienter.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der til trods for usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og

skadelige effekter, sandsynligvis ses en reduktion i risikoen for tromboemboliske events ved behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til voksne med alvorlig covid-19.

Patientpræferencerne forventes at variere, men arbejdsgruppen og brugerpanelet vurderer, at de fleste patienter og pårørende vil tillægge den sandsynlige reduktion i risikoen for tromboemboliske events stor værdi.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with moderate/serious COVID-19
Intervention: Therapeutic anticoagulants
Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Sammenfatning

The body of evidence indicates that using therapeutic dosages instead of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) probably reduces the risk of clotting events at the expense of a slight increase in the risk of major bleeding in patients with severe covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence comprise six randomised clinical trials (3.593 participants) in patients with severe COVID-19 [95][82][89][91][96][90]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [95][89][91], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a- compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [82][96], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [91][90].

Study characteristics

Mean or median age of participants ranged from 48 to 72 years. The proportion of women ranged from 27% to 47%.

What are the main results?

The body of evidence is very uncertain about the effect of therapeutic versus prophylactic or intermediate dosage LMWH (or UFH) on all-cause mortality. Therapeutic dosage LMWH (or UFH) probably results in a reduction in the number of patients with clotting events and may increase the number of patients with major bleeding.

The effects of intermediate versus prophylactic dosage LMWH (or UFH) are very uncertain for all-cause mortality and major bleeding, but intermediate dosage may reduce the number of patients with clotting events.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the three critical outcomes was moderate (downgraded for risk of selection and performance bias) to very low (downgraded for risk of selection and performance bias, inconsistency, and imprecision).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.49 – 1.16) Baseret på data fra	89 per 1.000	68 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	3,218 patienter i 5 studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel:	21 færre per 1.000 (CI 95% 45 færre – 14 flere)	bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig inkonsistente resultater ²	øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event	Relative risiko 0.42 (CI 95% 0.28 – 0.62) Baseret på data fra 3,218 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	46 per 1.000	19 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter sandsynligvis tromboemboliske events i nogen grad
9 Kritisk		Forskel:	27 færre per 1.000 (CI 95% 33 færre – 17 færre)		
Major bleeding	Relative risiko 1.74 (CI 95% 0.77 – 3.95) Baseret på data fra 3,219 patienter i 5 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	10 per 1.000	17 per 1.000	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁶	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger muligvis antallet af patienter med klinisk betydende blødning i nogen grad
9 Kritisk		Forskel:	7 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 30 flere)		

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Sholzberg (RAPID) 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies, The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 60% i subgroup.. **Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Sholzberg (RAPID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Sholzberg (RAPID) 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

82. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal Link](#)
89. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. : Therapeutic versus Prophylactic Bempiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Thrombosis and haemostasis 2022;122(2):295-299 [Pubmed Journal](#)
90. Morici N, Podda G, Bircocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. : Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. European journal of clinical investigation 2022;52(5):e13735 [Pubmed Journal](#)
91. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. : Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. Journal of clinical medicine 2022;11(19): [Pubmed Journal](#)
95. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. : Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ 2021;375 n2400 [Pubmed Journal](#)
96. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. : Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine 2021;181(12):1612-1620 [Pubmed Journal](#)
97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with moderate/serious COVID-19
- Intervention:** Intermediate anticoagulants
- Sammenligning:** Prophylactic anticoagulants

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death	Relative risiko 2.7 (CI 95% 0.69 – 10.5) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	15 per 1.000 Forskel:	41 per 1.000 26 flere per 1.000 (CI 95% 5 færre – 143 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²	Det er usikkert om intermedier dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event	Relative risiko 0.29 (CI 95% 0.04 – 2.1) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ³	51 per 1.000	15 per 1.000	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af	Intermedier dosis nedsætter muligvis tromboemboliske events i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	(Randomiserede studier)	Forskel:	36 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 56 flere)	alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	
Major bleeding	Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.06 – 15.92) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	5 per 1.000 Forskel:	5 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 5 færre – 75 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Morici (X-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Morici (X-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Morici (X-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

9.1.2 Voksne med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til voksne med kritisk covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Det anbefales at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 5.000 IE x 1 SC
- Enoxaparin 40 mg x 1 SC
- Tinzaparin 4.500 IE x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når patienten ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal $< 30 \times 10^9/L$

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til patienter med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad (12 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad (54 færre per 1000).

Terapeutiskdosis tromboseprofylakse øger muligvis antallet af patienter med klinisk betydende blødning i nogen grad (13 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad (7 færre per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke antallet af patienter med af tromboemboliske events i betydelig grad (7 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke antallet af patienter med af med klinisk betydende blødning i betydelig grad (8 flere per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, og at nogle patienter og pårørende

vil tillægge risikoen for tromboemboliske events stor betydning, mens andre vil tillægge risikoen for klinisk betydnende blødning stor værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til voksne med kritisk covid-19, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil være vanskelig at acceptere af sundhedspersonalet.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til kritisk syge patienter.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til voksne med kritisk covid-19.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with critical COVID-19

Intervention: Therapeutic anticoagulants

Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Sammenfatning

The body of evidence indicates that using therapeutic dosages instead of prophylactic or intermediate dosages of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) probably has little or no difference on critical outcomes in patients with critical COVID-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence comprised six randomised clinical trials (2,319 participants) in patients with critical covid-19 [83][86][87][94][85][92][93]. Three trials Bohula et al, Lemos et al and Oliynyk et al compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [87][85][92], one trial REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [94], and two trials INSPIRATION Trial and Perepu et al. compared intermediate versus prophylactic dose [83][86][93].

Study characteristics

Mean or median age of participants ranged from 51 to 69 years. The proportion of women ranged from 10% to 46%.

What are the main results?

The body of evidence suggests that using therapeutic dosage LMWH (or UFH) results in little or no difference in all-cause mortality, as compared to using prophylactic or intermediate dosages. Therapeutic dosage LMWH (or UFH) probably results in a reduction in the number of patients with clotting events and may increase the number of patients with major bleeding.

Intermediate dosage LMWH (or UFH), as compared to prophylactic dosage, results in little or no difference in all-cause mortality, clotting events and major bleeding.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the three critical outcomes was moderate (downgraded for risk of selection and performance bias) or low (downgraded for risk of selection and performance bias and imprecision).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.2) Baseret på data fra 1,584 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)	309 per 1.000 Forskel:	321 per 1.000 12 flere per 1.000 (CI 95% 31 færre – 62 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, ²	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad
Clotting event 9 Kritisk	Relative risiko 0.63 (CI 95% 0.43 – 0.94) Baseret på data fra 1,384 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	147 per 1.000 Forskel:	93 per 1.000 54 færre per 1.000 (CI 95% 84 færre – 9 færre)	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad
Major bleed 9 Kritisk	Relative risiko 1.77 (CI 95% 0.92 – 3.42) Baseret på data fra 1,577 patienter i 4 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	17 per 1.000 Forskel:	30 per 1.000 13 flere per 1.000 (CI 95% 1 færre – 41 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁶	Therapeutic anticoagulants øger muligvis antallet af patienter med klinisk betydende blødning i nogen grad

1. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Oliynyk 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Bohula (COVID-PACT) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt

til interventionen.

2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: Bohula (COVID-PACT) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Oliynyk 2021, Lemos (HESACOVID) 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 2022, Lemos (HESACOVID) 2020, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

83. Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Matin S, et al. : Intermediate vs standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to ICU: ninety-day results from the INSPIRATION Trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2021; [Pubmed Journal](#)

85. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. : Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation* 2022;146(18):1344-1356 [Pubmed Journal](#)

86. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. : Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021; [Pubmed Journal](#)

87. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research* 2020;196 359-366 [Pubmed Journal](#)

92. Oliynyk O, Barg W, Slifrczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. : Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel, Switzerland)* 2021;11(10): [Pubmed Journal](#)

93. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. : Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *Journal of thrombosis and haemostasis* : *JTH* 2021;19(9):2225-2234 [Pubmed Journal](#)

94. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal Link](#)

124. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with critical COVID-19
Intervention: Intermediate anticoagulants

Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.73 – 1.32) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	363 per 1.000 Forskel:	356 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 98 færre – 116 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig risiko for bias ²	Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad
Clotting Event 9 Kritisk	Relative risiko 1.13 (CI 95% 0.62 – 2.05) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	51 per 1.000 Forskel:	58 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 54 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke antallet af patienter med af tromboemboliske events i betydelig grad
Major Bleeding 9 Kritisk	Relative risiko 1.53 (CI 95% 0.54 – 4.28) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	16 per 1.000 Forskel:	24 per 1.000 8 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre – 52 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke antallet af patienter med af med klinisk betydende blødning i betydelig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: INSPIRATION 2021, Perepu 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: INSPIRATION 2021, Perepu 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: INSPIRATION 2021, Perepu 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

9.2 Tromboseprofylakse til gravide

9.2.1 Gravide med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til gravide med alvorlig covid-19 og indikation for tromboseprofylakse

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC) doseret i henhold til kvindens kropsvægt inden graviditet.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 200 IE/kg x 1 dagligt SC fordelt på 1-2 doser (max 18.000 IE dagligt)
- Enoxaparin 1 mg/kg x 2 dagligt SC eller 1.5 mg/kg x 1 dagligt SC
- Tinzaparin 175 IE/kg x 1 dagligt SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den gravide ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Forventet fødsel indenfor 24 timer
- Trombocytal $< 50 \times 10^9/L$
- Kritisk hypertension (BT $> 200/120$ mmHg)
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Forudgående antitrombotisk behandling med trombocytfunktions- eller koagulationshæmmere
- Medfødte eller erhvervede hæmostasedefekter
- Septisk endokardit

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tromboseprofylakse til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med alvorlig covid-19.

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (21 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad (27 færre per 1000).

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning (7 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (26 flere per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med tromboemboliske events (36 færre per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning (0 færre per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, men at de fleste patienter og pårørende vil tillægge den mulige reduktion i risikoen for tromboemboliske events mest værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin og bekymring for skadevirkninger, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil kræve en særlig indsats i forhold til implementering.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til mange indlagte gravide.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der til trods for usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter, muligvis ses en reduktion i risikoen for tromboemboliske events ved behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til gravide med alvorlig covid-19.

Samtidig tilhører gravide en særlig patientgruppe med øget risiko for tromboembolisk sygdom.

Patientpræferencerne forventes at variere, men arbejdsgruppen og brugerpanelet vurderer, at de fleste patienter og pårørende vil tillægge den mulige reduktion i risikoen for tromboemboliske events stor værdi.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Pregnant women over 16 years with moderate/serious covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Therapeutic anticoagulants
Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Sammenfatning

The body of evidence indicates that using therapeutic dosages instead of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) probably reduces the risk of clotting events at the expense of a slight increase in the risk of major bleeding in patients with severe covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence comprise six randomised clinical trials (3.593 participants) in patients with severe COVID-19 [95][82][89][91][96][90]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [95][89][91], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [82][96], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [91][90].

