

## **Oversigt over hørings svar og peer review**

### **Nationale kliniske retningslinje for brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19**

1. Dansk Selskab for Almen Medicin
2. Medicinrådet
3. Dansk Sygepleje Selskab
4. Lægemiddelstyrelsen
5. Danske Regioner
6. Peer review ved Lars Haukali Omland

Til NKR-sekretariatet

DSAM takker for muligheden for at give høringssvar omkring behandlingen af COVID-19 med systemisk glucocorticoid.

Denne behandling er ikke aktuel i almen praksis, og vi afgiver derfor ikke høringssvar.

Venlig hilsen

Anne Møller

Lægefaglig konsulent hos DSAM

(Denne mail er fremsendt på vegne af Anne Møller)



**Dorthe Pedersen, sekretær**

Dansk Selskab for Almen Medicin

Stockholmsgade 55, 2100 Kbh Ø

T: 7070 7431 - M: 5150 1676

[dp@dsam.dk](mailto:dp@dsam.dk) - [www.dsam.dk](http://www.dsam.dk)

[Følg os på Facebook](#) og [abonner på vores nyhedsbreve](#)

Til Sundhedsstyrelsen, att. Jutta Møller Jensen

Medicinrådet har ingen bemærkninger til høringen vedr. nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19.

Med venlig hilsen

Medicinrådet

Kære sekretariat

Denne mail erstatter den tidligere fremsendte, hvor der var fejl i overskriften.

Dansk Sygepleje Selskab takker for muligheden for at svare på høringen Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19.

Vi har ingen bemærkninger til NKR.

Venlig hilsen

**Helle Johnsen**

DASYS' sekretariat



Tlf. 4695 4155

Sankt Annæ Plads 30,  
DK-1250 København K

[dasys@dasys.dk](mailto:dasys@dasys.dk) [www.dasys.dk](http://www.dasys.dk)

Kære Jutta

Vi har følgende bemærkninger til høringen:

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

Vi finder det uklart, hvor mange gravide og ammende der er inkluderet i studierne? Forventes der løbende flere inkluderet i RECOVERY studiet?

Af dokumentet fremgår endvidere: *Children and adolescents Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial [8]) were included in the meta-analysis.*

Vi finder det uklart, hvor mange patienter der er data på, og om der løbende forventes flere data på patienter under 16 år i RECOVERY studiet?

Med venlig hilsen

---

**Sameer Kohli**

Chefkonsulent

T (dir) +45 44 88 93 36

[sko@dkma.dk](mailto:sko@dkma.dk)

Lægemiddelstyrelsen

Center for Lægemiddelgodkendelse & Overvågning

Centerjura & Internationale Relationer

T +45 44 88 95 95

[dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)



**LÆGEMIDDELSTYRELSEN**  
DANISH MEDICINES AGENCY

Til SST NKR Sekretariat <NKRsekretariat@SST.DK>

DANSKE  
REGIONER



Dato 26. april 2022

EMN-2017-02007

Annamaria Marrero Zwinge

## Hørings svar vedr. National Klinisk Anbefaling

Danske Regioner har den 23. marts 2022 modtaget national klinisk anbefaling (NKA) om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19, i høring.

Danske Regioner takker for muligheden for at afgive bemærkninger til anbefalingen som har været i høring i regionerne. Alle regioner har afgivet høringssvar.

Som generel bemærkning til udkastet tager Danske Regioner forbehold for et eventuelt øget ressourceforbrug som følge af den nationale kliniske anbefaling.

### Generelle faglige kommentarer

Først vil vi gerne benytte lejligheden til at rose den solide gennemgang.

Der kunne ønskes nogle mere komplette anbefalinger, der også forholder sig til de andre foreliggende antivirale og immunmodulerende lægemidler, som anbefales i aktuelle infektionsmedicinske guidelines.

#### *Anvendelse af engelske ord*

Anvendelsen af engelske ord bør begrænses, og flere ord bør oversættes for at gøre vejledningen lettere læselig. F.eks. går "remark" igen flere steder i dokumentet ligesom "equity", "acceptability" og "feasibility", der alle bør oversættes til dansk.

#### *Præciseringer*

Angivelser af tal uden en nævner bør rettes. For eksempel står der på side 16, afsnit 4.1.1: "Analyserne viser, at der er 51 færre dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene". Det er ikke entydigt, om der her er tale om 1000 infektioner eller personer, person dage, måneder, år. Der bør anføres nævner på alle talangivelser i dokumentet.

#### *Estimater*

Angivelsen af risikoestimer for glukokortikoidbehandling er meget upræcis. For eksempel står der på side 25, afsnit 4.2.1: "Mange tusinde gravide har været eksponeret for systemisk glukokortikoid, uden at der er fundet overbevisende dokumentation for påvirkning af fosteret ved korttidsanvendelse". Eller på side 26, afsnit 4.2.1: "Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af personer med

DANSKE REGIONER  
DAMPFÆRGEVEJ 22  
2100 KØBENHAVN Ø  
+45 35 29 81 00  
REGIONER@REGIONER.DK  
REGIONER.DK

alvorlige bivirkninger hos gravide med behov for iltbehandling, men øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi”.

Man kunne med fordel præcisere disse sætninger ved at angive estimater med standardformuleringer fra eksempelvis pro.medicin.dk og andre opslagsværker, f.eks. ”For prednison og prednisolon er der data for ca. 2.300 1. trimestereksponerede uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning”.<sup>1</sup>

#### *Tomme tabeller*

Henvisninger til andre tabeller i dokumentet bør fremgå med overskrift og sidenummer, så det er nemmere for læseren at finde rundt i dokumentet. Af tabellen på side 24/25 fremgår en tekst, som ikke kan søges frem (”See evidence profile for ’adults with COVID-19’”, og derfor skal læseren selv bladde tilbage for at finde den korrekte tabel. Tabellerne bør angive sideantal og korrekt overskrift, så læseren kan finde den relevante tabel.

### **Specifikke Kommentarer**

#### *Forside*

Dokumentets forside og titel stemmer ikke helt overens med dokumentets indhold, idet titlen er ”Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af Covid-19.” Dokumentet indeholder i sin nuværende form udelukkende anbefalinger om brug af systemisk glukokortikoidbehandling af covid-19.

#### *Anbefaling vedr. systemisk glukokortikoid til gravide med behov for ilt*

Af side 25, afsnit 4.2.1 (”Systemisk glukokortikoid til gravide med behov for ilt”), fremgår følgende: ”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”. Disse anbefalinger stemmer imidlertid ikke overens med de australske guidelines<sup>2</sup>, som angiver: ”Hydrocortisone: intravenous (50 mg), every 6 hours for up to 10 days