Study characteristics

Mean or median age of participants ranged from 48 to 72 years. The proportion of women ranged from 27% to 47%.

What are the main results?

The body of evidence is very uncertain about the effect of therapeutic versus prophylactic or intermediate dosage LMWH (or UFH) on all-cause mortality. Therapeutic dosage LMWH (or UFH) probably results in a reduction in the number of patients with clotting events and may increase the number of patients with major bleeding.

The effects of intermediate versus prophylactic dosage LMWH (or UFH) are very uncertain for all-cause mortality and major bleeding, but intermediate dosage may reduce the number of patients with clotting events.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the three critical outcomes was moderate (downgraded for risk of selection and performance bias) to very low (downgraded for risk of selection and performance bias, inconsistency, and imprecision).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.49 – 1.16) Baseret på data fra 3,218 patienter i 5 studier. ¹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	68 per 1.000 21 færre per 1.000 (CI 95% 45 færre – 14 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Clotting event 9 Kritisk	Relative risiko 0.42 (CI 95% 0.28 – 0.62) Baseret på data fra 3,218 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	46 per 1.000 Forskel:	19 per 1.000 27 færre per 1.000 (CI 95% 33 færre – 17 færre)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med af tromboemboliske events i nogen grad
Major bleeding 9 Kritisk	Relative risiko 1.74 (CI 95% 0.77 – 3.95) Baseret på data fra 3,219 patienter i 5 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	17 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 30 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydnende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies, The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 60% i subgroup.. **Manglende overførbarehed: alvorligt. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Sholzberg (RAPID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Sholzberg (RAPID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

82. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal Link](#)

89. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. : Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-

Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Thrombosis and haemostasis 2022;122(2):295-299 [Pubmed Journal](#)

90. Morici N, Podda G, Bircocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. : Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. European journal of clinical investigation 2022;52(5):e13735 [Pubmed Journal](#)

91. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. : Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. Journal of clinical medicine 2022;11(19): [Pubmed Journal](#)

95. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. : Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ 2021;375 n2400 [Pubmed Journal](#)

96. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. : Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine 2021;181(12):1612-1620 [Pubmed Journal](#)

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Pregnant women over 16 years with moderate/serious covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Intermediate anticoagulants
Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death	Relative risiko 2.7 (CI 95% 0.69 – 10.5) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	15 per 1.000 Forskel:	41 per 1.000 26 flere per 1.000 (CI 95% 5 færre – 143 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event	Relative risiko 0.29 (CI 95% 0.04 – 2.1) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	51 per 1.000 Forskel:	15 per 1.000 36 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med tromboemboliske events

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Major bleeding	Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.06 – 15.92) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	5 per 1.000 Forskel:	– 56 flere) 5 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 5 færre – 75 flere)	manglende overførbarhed ⁴ Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ⁶	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Morici (X-COVID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Morici (X-COVID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Morici (X-COVID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

9.2.2 Gravide med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til gravide med kritisk covid-19

Det anbefales at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt subcutant (SC) doseret i henholdt til kvindens kropsvægt inden graviditet.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

< 50 kg	Dalteparin 2.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 20 mg x 1 SC / Tinzaparin 3.500 IE x 1 SC
50-90 kg	Dalteparin 5.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 40 mg x 1 SC / Tinzaparin 4.500 IE x 1 SC
91-130 kg	Dalteparin 7.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 60 mg x 1 SC / Tinzaparin 8.000 IE x 1 SC
131-170 kg	Dalteparin 10.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 80 mg x 1 SC / Tinzaparin 10.000 IE x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den gravide ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal < $30 \times 10^9/L$
- Forventet fødsel indenfor 12-24 timer

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til gravide med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tromboseprofylakse til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med kritisk covid-19.

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (12 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad (54 færre per 1000).

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydelig blødning (13 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (7 færre per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for tromboemboliske events (7 flere per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydelig blødning (8 flere per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, og at nogle patienter og pårørende vil tillægge risikoen for tromboemboliske events stor betydning, mens andre vil tillægge risikoen for klinisk betydende blødning stor værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til gravide med kritisk covid-19, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil være vanskelig at acceptere af sundhedspersonalet.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til kritisk syge patienter.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til gravide med kritisk covid-19.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

9.3 Tromboseprofylakse til ammende

9.3.1 Ammende med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Overvej at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til ammende med alvorlig covid-19 og indikation for tromboseprofylakse

Anbefalingen gælder indtil 6 uger efter fødslen. Herefter kan anbefalingen for voksne med alvorlig covid-19 anvendes.

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC) doseret i henhold til den ammendes kropsvægt.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

- Dalteparin 200 IE/kg x 1 dagligt SC fordelt på 1-2 doser (max 18.000 IE dagligt)
- Enoxaparin 1 mg/kg x 2 dagligt SC eller 1.5 mg/kg x 1 dagligt SC
- Tinzaparin 175 IE/kg x 1 dagligt SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den ammende ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal $< 50 \times 10^9/L$
- Kritisk hypertension (BT $> 200/120$ mmHg)
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Forudgående antitrombotisk behandling med trombocytfunctions- eller koagulationshæmmere)
- Medfødte eller erhvervede hæmostasedefekter
- Septisk endokardit

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tromboseprofylakse til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med alvorlig covid-19.

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (21 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad (27 færre per 1000).

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydelig blødning (7 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (26 flere per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med tromboemboliske events (36 færre per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydelig blødning (0 færre per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, men at de fleste patienter og pårørende vil tillægge den mulige reduktion i risikoen for tromboemboliske events mest værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin og bekymring for skadevirkninger, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil kræve en særlig indsats i forhold til implementering.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til mange indlagte gravide.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der til trods for usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter, muligvis ses en reduktion i risikoen for tromboemboliske events ved behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til ammende med alvorlig covid-19.

Samtidig tilhører ammende de første 6 uger efter fødslen en særlig patientgruppe med øget risiko for tromboembolisk sygdom.

Patientpræferencerne forventes at variere, men arbejdsgruppen og brugerpanelet vurderer, at de fleste patienter og pårørende vil tillægge den mulige reduktion i risikoen for tromboemboliske events stor værdi.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Breastfeeding women over 16 years with moderate/serious covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Therapeutic anticoagulants
Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Sammenfatning

The body of evidence indicates that using therapeutic dosages instead of prophylactic dosages of low-molecular-

weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) probably reduces the risk of clotting events at the expense of a slight increase in the risk of major bleeding in patients with severe covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence comprise six randomised clinical trials (3.593 participants) in patients with severe COVID-19 [95][82][89][91][96][90]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [95][89][91], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [82][96], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [91][90].

Study characteristics

Mean or median age of participants ranged from 48 to 72 years. The proportion of women ranged from 27% to 47%.

What are the main results?

The body of evidence is very uncertain about the effect of therapeutic versus prophylactic or intermediate dosage LMWH (or UFH) on all-cause mortality. Therapeutic dosage LMWH (or UFH) probably results in a reduction in the number of patients with clotting events and may increase the number of patients with major bleeding.

The effects of intermediate versus prophylactic dosage LMWH (or UFH) are very uncertain for all-cause mortality and major bleeding, but intermediate dosage may reduce the number of patients with clotting events.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the three critical outcomes was moderate (downgraded for risk of selection and performance bias) to very low (downgraded for risk of selection and performance bias, inconsistency, and imprecision).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylatic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.49 – 1.16) Baseret på data fra 3,218 patienter i 5 studier. ¹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	68 per 1.000 21 færre per 1.000 (CI 95% 45 færre – 14 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event	Relative risiko 0.42 (CI 95% 0.28 – 0.62)	46	19	Lav På grund af	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	Baseret på data fra 3,218 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	per 1.000 Forskel:	per 1.000 27 færre per 1.000 (CI 95% 33 færre – 17 færre)	alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	nedsætter muligvis antallet af patienter med af tromboemboliske events i nogen grad
Major bleeding 9 Kritisk	Relative risiko 1.74 (CI 95% 0.77 – 3.95) Baseret på data fra 3,219 patienter i 5 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	17 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 30 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydelig blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Sholzberg (RAPID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies, The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 60% i subgroup.. **Manglende overførbarehed: alvorligt. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Sholzberg (RAPID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Sholzberg (RAPID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

82. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal Link](#)

89. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. : Therapeutic versus Prophylactic Bempirarin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Thrombosis and haemostasis 2022;122(2):295-299 [Pubmed](#)

Journal

90. Morici N, Podda G, Bircocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. : Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. European journal of clinical investigation 2022;52(5):e13735 [Pubmed Journal](#)

91. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. : Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. Journal of clinical medicine 2022;11(19): [Pubmed Journal](#)

95. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. : Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ 2021;375 n2400 [Pubmed Journal](#)

96. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. : Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine 2021;181(12):1612-1620 [Pubmed Journal](#)

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Breastfeeding women over 16 years with moderate/serious covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Intermediate anticoagulants
Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 2.7 (CI 95% 0.69 – 10.5) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	15 per 1.000 Forskel:	41 per 1.000 26 flere per 1.000 (CI 95% 5 færre – 143 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event 9 Kritisk	Relative risiko 0.29 (CI 95% 0.04 – 2.1) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	51 per 1.000 Forskel:	15 per 1.000 36 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 56 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med tromboemboliske events

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Major bleeding 9 Kritisk	Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.06 – 15.92) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	5 per 1.000 Forskel:	5 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 5 færre – 75 flere)	overførbarehed ⁴ Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: MuÅ±oz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Morici (X-COVID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Morici (X-COVID) 2021, MuÅ±oz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: MuÅ±oz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Morici (X-COVID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

9.3.2 Ammende med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til ammende med kritisk covid-19

Anbefalingen gælder indtil 6 uger efter fødslen. Herefter kan anbefalingen for voksne med kritisk covid-19 anvendes.

Det anbefales, at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt subcutant (SC) doseret i henholdt til den ammendes kropsvægt.

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

< 50 kg	Dalteparin 2.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 20 mg x 1 SC / Tinzaparin 3.500 IE x 1 SC
50-90 kg	Dalteparin 5.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 40 mg x 1 SC / Tinzaparin 4.500 IE x 1 SC
91-130 kg	Dalteparin 7.500 IE x 1 SC / Enoxaparin 60 mg x 1 SC / Tinzaparin 8.000 IE x 1 SC
131-170 kg	Dalteparin 10.000 IE x 1 SC / Enoxaparin 80 mg x 1 SC / Tinzaparin 10.000 IE x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når den ammende ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal < 30 x 10⁹/L

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til ammende med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

Nøgleinformationer

Gavnige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tromboseprofylakse til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med kritisk covid-19.

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (12 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad (54 færre per 1000).

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning (13 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (7 færre per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for tromboemboliske events (7 flere per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning (8 flere per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, og at nogle patienter og pårørende vil tillægge risikoen for tromboemboliske events stor betydning, mens andre vil tillægge risikoen for klinisk betydende blødning stor værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til ammende med kritisk covid-19, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil være vanskelig at acceptere af sundhedspersonalet.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til kritisk syge patienter.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til ammende med kritisk covid-19.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Breastfeeding women over 16 years with critical COVID-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Therapeutic anticoagulants
Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Sammenfatning

The body of evidence indicates that using therapeutic dosages instead of prophylactic or intermediate dosages of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) probably has little or no difference on

critical outcomes in patients with critical COVID-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence comprised six randomised clinical trials (2,319 participants) in patients with critical covid-19 [83][86][87][94][85][92][93]. Three trials Bohula et al, Lemos et al and Oliynyk et al compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [87][85][92], one trial REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [94], and two trials INSPIRATION Trial and Perepu et al. compared intermediate versus prophylactic dose [83][86][93].

Study characteristics

Mean or median age of participants ranged from 51 to 69 years. The proportion of women ranged from 10% to 46%.

What are the main results?

The body of evidence suggests that using therapeutic dosage LMWH (or UFH) results in little or no difference in all-cause mortality, as compared to using prophylactic or intermediate dosages. Therapeutic dosage LMWH (or UFH) probably results in a reduction in the number of patients with clotting events and may increase the number of patients with major bleeding.

Intermediate dosage LMWH (or UFH), as compared to prophylactic dosage, results in little or no difference in all-cause mortality, clotting events and major bleeding.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the three critical outcomes was moderate (downgraded for risk of selection and performance bias) or low (downgraded for risk of selection and performance bias and imprecision).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylatic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.2) Baseret på data fra 1,584 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)	309 per 1.000 Forskel:	321 per 1.000 12 flere per 1.000 (CI 95% 31 færre – 62 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event 9 Kritisk	Relative risiko 0.63 (CI 95% 0.43 – 0.94) Baseret på data fra 1,384 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	147 per 1.000 Forskel:	93 per 1.000 54 færre per 1.000 (CI 95% 84 færre	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylatic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Major bleed 9 Kritisk	Relative risiko 1.77 (CI 95% 0.92 – 3.42) Baseret på data fra 1,577 patienter i 4 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	17 per 1.000 Forskel:	– 9 færre) 30 per 1.000 13 flere per 1.000 (CI 95% 1 færre – 41 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: Bohula (COVID-PACT) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Oliynyk 2021, Lemos (HESACOVID) 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: Lemos (HESACOVID) 2020, Bohula (COVID-PACT) 2022, Oliynyk 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: Bohula (COVID-PACT) 2022, Lemos (HESACOVID) 2020, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Oliynyk 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

83. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Matin S, et al. : Intermediate vs standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to ICU: ninety-day results from the INSPIRATION Trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2021; [Pubmed Journal](#)
85. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. : Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation* 2022;146(18):1344-1356 [Pubmed Journal](#)
86. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. : Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal

membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA 2021; [Pubmed Journal](#)

87. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). Thrombosis Research 2020;196 359-366 [Pubmed Journal](#)

92. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. : Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. Life (Basel, Switzerland) 2021;11(10): [Pubmed Journal](#)

93. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. : Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2021;19(9):2225-2234 [Pubmed Journal](#)

94. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal Link](#)

124. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Breastfeeding women over 16 years with critical COVID-19 [adapted from general adult population]

Intervention: Intermediate anticoagulants

Sammenligning: Prophylactic anticoagulants

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.73 – 1.32) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	363 per 1.000 Forskel:	356 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 98 færre – 116 flere)	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting Event 9 Kritisk	Relative risiko 1.13 (CI 95% 0.62 – 2.05) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	51 per 1.000 Forskel:	58 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 54 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for tromboemboliske events
Major Bleeding	Relative risiko 1.53 (CI 95% 0.54 – 4.28) Baseret på data fra 735	16 per 1.000	24 per 1.000	Meget lav På grund af	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel:	8 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre – 52 flere)	alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ⁶	øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: INSPIRATION 2021, Perepu 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: INSPIRATION 2021, Perepu 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Perepu 2021, INSPIRATION 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

9.4 Tromboseprofylakse til børn og unge under 16 år

9.4.1 Børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til børn og unge med alvorlig covid-19

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det vurderes at ikke alle børn og unge med alvorlig covid-19 bør tilbydes behandling med tromboseprofylakse.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at tromboseprofylakse kan overvejes til følgende børn og unge med alvorlig covid-19:

- Høj risiko for tromboembolisk sygdom
- Tidligere venøs tromboemboli
- Familieanamnese med venøs tromboemboli
- Kendt trombofili
- Centralt venøst kateter (CVK)
- P-pille anvendelse
- Forventet flere dages immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

Børn ≤ 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1.5 mg/kg x 1 SC / Tinzaparin 75 IE/kg x 1 SC
Børn > 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1 mg/kg x 2 SC / Tinzaparin 50-75 IE/kg x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når barnet/den unge ikke længere har alvorlig covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal < 30 x 10⁹/L

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til børn og unge med alvorlig covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tromboseprofylakse til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med alvorlig covid-19.

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (21 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad (27 færre per 1000).

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning (7 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (26 flere per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med tromboemboliske events (36 færre per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydnende blødning (0 færre per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og børn/unge var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang yderligere på grund af indirekte population.

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, og at nogle patienter og pårørende vil tillægge risikoen for tromboemboliske events stor betydning, mens andre vil tillægge risikoen for klinisk betydnende blødning stor værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til børn/unge med alvorlig covid-19, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil være vanskelig at acceptere af sundhedspersonalet.

Implementeringen vil yderligere være udfordret af, at tromboseprofylakse ikke anvendes rutinemæssigt til børn og unge.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til andre grupper af indlagte patienter.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til børn og unge med alvorlig covid-19.

Børn og unge har generelt lavere risiko for tromboembolisk sygdom sammenlignet med voksne og gravide/ammende.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

For børn og unge med covid-19 er det mest brændende kliniske spørgsmål vedrørende tromboseprofylakse, om der skal anvendes tromboseprofylakse eller ej, herunder hvilke patientgrupper det i givet fald er relevant for.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents below 16 years with moderate/serious covid-19 [adapted from general adult population]
- Intervention:** Therapeutic anticoagulants
- Sammenligning:** Prophylactic anticoagulants

Sammenfatning

The body of evidence indicates that using therapeutic dosages instead of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) probably reduces the risk of clotting events at the expense of a slight increase in the risk of major bleeding in patients with severe covid-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence comprise six randomised clinical trials (3.593 participants) in patients with severe COVID-19 [95][82][89][91][96][90]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [95][89][91], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [82][96], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [91][90].

Study characteristics

Mean or median age of participants ranged from 48 to 72 years. The proportion of women ranged from 27% to 47%.

What are the main results?

The body of evidence is very uncertain about the effect of therapeutic versus prophylactic or intermediate dosage LMWH (or UFH) on all-cause mortality. Therapeutic dosage LMWH (or UFH) probably results in a reduction in the number of patients with clotting events and may increase the number of patients with major bleeding.

The effects of intermediate versus prophylactic dosage LMWH (or UFH) are very uncertain for all-cause mortality and major bleeding, but intermediate dosage may reduce the number of patients with clotting events.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the three critical outcomes was moderate (downgraded for risk of selection and performance bias) to very low (downgraded for risk of selection and performance bias, inconsistency, and imprecision).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.49 – 1.16)	89 per 1.000	68 per 1.000	Meget lav På grund af	Det er usikkert om terapeutisk dosis

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylatic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	Baseret på data fra 3,218 patienter i 5 studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel:	21 færre per 1.000 (CI 95% 45 færre – 14 flere)	alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event 9 Kritisk	Relative risiko 0.42 (CI 95% 0.28 – 0.62) Baseret på data fra 3,218 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	46 per 1.000 Forskel:	19 per 1.000 27 færre per 1.000 (CI 95% 33 færre – 17 færre)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med af tromboemboliske events i nogen grad
Major bleeding 9 Kritisk	Relative risiko 1.74 (CI 95% 0.77 – 3.95) Baseret på data fra 3,219 patienter i 5 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	17 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 30 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydelig blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies, The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 60% i subgroup.. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: ingen betydelig.** **Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Sholzberg (RAPID) 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

82. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal Link](#)
89. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. : Therapeutic versus Prophylactic Bemparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thrombosis and haemostasis* 2022;122(2):295-299 [Pubmed Journal](#)
90. Morici N, Podda G, Birocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. : Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *European journal of clinical investigation* 2022;52(5):e13735 [Pubmed Journal](#)
91. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. : Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine* 2022;11(19): [Pubmed Journal](#)
95. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. : Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021;375 n2400 [Pubmed Journal](#)
96. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. : Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021;181(12):1612-1620 [Pubmed Journal](#)
97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents below 16 years with moderate/serious covid-19 [adapted from general adult population]
- Intervention:** Intermediate anticoagulants
- Sammenligning:** Prophylactic anticoagulants

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 2.7 (CI 95% 0.69 – 10.5) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	15 per 1.000 Forskel:	41 per 1.000 26 flere per 1.000 (CI 95% 5 færre – 143 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Clotting event 9 Kritisk	Relative risiko 0.29 (CI 95% 0.04 – 2.1) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	51 per 1.000 Forskel:	15 per 1.000 36 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 56 flere)	overførbare ² Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁴	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med tromboemboliske events
Major bleeding 9 Kritisk	Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.06 – 15.92) Baseret på data fra 380 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	5 per 1.000 Forskel:	5 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 5 færre – 75 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁶	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Morici (X-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Morici (X-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Morici (X-COVID) 2021, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

9.4.2 Børn og unge med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt terapeutisk dosis lavmolekylært heparin frem for profylaktisk dosis til børn og unge med kritisk covid-19

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det vurderes at ikke alle børn og unge med kritisk covid-19 bør tilbydes behandling med tromboseprofylakse, men at tromboseprofylakse kan overvejes til følgende børn og unge med kritisk covid-19:

- Høj risiko for tromboembolisk sygdom
- Tidligere venøs tromboemboli
- Familieanamnese med venøs tromboemboli
- Kendt trombofili
- Centralt venøst kateter (CVK)
- P-pille anvendelse
- Forventet flere dages immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC).

En af følgende lægemiddeldoseringer kan anvendes:

Børn ≤ 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1.5 mg/kg x 1 SC / Tinzaparin 75 IE/kg x 1 SC
Børn > 2 mdr.	Dalteparin 50-100 IE/kg x 1 SC / Enoxaparin 1 mg/kg x 2 SC / Tinzaparin 50-75 IE/kg x 1 SC

Indikationen for behandlingen bør revurderes når barnet/den unge ikke længere har kritisk covid-19.

Kontraindikationer for behandling med lavmolekylært heparin (tromboseprofylakse):

- Aktiv blødning
- Høj risiko for blødning
- Trombocytal < 30 x 10⁹/L

Terapeutisk dosis lavmolekylært heparin kan fortsat anvendes på andre godkendte indikationer til børn og unge med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tromboseprofylakse til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med kritisk covid-19.

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (12 færre per 1000).

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter muligvis antallet af patienter med tromboemboliske events i nogen grad (54 færre per 1000).

Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning (13 flere per 1000).

Intermediær dosis tromboseprofylakse

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø (7 færre per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for tromboemboliske events (7 flere per 1000).

Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning (8 flere per 1000).

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og børn/unge var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet yderligere én gang på grund af indirekte population.

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer på baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin, og at nogle patienter og pårørende vil tillægge risikoen for tromboemboliske events stor betydning, mens andre vil tillægge risikoen for klinisk betydende blødning stor værdi.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da lavmolekylært heparin er alment tilgængeligt og billigt, forventes behandling med lavmolekylært heparin ikke at føre til ulighed i sundhed.

Accept

Væsentlige problemer

På baggrund af usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til børn/unge med kritisk covid-19, er det arbejdsgruppens vurdering, at behandling med terapeutisk dosis lavmolekylært heparin vil være vanskelig at acceptere af sundhedspersonalet.

Implementeringen vil yderligere være udfordret af, at tromboseprofylakse ikke anvendes rutinemæssigt til børn og unge.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke udfordringer med tilgængeligheden af lavmolekylært heparin, og det anvendes i forvejen til andre grupper af indlagte patienter.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er usikkerhed omkring balancen mellem de gavnlige og skadelige effekter af terapeutisk dosis lavmolekylært heparin til børn og unge med kritisk covid-19.

Børn og unge har generelt lavere risiko for tromboembolisk sygdom sammenlignet med voksne og gravide/ammende.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

For børn og unge med covid-19 er det mest brændende kliniske spørgsmål vedrørende tromboseprofylakse, om der skal anvendes tromboseprofylakse eller ej, herunder hvilke patientgrupper det i givet fald er relevant for.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Children and adolescents below 16 years with critical covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention:	Therapeutic anticoagulants
Sammenligning:	Prophylactic anticoagulants

Sammenfatning

The body of evidence indicates that using therapeutic dosages instead of prophylactic or intermediate dosages of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) probably has little or no difference on critical outcomes in patients with critical COVID-19.

What is the evidence informing this recommendation?

The evidence comprised six randomised clinical trials (2,319 participants) in patients with critical covid-19 [83][86][87][94][85][92][93]. Three trials Bohula et al, Lemos et al and Oliynyk et al compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [87][85][92], one trial REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [94], and two trials INSPIRATION Trial and Perepu et al. compared intermediate versus prophylactic dose [83][86][93].

Study characteristics

Mean or median age of participants ranged from 51 to 69 years. The proportion of women ranged from 10% to 46%.

What are the main results?

The body of evidence suggests that using therapeutic dosage LMWH (or UFH) results in little or no difference in all-cause mortality, as compared to using prophylactic or intermediate dosages. Therapeutic dosage LMWH (or UFH) probably results in a reduction in the number of patients with clotting events and may increase the number of patients with major bleeding.

Intermediate dosage LMWH (or UFH), as compared to prophylactic dosage, results in little or no difference in all-cause mortality, clotting events and major bleeding.

Our confidence in the results

The certainty of evidence for the three critical outcomes was moderate (downgraded for risk of selection and performance bias) or low (downgraded for risk of selection and performance bias and imprecision).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylatic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.2) Baseret på data fra 1,584 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)	309 per 1.000 Forskel:	321 per 1.000 12 flere per 1.000 (CI 95% 31 færre – 62 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting event 9 Kritisk	Relative risiko 0.63 (CI 95% 0.43 – 0.94) Baseret på data fra 1,384 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	147 per 1.000 Forskel:	93 per 1.000 54 færre per 1.000 (CI 95% 84 færre – 9 færre)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med af tromboemboliske events i nogen grad
Major bleed 9 Kritisk	Relative risiko 1.77 (CI 95% 0.92 – 3.42) Baseret på data fra 1,577 patienter i 4 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	17 per 1.000 Forskel:	30 per 1.000 13 flere per 1.000 (CI 95% 1 færre – 41 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: Lemos (HESACOVID) 2020, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Bohula (COVID-PACT) 2022, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [124] med inkluderede studier: Lemos (HESACOVID) 2020, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt

til interventionen.

6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

83. Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Matin S, et al. : Intermediate vs standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to ICU: ninety-day results from the INSPIRATION Trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2021; [Pubmed Journal](#)

85. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. : Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation* 2022;146(18):1344-1356 [Pubmed Journal](#)

86. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. : Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021; [Pubmed Journal](#)

87. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research* 2020;196 359-366 [Pubmed Journal](#)

92. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. : Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel, Switzerland)* 2021;11(10): [Pubmed Journal](#)

93. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. : Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2021;19(9):2225-2234 [Pubmed Journal](#)

94. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal Link](#)

124. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents below 16 years with critical covid-19 [adapted from general adult population]
- Intervention:** Intermediate anticoagulants
- Sammenligning:** Prophylactic anticoagulants

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death 9 Kritisk	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.73 – 1.32) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	363 per 1.000 Forskel:	356 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 98 færre – 116 flere)	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø
Clotting Event 9 Kritisk	Relative risiko 1.13 (CI 95% 0.62 – 2.05) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	51 per 1.000 Forskel:	58 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre – 54 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for tromboemboliske events
Major Bleeding 9 Kritisk	Relative risiko 1.53 (CI 95% 0.54 – 4.28) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	16 per 1.000 Forskel:	24 per 1.000 8 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre – 52 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: INSPIRATION 2021, Perepu 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: Perepu 2021, INSPIRATION 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [97] med inkluderede studier: INSPIRATION 2021, Perepu 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

10. Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld)

Tixagevimab plus cilgavimab er blevet anvendt profylaktisk til patienter med mild og moderat covid-19, og effekterne heraf er blevet undersøgt i 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 forskelligt afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

10.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til voksne med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede. Dog kan behandling med tixagevimab plus cilgavimab overvejes til udvalgte personer med en symptomvarighed på under 5 dage og en høj risiko for hospitalsindlæggelse, jvf. risikotabel på kapitel 4.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling (≤ 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad (> 5 dage symptomdebut) (4 flere per 1000).

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling af alvorlig covid-19 væsentligt (50 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt (69 færre per 1.000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker sandsynligvis ikke risikoen for at blive indlagt i betydelig grad (25 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser væsentligt (47 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (3 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events).

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (< 5 dage symptomdebut)* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (>5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der har været leveranceudfordringer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with mild or moderate covid-19
Intervention: Evusheld
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19 [115]. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 905% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁴	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ⁸	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling af alvorlig covid-19 væsentligt

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000 (CI 95% 119 færre – 7 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt
Respiratory failure Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000 Forskel:	8 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med repiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker sandsynligvis ikke risikoen for at blive indlagt i betydelig grad (123 events)
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskel:	73 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser væsentligt
Discontinuation due to adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Neutraliserend e effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omnicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ²¹	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Evusheld for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients, Wide confidence intervals.
3. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
9. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.**
15. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
17. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

115. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. : Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine 2022; [Pubmed Journal](#)
116. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

10.2 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til gravide er begrænset.

Virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med tixagevimab plus cilgavimab til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling (≤ 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut) (4 færre per 1000).

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 (50 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (69 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (25 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (47 færre per 1000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser (3 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt

upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (≤ 5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut)* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Derudover vil hensynet til fostret have stor betydning for mange gravide.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der har været leveranceudfordringer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for

indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Pregnant women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention:	Evusheld
Sammenligning:	Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19 [115]. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 905% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the study.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the study.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig COVID-19 eller risikoen for at dø (18 events)
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000 (CI 95% 119 færre – 7 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Respiratory failure Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000 Forskel:	8 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (123 events)
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskel:	73 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Discontinuation due to adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet ønsket hændelser.
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Evusheld for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
3. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist**

effekttestimat: alvorligt. Only data from one study.

7. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.

9. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

11. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

13. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.**

15. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

17. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

19. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.

21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

115. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. : Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine 2022; [Pubmed Journal](#)

116. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

10.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til ammende er begrænset.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med tixagevimab plus cilgavimab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling (≤ 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut) (4 færre per 1000).

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 (50 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (69 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (25 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (47 færre per 1000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser (3 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (≤ 5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut)* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der har været leveranceudfordringer og kapacitetsproblemer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnets med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til

ammende med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Breastfeeding women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention:	Evusheld
Sammenligning:	Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19 [115]. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 905% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig COVID-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000 (CI 95% 119 færre – 7 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Respiratory failure Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000 Forskel:	8 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimabnedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (123 events)
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskel:	73 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Discontinuation due to adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser.
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reducering i effekten af Evusheld for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
3. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist**

effekttestimat: alvorligt. Only data from one study.

7. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.

9. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

11. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

13. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.**

15. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

17. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

19. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.

21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

115. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. : Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine 2022; [Pubmed Journal](#)

116. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

10.4 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19, da anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med covid-19 begrænset.

Virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling (≤ 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut) (4 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 (50 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (69 færre per 1.000)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (25 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (47 færre per 1000)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser (3 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (≤ 5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut)* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) og pårørende vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der har været leveranceudfordringer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnets med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter, pårørende og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn

og unge med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Children and adolescents under 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention:	Evusheld
Sammenligning:	Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19 [115]. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 905% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om tixagevimab plus nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tixagevimab plus nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig COVID-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000 (CI 95% 119 færre – 7 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Respiratory failure Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000 Forskel:	8 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (123 events)
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskel:	73 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Discontinuation due to adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser.
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reducering i effekten af Evusheld for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
3. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist**

effekttestimat: alvorligt. Only data from one study.

7. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.

9. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

11. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

13. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.**

15. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

17. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

19. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.

21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

115. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. : Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine 2022; [Pubmed Journal](#)

116. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

11. Sotrovimab

Sotrovimab er blevet anvendt profylaktisk til patienter med mild og moderat covid-19, og effekterne heraf er blevet undersøgt i 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 forskelligt afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

11.1 Sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at blive indlagt eller dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (7 færre per 1000).

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i betydelig grad (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist

effekttestimat (kun ét forsøg med få events).

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnets tilbud med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with mild or moderate covid-19
Intervention: Sotrovimab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [105].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited of inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1	4 per 1.000	1 per 1.000	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Sotrovimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel:	3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)		
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000	11 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Sotrovimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at blive indlagt eller dø i nogen grad
9 Kritisk		Forskel:	46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)		
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000	1 per 1.000	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad
9 Kritisk		Forskel:	7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)		
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	55 per 1.000	12 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i betydelig grad
6 Vigtig		Forskel:	43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)		
Non-invasive ventilation / HFNO	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000	1 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO
6 Vigtig		Forskel:	18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)		
ICU admission Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000	1 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
6 Vigtig		Forskel:	18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)		
Serious adverse events Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	60 per 1.000	20 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
		Forskel:	40 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre		

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig			– 19 færre)		
Adverse events Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	233 per 1.000 Forskel:	217 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Sotrovimab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omnicon BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁷	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reduktion i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten

- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

105. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Rodrigues Falci D., et al. : Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(13):1236-1246 [Journal](#)
108. [Intervention] for [COVID-19].

11.2 Sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sotrovimab til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling (7 færre per 1000).

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter, og da gravide ikke var inkluderet i undersøgelserne.

Derudover vil hensynet til fostret have stor betydning for mange gravide.

Behovet for ambulat indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulat indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnets med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulat indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulat indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital

hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Pregnant women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Sotrovimab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [105].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited of inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000 Forskel:	11 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 Forskel:	12 per 1.000 43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet
Non-invasive ventilation / HFNO 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO
ICU admission Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Serious adverse	Relative risiko 0.34	60	20	Lav	Sotrovimab nedsætter

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	(CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	per 1.000 Forskel:	per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 19 færre)	På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	233 per 1.000 Forskel:	217 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁷	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten

- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

effekttestimat: alvorligt. Only data from one study.

15. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

17. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

105. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Rodrigues Falci D., et al. : Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(13):1236-1246 [Journal](#)

108. [Intervention] for [COVID-19].

11.3 Sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Virningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sotrovimab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling (7 færre per 1000).

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population .

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter, og da ammende ikke var inkluderet i undersøgelserne.

Derudover vil hensynet til spædbarnet have betydning for mange ammende.

Behovet for ambulat indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulat indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnets med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulat indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt

både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Breastfeeding women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
- Intervention:** Sotrovimab
- Sammenligning:** Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [105].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited of inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskæl:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000 Forskæl:	11 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskæl:	1 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 Forskæl:	12 per 1.000 43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet
Non-invasive ventilation /	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra	19 per 1.000	1 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
HFNO 6 Vigtig	1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: 19 per 1.000	18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO
ICU admission Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: 1 per 1.000	18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: 60 per 1.000	20 per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 19 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: 233 per 1.000	217 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁷	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reduktion i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten

1. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
3. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.

7. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
9. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
15. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
17. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

105. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Rodrigues Falci D., et al. : Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(13):1236-1246 [Journal](#)
108. [Intervention] for [COVID-19].

11.4 Sotrovimab til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til børn/unge med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Virksomheden af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sotrovimab til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling (7 færre per 1000).

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population .

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) og pårørende vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter, og da børn og unge ikke var inkluderet i undersøgelserne.

Behovet for ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte børn uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Familier fra lavere socialklasser vil i mindre grad end familier fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt familier fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter, pårørende og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn/unge med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents under 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Sotrovimab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [105].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited of inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000 Forskel:	11 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk					
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 Forskæl:	12 per 1.000 43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet
Non-invasive ventilation / HFNO 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskæl:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO
ICU admission Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskæl:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	60 per 1.000 Forskæl:	20 per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 19 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	233 per 1.000 Forskæl:	217 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omnicon BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁷	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)			

1. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
3. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
7. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
9. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
15. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
17. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

105. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Rodrigues Falci D., et al. : Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(13):1236-1246 [Journal](#)
108. [Intervention] for [COVID-19].

12. Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

Casirivimab plus imdevimab er blevet anvendt forebyggende til patienter med mild og moderat covid-19, og effekterne heraf er blevet undersøgt i 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 forskelligt afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

12.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til voksne med mild eller moderat covid 19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkingen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad (2 flere per 1000).

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter antallet af patienter der oplever alvorlige hændelser (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke frafald grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af personer der bliver indlagt på intensiv i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with mild or moderate covid-19
Intervention: Casirivimab plus imdevimab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from two randomised trial that compared casirivimab plus imdevimab with placebo in outpatients with COVID-19 and risk factors for severe disease [113][114].

Study characteristics

Median age of participants was 42 years and approximate 53% were women in the phase 1/2 study [114] Median age of participants was 50 years and approximate 51,6% were women in the phase 3 study [113].

Individuals were randomly assigned to receive placebo, 2400mg REGEN-COV (1200mg each of casirivimab and imdevimab; low dose), or 8000mg REGEN-COV (4000mg each of casirivimab and imdevimab; high dose) [113][114]

What are the main results?

Results demonstrate that casirivimab plus imdevimab probably decreases the incidence of hospitalisation among adults with COVID-19 and risk factors for severe disease (31 fewer per 1000, RR 0.30 CI 95% 0.20 to 0.45). We are unsure whether casirivimab plus imdevimab has an impact on death (2 fewer per 1000) or the requirement for mechanical ventilation (3 fewer per 1000).

In addition, results demonstrate a reduction in incidence of serious adverse events (SEA) and adverse events (AE) in individuals treated with prophylactic casirivimab plus imdevimab (SAE: RR 0.35 CI 95% 0.25 to 0.49) and (AE: RR 0.76 CI 95% 0.63 to 0.90). Furthermore, casirivimab plus imdevimab probably reduces admission to ICU (RR 0.32 CI 95% 0.14 to 0.71).

Casirivimab plus imdevimab has little impact on discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for all three critical outcomes, hospitalisation, mechanical ventilation and all-cause mortality, due to serious imprecision based on reliance on a single study or wide confidence intervals. Certainty was high for serious adverse events and moderate for ICU admission, adverse events and discontinuation due to adverse event.

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ³	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 0 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra 5,347 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	1 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad
Serious adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 0.35 (CI 95% 0.25 – 0.49) Baseret på data fra 6,311 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	38 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)	Høj	Casirivimab plus imdevimab nedsætter antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.63 – 0.9) Baseret på data fra 5,531 patienter i 1 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	103 per 1.000 Forskel:	78 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 38 færre – 10 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁹	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier. ¹⁰	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹¹	Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke frafald grundet uønsket hændelser i betydelig grad
ICU admission 6 Vigtig	Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ¹²	13 per 1.000 Forskel:	4 per 1.000 9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹³	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af personer der bliver indlagt på intensiv i nogen grad
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 3 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Ronapreve for omicron (B 1.1.529), BA.5

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		manglende overførbare ¹⁴	varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
7. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II, Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
10. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
12. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
14. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbare: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

113. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine 2021;385(23):e81 [Journal](#)
114. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. medRxiv 2021; 2021.06.09.21257915 [Journal Link](#)
118. [REGN-COV2] for [COVID-19].

12.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Virkingen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med casirivimab plus imdevimab til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad (2 flere per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Derudover vil hensynet til fostret have stor betydning for mange gravide.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Pregnant women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
- Intervention:** Casirivimab plus imdevimab
- Sammenligning:** Standard care

Sammenfatning

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from two randomised trial that compared casirivimab plus imdevimab with placebo in outpatients with COVID-19 and risk factors for severe disease [113][114].

Study characteristics

Median age of participants was 42 years and approximate 53% were women in the phase 1/2 study [114], Median age of participants was 50 years and approximate 51,6% were women in the phase 3 study [113]

Individuals were randomly assigned to receive placebo, 2400mg REGEN-COV (1200mg each of casirivimab and imdevimab; low dose), or 8000mg REGEN-COV (4000mg each of casirivimab and imdevimab; high dose)[113][114].

What are the main results?

Results demonstrate that casirivimab plus imdevimab probably decreases the incidence of hospitalisation among adults with COVID-19 and risk factors for severe disease (31 fewer per 1000, RR 0.30 CI 95% 0.20 to 0.45). We are unsure whether casirivimab plus imdevimab has an impact on death (2 fewer per 1000) or the requirement for mechanical ventilation (3 fewer per 1000).

In addition, results demonstrate a reduction in incidence of serious adverse events (SEA) and adverse events (AE) in individuals treated with prophylactic casirivimab plus imdevimab (SAE: RR 0.35 CI 95% 0.25 to 0.49) and (AE: RR 0.76 CI 95% 0.63 to 0.90). Furthermore, casirivimab plus imdevimab probably reduces admission to ICU (RR 0.32 CI 95% 0.14 to 0.71).

Casirivimab plus imdevimab has little impact on discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for all three critical outcomes, hospitalisation, mechanical ventilation and all-cause mortality, due to serious imprecision based on reliance on a single study or wide confidence intervals. Certainty was high for serious adverse events and moderate for ICU admission, adverse events and discontinuation due to adverse event.

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad
All-cause mortality Within 28 days of	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra	1 per 1.000	3 per 1.000	Lav På grund af alvorlig	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
commencing treatment 9 Kritisk	5,347 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel:	2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	patienter der dør i betydelig grad
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ⁵	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁶	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad
Serious adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 0.35 (CI 95% 0.25 – 0.49) Baseret på data fra 6,311 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	38 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbare ⁸	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.63 – 0.9) Baseret på data fra 5,531 patienter i 1 studier. ⁹	103 per 1.000 Forskel:	78 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 38 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af pateinter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier. ¹¹	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹²	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad
ICU admission 6 Vigtig	Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ¹³	13 per 1.000 Forskel:	4 per 1.000 9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 3 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omnicon BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁵	Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reducering i effekten af Ronapreve for omnicon (B 1.1.529), BA.5 varianten

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)			

1. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
15. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

113. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine 2021;385(23):e81 [Journal](#)
114. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. medRxiv 2021; 2021.06.09.21257915 [Journal Link](#)
118. [REGN-COV2] for [COVID-19].

12.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Virkingen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med casirivimab plus imdevimab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad (2 flere per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnets med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Breastfeeding women over 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Casirivimab plus imdevimab
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from two randomised trial that compared casirivimab plus imdevimab with placebo in outpatients with COVID-19 and risk factors for severe disease [113][114].

Study characteristics

Median age of participants was 42 years and approximate 53% were women in the phase 1/2 study [114], Median age of participants was 50 years and approximate 51,6% were women in the phase 3 study [113].

Individuals were randomly assigned to receive placebo, 2400mg REGEN-COV (1200mg each of casirivimab and imdevimab; low dose), or 8000mg REGEN-COV (4000mg each of casirivimab and imdevimab; high dose) [113][114].

What are the main results?

Results demonstrate that casirivimab plus imdevimab probably decreases the incidence of hospitalisation among adults with COVID-19 and risk factors for severe disease (31 fewer per 1000, RR 0.30 CI 95% 0.20 to 0.45). We are unsure whether casirivimab plus imdevimab has an impact on death (2 fewer per 1000) or the requirement for mechanical ventilation (3 fewer per 1000).

In addition, results demonstrate a reduction in incidence of serious adverse events (SEA) and adverse events (AE) in individuals treated with prophylactic casirivimab plus imdevimab (SAE: RR 0.35 CI 95% 0.25 to 0.49) and (AE: RR 0.76 CI 95% 0.63 to 0.90). Furthermore, casirivimab plus imdevimab probably reduces admission to ICU (RR 0.32 CI 95% 0.14 to 0.71).

Casirivimab plus imdevimab has little impact on discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for all three critical outcomes, hospitalisation, mechanical ventilation and all-cause mortality, due to serious imprecision based on reliance on a single study or wide confidence intervals. Certainty was high for serious adverse events and moderate for ICU admission, adverse events and discontinuation due to adverse event.

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad
All-cause mortality Within 28 days of commencing	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra 5,347 patienter i 2	1 per 1.000	3 per 1.000	Lav På grund af alvorlig manglende	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
treatment 9 Kritisk	studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel:	2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	betydelig grad
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ⁵	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁶	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad
Serious adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 0.35 (CI 95% 0.25 – 0.49) Baseret på data fra 6,311 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	38 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbare ⁸	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.63 – 0.9) Baseret på data fra 5,531 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	103 per 1.000 Forskel:	78 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 38 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier. ¹¹	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹²	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad
ICU admission 6 Vigtig	Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ¹³	13 per 1.000 Forskel:	4 per 1.000 9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 3 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁵	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reduktion i effekten af Ronapreve for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)			

1. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
15. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

113. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine 2021;385(23):e81 [Journal](#)
114. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. medRxiv 2021; 2021.06.09.21257915 [Journal Link](#)
118. [REGN-COV2] for [COVID-19].

12.4 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Virkingen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med casirivimab plus imdevimab til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad (2 flere per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (25 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de aktuelle virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents under 16 years with mild or moderate covid-19 [adapted from general adult population]
- Intervention:** Casirivimab plus imdevimab
- Sammenligning:** Standard care

Sammenfatning

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from two randomised trial that compared casirivimab plus imdevimab with placebo in outpatients with COVID-19 and risk factors for severe disease [113][114].

Study characteristics

Median age of participants was 42 years and approximate 53% were women in the phase 1/2 study [114]. Median age of participants was 50 years and approximate 51,6% were women in the phase 3 study [113].

Individuals were randomly assigned to receive placebo, 2400mg REGEN-COV (1200mg each of casirivimab and imdevimab; low dose), or 8000mg REGEN-COV (4000mg each of casirivimab and imdevimab; high dose) [113][114].

What are the main results?

Results demonstrate that casirivimab plus imdevimab probably decreases the incidence of hospitalisation among adults with COVID-19 and risk factors for severe disease (31 fewer per 1000, RR 0.30 CI 95% 0.20 to 0.45). We are unsure whether casirivimab plus imdevimab has an impact on death (2 fewer per 1000) or the requirement for mechanical ventilation (3 fewer per 1000).

In addition, results demonstrate a reduction in incidence of serious adverse events (SEA) and adverse events (AE) in individuals treated with prophylactic casirivimab plus imdevimab (SAE: RR 0.35 CI 95% 0.25 to 0.49) and (AE: RR 0.76 CI 95% 0.63 to 0.90). Furthermore, casirivimab plus imdevimab probably reduces admission to ICU (RR 0.32 CI 95% 0.14 to 0.71).

Casirivimab plus imdevimab has little impact on discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for all three critical outcomes, hospitalisation, mechanical ventilation and all-cause mortality, due to serious imprecision based on reliance on a single study or wide confidence intervals. Certainty was high for serious adverse events and moderate for ICU admission, adverse events and discontinuation due to adverse event.

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad
All-cause mortality Within 28 days of commencing	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra 5,347 patienter i 2	1 per 1.000	3 per 1.000	Lav På grund af alvorlig manglende	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
treatment 9 Kritisk	studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel:	2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	betydelig grad
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ⁵	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁶	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad
Serious adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 0.35 (CI 95% 0.25 – 0.49) Baseret på data fra 6,311 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	38 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbare ⁸	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.63 – 0.9) Baseret på data fra 5,531 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	103 per 1.000 Forskel:	78 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 38 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier. ¹¹	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹²	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad
ICU admission 6 Vigtig	Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ¹³	13 per 1.000 Forskel:	4 per 1.000 9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 3 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omnicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁵	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reduktion i effekten af Ronapreve for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)			

1. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II, Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
15. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

113. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine 2021;385(23):e81 [Journal](#)
114. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. medRxiv 2021; 2021.06.09.21257915 [Journal Link](#)
118. [REGN-COV2] for [COVID-19].

13. 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 Lungemedicinsk Selskab (DLS), 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. Værktøjsskassen 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.

14. 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.

15. Opdatering og videre forskning

Opdatering

Evidensgrundlaget og anbefalingerne i disse nationale kliniske anbefalinger vil blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny viden på området, der medfører behov for at anbefalinger genovervejes. På samme måde kan der løbende komme flere anbefalinger med nye fokuserede spørgsmål i takt med behov og ny viden.

Videre forskning

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

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 hos gravide, ammende, og børn/unge med moderat og alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af systemisk glukokortikoid på de aktuelle virusvarianter

Baricitinib:

- Effekten af baricitinib hos børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af baricitinib versus IL-6 hæmmere (tocilizumab/sarilumab)
- Effekten af baricitinib på de aktuelle virusvarianter

Tocilizumab:

- Effekten af tocilizumab hos gravide, ammende, og børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af tocilizumab versus baricitinib
- Effekten af tocilizumab på de aktuelle virusvarianter

Sarilumab:

- Effekten af sarilumab hos gravide, ammende, og børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af sarilumab versus tocilizumab versus baricitinib
- Effekten af sarilumab på de aktuelle virusvarianter

Tromboseprofylakse:

- Effekten af terapeutisk versus profylaktisk dosis lavmolekylært heparin til voksne med alvorlig covid-19
- Effekten af terapeutisk versus profylaktisk dosis lavmolekylært heparin til gravide/ammende og børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af profylaktisk dosis lavmolekylært heparin versus ingen behandling til børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19

Remdesivir:

- Effekten af remdesivir hos gravide, ammende, og børn/unge med mild/moderat, alvorlig, og kritisk covid-19
- Effekten af remdesivir på de aktuelle virusvarianter
- Effekten af remdesivir hos vaccinerede patienter med mild/moderat sygdom
- Effekten af remdesivir versus andre forebyggende behandling til mild/moderat sygdom

Sotrovimab:

- Effekten af sotrovimab hos gravide, ammende, og børn/unge med mild eller moderat covid-19
- Effekten af sotrovimab på de aktuelle virusvarianter
- Effekten af sotrovimab hos vaccinerede patienter med mild/moderat sygdom
- Effekten af sotrovimab versus andre forebyggende behandling til mild/moderat sygdom

Tixagevimab plus cilgavimab:

- Effekten af *tixagevimab plus cilgavimab* hos gravide, ammende, og børn/unge med mild eller moderat covid-19
- Effekten af *tixagevimab plus cilgavimab* på de aktuelle virusvarianter
- Effekten af *tixagevimab plus cilgavimab* hos vaccinerede patienter med mild/moderat sygdom
- Effekten af *tixagevimab plus cilgavimab* versus andre forebyggende behandling til mild/moderat sygdom

Casirivimab plus imdevimab

- Effekten af casirivimab plus imdevimab hos gravide, ammende, og børn/unge med mild eller moderat covid-19
- Effekten af casirivimab plus imdevimab på de aktuelle virusvarianter
- Effekten af casirivimab plus imdevimab versus andre forebyggende behandling til mild/moderat sygdom

Bebtelovimab

- De kliniske effekter af bebtelovimab hos voksne, gravide, ammende, og børn/unge med mild eller moderat covid-19
- Effekten af bebtelovimab på de aktuelle virusvarianter

16. 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 evidensbaserede 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 retningslinje 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 høring 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 estimerne. 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](#).

17. 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 covid-19

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

Intervention

Systemisk glukokortikoid

Sammenligning

Ingen behandling med systemisk glukokortikoid

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up	Vigtigt
Hyperglykæmi	Længste follow-up	Vigtigt
Neuromuskulær svækkelse	Længste follow-up	Vigtigt
Neuropsykiatriske effekter	Længste follow-up	Vigtigt
Superinfektioner	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 2: Bør man anvende tocilizumab til patienter med alvorlig/kritisk covid-19?

Population

Patienter med alvorlig/kritisk covid-19

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

Intervention

Tocilizumab

Sammenligning

Ingen behandling med tocilizumab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk

Respiratorisk svigt/ARDS*	Længste follow-up	Vigtigt
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Septisk shock	Længste follow-up	Vigtigt
Rask (clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Klinisk bedring (clinical improvement)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til forværring (deterioration)	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af respiratorbehandling	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til bedring i tilstand	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af hospitalsindlæggelse	Længste follow-up	Vigtigt

*På arbejdsgruppemøde d. 9. februar 2022 blev outcomet *Respiratorisk svigt/ARDS* ændret fra et kritisk til et vigtigt outcome. Outcomet respiratorisk svigt/ARDS er kun målt i ét forsøg med 130 deltagere og der er lav tiltro til outcomet. Arbejdsgruppen vurderede, at outcomet er belyst ved outcomet invasiv mekanisk ventilation, hvor der er data fra over 4000 patienter og høj tiltro.

PICO 3: Bør man anvende sarilumab til patienter med alvorlig/kritisk covid-19?

Population:

Patienter med alvorlig/kritisk covid-19

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

Intervention:

Sarilumab

Comparison (sammenligning):

Ingen sarilumab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Respiratorbehandling eller HFNO	Længste follow-up	Vigtig
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtig
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtig
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtig
Rask (Clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtig
Klinisk bedring	Længste follow-up	Vigtig
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtig

PICO 4: Bør man anvende remdesivir (Veklury ®) til patienter med mild/moderat, alvorlig og kritisk covid-19?

Population:

Patienter med mild/moderat, alvorlig og kritisk covid-19.

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

Intervention:

Remdesivir

Comparison (sammenligning):

Ingen remdesivir

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling eller ECMO	Længste follow-up	Kritisk
Respiratorisk svigt/ARDS	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Mekanisk ventilation	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Septisk shock	Længste follow-up	Vigtigt
Rask (clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til rask (recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til bedring i tilstand (improvement)	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af hospitalsindlæggelse	Længste follow-up	Vigtigt
Stop af intervention pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt

PICO 5: Bør man anvende casirivimab + imdevimab (REGEN-COV ®) til patienter med mild/moderat og alvorlig/kritisk covid-19?

Population:

Patienter med mild/moderat og alvorlig/kritisk covid-19

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

Intervention:

Casirivimab + imdevimab

Comparison (sammenligning):

Ingen casirivimab + imdevimab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk
Indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Kritisk

Alvorlige bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Stop af intervention pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Vigtigt

PICO 6: Bør man anvende sotrovimab (Xevudy ®) til patienter med mild/moderat covid-19?

Population:

Patienter med mild/moderat covid-19

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

Intervention:

Sotrovimab

Comparison (sammenligning):

Ingen sotrovimab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død eller indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Kritisk
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Kritisk
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk
Non-invasiv ventilation eller HFNO	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt

PICO 7: Bør man anvende tixagevimab + cilgavimab (Evusheld ®) til patienter med mild/moderat covid-19?

Population:

Patienter med mild/moderat covid-19

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

Intervention:

Tixagevimab + cilgavimab

Comparison (sammenligning):

Ingen tixagevimab + cilgavimab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død eller alvorlig covid-19	Længste follow-up	Kritisk
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlig covid-19	Længste follow-up	Vigtigt
Respiratorisk svigt	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Seponering af medicin pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 10: Bør man anvende baricitinib til patienter med alvorlig/kritisk covid-19?

Population

Patienter med alvorlig/kritisk covid-19

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

Intervention

Baricitinib

Sammenligning

Ingen behandling med baricitinib

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling eller ECMO	Længste follow-up	Kritisk
Non-invasiv ventilation eller HFNO	Længste follow-up	Vigtigt
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Rask (clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til rask (recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Stop af intervention pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 11: Bør man anvende terapeutisk dosis tromboseprofylakse til patienter med moderat/alvorlig og alvorlig/kritisk covid-19?

Population

Patienter med moderat/alvorlig og alvorlig/kritisk covid-19

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

Intervention

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

Sammenligning

Profylaktisk dosis tromboseprofylakse

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Trombololiske events	Længste follow-up	Kritisk
Klinisk betydende blødning	Længste follow-up	kritisk
organstøttende behandling	Længste follow-up	Kritisk

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 vurderes at være klinisk relevante for klinikere og patienter.

PICO 13: Bør man anvende højdosis systemisk glukokortikoid til patienter med moderat og alvorlig/kritisk covid-19?

Baggrund for valg af spørgsmål:

- Betydelig sygdomsbyrde
- Ukendt balance mellem effekt og bivirkninger af interventionen
- Variation i klinisk praksis for en del af populationen

Population:

Patienter med moderat og alvorlig/kritisk covid-19

- Voksne
- Gravide/ammende
- Børn/unge

Intervention:

Højdosis systemisk glukokortikoid

Comparison (sammenligning):

Standard (lav) dosis systemisk glukokortikoid

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlige bivirkninger	Længste follow-up	Vigtig
Dage i live uden behov for respiratorbehandling	Længste follow-up	Vigtig

Udvalget af outcomes 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 outcomes der vurderes at være relevante for klinikere og patienter.

En fuld liste over alle planlagte fokuserede spørgsmål kan se [her](#)

18. 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
- Anita Sylvest Andersen, udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- 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 (fra 1.- 9. arbejdsgruppemøde, til 3. maj 2022)
- 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
- Birgitte Smith, repræsentant fra Dansk Pædiatrisk Selskab (fra 10. arbejdsgruppemøde, fra 17. maj 2022)
- Marie-Louise von Linstow, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
- Marianne Hoffmann, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- 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)
- Pradeesh Sivapalan, udpeget af Dansk Selskab for Lungemedicinsk Selskab

Danske Patienter blev inviteret til at udpege deltagere, men havde ikke mulighed for at 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 (fra 1.-6. arbejdsgruppemøde, til 1. april 2022)
- Lars Haukali Høj Omland, fagkonsulent (fra 7. arbejdsgruppemøde, fra 30. marts 2022)
- Jeanett Friis Rohde, metodekonsulent
- Anja Ussing, metodekonsulent
- Camilla Paludan Poulsen, metodekonsulent (fra 9. arbejdsgruppemøde, fra d. 3. maj 2022)
- Fie Madvig Larsen, projektleder (fra 1.-6. arbejdsgruppemøde, til 30. marts 2022)
- Zuhreh Sarwari, projektleder (fra 1. april 2022 til 31. december 2022)
- 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 at 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:

- AMGROS
- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Danske Patienter
- Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- Akutafdelingen Regionshospitalet Horsens
- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- Danske Regioner
- Medicinrådet
- Dansk Sygeplejeselskab
- AstaZeneca

Anbefalingerne har desuden været i peer reviewet ved:

- Lars Skov Dalgaard, overlæge, Infektionsmedicinskafdeling, Regionshospitalet Gødstrup

19. Patientcases

Pædiatrisk case 1:

14-årig dreng overflyttes fra perifært sygehus obs. covid-pneumoni.

Tidligere kendt med astma som barn, men tager ikke medicin aktuelt. Svært adipøs, vægt 91 kg, BMI 35.

11 dage forud for indlæggelse covid-eksponeret i skolen. 2 dage efter selv testet COVID positiv, blev samme dag forkølet med tør hoste samt hovedpine. Har haft det nogenlunde, hovedpine forsvundet, men hosten persisterede. For 3 dage siden tiltagende åndenød og forværret hoste, brændende fornemmelse i brystet samt brystmerter. Svingende temperatur, ej målt konsekvent.

Har ikke haft udslæt, røde øjne, forandrede slimhinder, GI-symptomer eller lymfeknudehævelser. Indlægges pga. almen forværring, ilt saturation 91% og stigende inflammationsparametre (CRP 148, ferritin 1650). Opstartes antibiotika (pip/tazo) for formodet bakteriel infektion og beta2 agonist inhalationer da tidligere kendt med astma. Koronarenzymer normale.

Ved objektiv undersøgelse findes patienten takypnøisk med taledyspnø og moderate indtrækninger, ligger tungt i sengen. Ingen stridor eller cyanose. Varm og velcirkuleret. SAT 89% u. ilt. Puls 100, BT 120/72, respirationsfrekvens 40.

øjne: hvide sclerae, frie øjenbevægelser.

c.oris: i.a.

collum: ingen glandler

st c: ingen mislyd

st p: svækket luftskifte bilat, ingen rhonchi eller forlænget expiration

abd: adipøst, blødt, ingen organomegali

ekstremiteter: ikke ødematøs. Frit bevægelige i liggende stilling, nat. kraft.

hud: intet udslæt

På baggrund af dette vurderes drengen at have primær covid-pneumoni og begyndende respiratorisk svigt. Disponeret for alvorligt forløb via adipositas og astma. Ikke holdepunkter for MIS-C.

Er der indikation for behandling for covid-19 og i så fald med hvad?

Ja. Patienten opfylder kriterier for alvorlig covid-19, er over 12 år og er immobiliseret til en vis grad. Derfor iværksættes behandling med

1) remdesivir i 5 dage (200 mg dag 1, herefter 100 mg dgl)

2) dexamethason i 5 dage (6 mg dgl)

3) Efter individuel overvejelse besluttes at starte tromboseprofylakse med Tinzaparin 4500 IE x 1 s.c.

Pædiatrisk case 2:

2-årig dreng indlægges i Børnemodtagelsen pga. vejrtrækningsbesvær. Tidligere sund og rask, har fulgt Det Danske Vaccinationsprogram. Bor med begge forældre samt en ældre søster på 5 år, går i vuggestue.

Har fået øvre luftvejssymptomer i løbet af dagen. I løbet af aften feber og søløveagtigt gøende (krupal) hoste og hiven efter vejret. Symptomerne er forværret pga. gråd og uro, forældrene kontakter vagtlæge og indlægges. Ved ankomsten til Børnemodtagelsen er patienten vågen, ingen cyanose, tydelig inspiratorisk stridor i hvile, nedsat luftskifte (st.p), moderate indtrækninger, temp. 38,5°C, RF 40, P 120, SAT 93 %, vægt 13,5 kg.

Westley croup score (WCS) 6 sv.t. moderat pseudocroup. Der podes ved poc-test for influenza A/B, RS-virus og covid, findes SARS-CoV-2 positiv. Der sendes luftvejssekret til undersøgelse for udvidet luftvejsvirus.

Patienten behandles og observeres for pseudocroup efter vanlig praksis. Indlægges på Børneafdelingen pga. symptomrecidiv, og da i isolation pga. covid-19. Saturation vedvarende 93% eller derover uden ilt.

Er der indikation for behandling for covid-19 og i så fald med hvad?

Nej. Klinikken er forenelig med moderat pseudocroup uanset genese. Opfylder ikke kriterier for alvorlig covid-19. Barnet har effekt af adrenalin inhalationer.

Udskrives efter 1½ døgn indlæggelse.

Pædiatrisk case 3:

7 uger gammel dreng indlægges med forkølelse, respirationsbesvær og nedsat madindtag gn. 2 døgn.

Født Gestationsalder 38+1. Fødselsvægt: 4570 g. Fuld apgar score. Ukompliceret graviditet og fødsel, ingen risikofaktorer for infektion i graviditeten. Får flaske.

Ekspositioner: en af søskende er forkølet.

Objektivt:

A: Frie luftveje

B: takypnøisk med moderate interkostale og jugulære indtrækninger. Spil af alae nasi. SAT 89 %. RF: 55, St.p: ronchi med bronkospasme bilat.

C: Pæne farver. HF: 160-170, ST C: Ingen mislyde.

D: Vågen, nat tonus.

E: Temperatur 37,1°C

Abdomen: fyldigt, meteoristisk ellers blødt med nat. tarmlyde

POC test findes positiv for RSV og SARS-CoV-2.

Lægges i CPAP tryk 6/35% på klinikken og der anlægges sonde. Respirationen bedres på dette og saturationen stiger til 94%.

Er der indikation for behandling for covid-19 og i så fald med hvad?

Kriterier for alvorlig covid-19 er opfyldt, men forløbet er samtidig forenlig med RSV bronchiolitis med effekt af standardbehandling for RSV. Derfor undlades behandling for covid-19.

Barnet forværres ila. det næste døgn med svære indtrækninger med bronkospasme, nedsat luftskifte med forlænget expiration og krepitation bilat.

Barnet er nu blegt og reagerer ikke adækvat på stimuli. Perifert varm. HF 170, BT 70/30

Saltvands inhalation og ventoline ingen effekt.

Rtg. thorax i.a. fraset atelektatisk strøg i højre overlap.

Opstartes i empirisk sepsis regime med antibiotika.

Blodprøver med pH: 7,16, pCO₂: 10,6, Laktat: 2,2, CRP 5

Grundet vedvarende forværring overflyttes til neonatalafdeling mhp. intubation.

Er der nu indikation for behandling for covid-19 og i så fald med hvad?

Aktuelle forløb er forenlig med svær RSV bronchiolitis. Opfylder dog samtidig kriterierne for kritisk covid-19. Patienten konfereres med infektionspædiater. Det aftales efter konferencebeslutning at behandle med dexamethason 0.15 mg/kg/dag. Tozilizumab er kontraindiceret pga. anden aktiv svær infektion. Der gives ikke remdesivir, dels pga. alder og dels da dette ikke anbefales ved kritisk covid-19.

Pædiatrisk case 4:

14-årig dreng i behandling for akut lymfatisk leukæmi (højrisiko).

Indlægges 7 dage efter intensiv kemoterapi (HR blok 1) pga. feber op til 41°C, træthed og ryg- og muskelsmerter.

Objektiv undersøgelse:

A: Kulderystelser, vågen, klar, orienteret. Ikke septisk, men høj feber.

B: Sat 100%, ubesværet respiration, let takypnø RF 24

C: BT 127/74, hjertefrekvens 160, velcirkuleret, ingen lever forstørrelse.

Øjne: ia

St c: ia, fraset systolisk styrke 2 mislyd, måske betinget af relativ anæmi

St p: ia

Abdomen: ia

Hud: småspættet udslæt, kendt fra tidligere

Ekstremiteter: slanke

Paraklinik:

Hæmoglobin 5.7, leukocytter <0,1, neutrofile 0.0, trombocytter <3

Kreatinin og elektrolytter: i normalområde

ALAT 50.

CRP 21

Covid-test: positiv.

Opstartes antibiotika-behandling og transfusioner efter vanlige retningslinjer. Hydrocortison-substitutionsbehandling tripples sv.t. feber-instruks.

Vedvarende højfebril og bloddyrkninger negative.

På baggrund af dette vurderes drengen at have primær covid-infektion.

Er der indikation for behandling for covid-19 og i så fald med hvad?

Ja. Trods milde/moderate symptomer er patienten disponeret for alvorligt forløb pga. svær immunsuppression (hæmatologisk patient; akut leukæmi i intensiv behandling, aktuelt i dyb, langvarig leukopeni) og er over 12 år. Derfor iværksættes behandling med remdesivir i 3 dage (200 mg dag 1, 100 mg dag 2 og 3).

Da patienten ikke har iltkrav eller betydelige respiratoriske symptomer, gives ikke dexamethason. Tozilizumab er kontraindiceret.

Da han er oppegående og velmobiliseret samt trombocytopen gives ikke tromboseprofylakse.

20. 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 behandlings 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 eksplicite kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbare samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimerne 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 I ² , se nedenfor
I ²	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet 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.
PaO ₂ /FiO ₂	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. Blank for Blank.
2. Systemic corticosteroids for COVID-19.
3. 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](#)
4. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD : A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. Rheumatic diseases clinics of North America 2017;43(3):489-502 [Pubmed Journal](#)
5. Barros CMSS, Freire RS, Frota E, Rezende Santos AG, Farias MEL, Rodrigues MGA, et al. : Short-Course of Methylprednisolone Improves Respiratory Functional Parameters After 120 Days in Hospitalized COVID-19 Patients (Metcovid Trial): A Randomized Clinical Trial. Frontiers in medicine 2021;8 758405 [Pubmed Journal](#)
6. 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](#)
7. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) : Antenatal corticosteroid. DSOG, 2018; [Link](#)
8. 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](#)
9. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; [Link](#)
10. 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](#)
11. 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](#)
12. Janusmed : Dexametason. Opdaterat: 17.05.2022. Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
13. Janusmed : Hydrokortison : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
14. Janusmed : Prednisolon : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
15. 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](#)
16. 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](#)
17. 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](#)

18. pro.medicin.dk : Glukokortikoider. Opdateret: 26.08.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

19. 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](#)

20. 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](#)

21. Rochweg 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](#)

22. 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](#)

23. 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](#)

24. 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](#)

25. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; [Link](#)

26. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg 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](#)

27. 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](#)

28. Tocilizumab for COVID-19.

29. 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](#)

30. Janusmed : Tocilizumab : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

31. Janusmed : Tocilizumab : Fosterpåverkan. Opdateret: 03.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

32. Mallalieu NL, Wimalasundera S, Hsu JC, Douglass W, Wells C, Penades IC, et al. : Intravenous dosing of tocilizumab in patients younger than two years of age with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from an open-label phase 1 clinical trial. *Pediatric rheumatology online journal* 2019;17(1):57 [Pubmed Journal](#)

33. Mariette X, Hermine O, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Steg PG, Porcher R, et al. : Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021;181(9):1241-1243 [Pubmed Journal](#)

34. Pro.medicin.dk : RoActemra. Opdateret: 23.12.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

35. 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](#)

36. 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](#)
37. 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](#)
38. 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](#)
39. 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](#)
40. 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](#)
41. 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](#)
42. 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](#)
43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)
44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
45. 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](#)
46. 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](#)
47. Remdesivir dosage for COVID-19.
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [Pubmed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020; [Pubmed Journal](#)
51. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. : Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
53. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. : Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England journal of medicine* 2022;386(4):305-315 [Pubmed Journal](#)
54. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective

randomised study. Indian Journal of Anaesthesia 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)

55. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)

56. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)

57. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; [Pubmed Journal Link](#)

58. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

59. Sonne, David P: Anvendelse af remdesivir til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 19. april 2022. [Link](#)

60. Remdesivir for COVID-19. 2020;

61. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. : Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

62. Sivapalasingam S, Lederer D, Bhore R : A randomized placebo-controlled trial of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. medRxiv 2021; [Journal Link](#)

63. Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhore R, Hajizadeh N, Criner G, Hosain R, et al. : Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022; [Pubmed Journal](#)

64. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Kevzara (Sarilumab) pre-filled pen and pre-filled syringe. 2018; [Link](#)

65. Australian Public Assessment Report for Sarilumab. Australian Government Department of Health - Therapeutic Goods Administration 2018; [Link](#)

66. Sonne, David P.: Anvendelse af sarilumab til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)

67. Sonne, David P.: Anvendelse af sarilumab til børn og unge. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)

68. Sarilumab for COVID-19.

69. Shankar-Hari M : Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. 2021; [Journal](#)

70. [Baricitinib] for [COVID-19].

71. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [Pubmed Journal](#)

72. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)

73. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018;11(10):987-998 [Pubmed Journal](#)
74. Janusmed : Baricitinib : Fosterpåverkan. Opdateret: 02.03.2018; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
75. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
76. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
77. Pro.medicin.dk : Olumiant. Opdateret: 26.11.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
78. RECOVERY Collaborative Group : Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Medrxiv* 2022 ; March 3 [Journal Link](#)
79. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)
80. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)
81. Flumignan RLG, Tinôco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, et al. : Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; [Journal](#)
82. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal Link](#)
83. Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Matin S, et al. : Intermediate vs standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to ICU: ninety-day results from the INSPIRATION Trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2021; [Pubmed Journal](#)
84. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, Marti C, Darbellay Farhoumand P, Reny J-L, et al. : Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2022;6(4):e12712 [Pubmed Journal](#)
85. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. : Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation* 2022;146(18):1344-1356 [Pubmed Journal](#)
86. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. : Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021; [Pubmed Journal](#)
87. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research* 2020;196 359-366 [Pubmed Journal](#)
88. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10291):2253-63 [Pubmed Journal Link](#)
89. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. : Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thrombosis and haemostasis* 2022;122(2):295-299 [Pubmed Journal](#)

90. Morici N, Podda G, Birocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. : Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *European journal of clinical investigation* 2022;52(5):e13735 [Pubmed Journal](#)
91. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. : Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine* 2022;11(19): [Pubmed Journal](#)
92. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. : Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel, Switzerland)* 2021;11(10): [Pubmed Journal](#)
93. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. : Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2021;19(9):2225-2234 [Pubmed Journal](#)
94. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal Link](#)
95. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. : Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021;375 n2400 [Pubmed Journal](#)
96. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. : Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021;181(12):1612-1620 [Pubmed Journal](#)
97. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
98. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: DBL heparin sodium injection BP (heparin sodium). 2018; [Link](#)
99. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Fragmin injection (dalteparin sodium). 2020; [Link](#)
100. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Clexane and Clexane Forte (enoxaparin sodium). 2020; [Link](#)
101. Australian Medicines Handbook 2020 (online). 2020; [Link](#)
102. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce : Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 : Living Guidelines. Odateres løbende. Senest hentet: 16.03.2022 [Link](#)
103. Norwegian MAGIC Evidence Ecosystem Foundation : MagicApp (MAGIC authoring and publication platform). [Link](#)
104. Sarilumab for COVID-19.
105. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Rodrigues Falci D., et al. : Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(13):1236-1246 [Journal](#)
106. RECOVERY Collaborative Group : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-676 [Journal](#)
107. WHO Solidarity Trial Consortium : Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet* 2022;May 02 [Journal Link](#)
108. [Intervention] for [COVID-19].

109. Kreuzberger N., Hirsch C., Chai KL, Tomlinson E., Khosravi Z., Popp M., et al. : SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. The Cochrane database of systematic reviews 2021;9(9):CD013825 [Journal](#)
110. O'Brien MP, Forleo-Neto E., Sarkar N., Isa F., Hou P., Chan KC, et al. : Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(5):432-441 [Journal](#)
111. RECOVERY Collaborative Group : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-676 [Journal](#)
112. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;384(3):238-251 [Journal](#)
113. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;385(23):e81 [Journal](#)
114. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. *medRxiv* 2021; 2021.06.09.21257915 [Journal Link](#)
115. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. : Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022; [Pubmed Journal](#)
116. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.
117. [REGN-COV2] for [COVID-19].
118. [REGN-COV2] for [COVID-19].
119. Molnupiravir for COVID-19.
120. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al. : Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327(5):432-441 [Pubmed Journal](#)
121. RECOVERY Collaborative Group : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-676 [Pubmed Journal](#)
122. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al. : Casirivimab and Imdevimab for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19. *The Journal of infectious diseases* 2022; [Pubmed Journal](#)
123. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;384(3):238-251 [Pubmed Journal](#)
124. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
125. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, et al. : Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2022;182(1):42-49 [Journal](#)
126. Ezer N, Belga S, Daneman N, Chan A, Smith BM, Daniels S-A, et al. : Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021;375 e068060-2021-068060 [Journal](#)

127. Song J-Y, Yoon J-G, Seo Y-B, Lee J, Eom J-S, Lee J-S, et al. : Ciclesonide Inhaler Treatment for Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial. *Journal of clinical medicine* 2021;10(16):3545. doi: 10.3390/jcm10163545 [Journal](#)

128. Munch MW, et al. : Association Between Higher vs. Standard Doses of Dexamethasone and Mortality in Patients with COVID-19 and Hypoxia: A Meta-Analysis. Under review 2023;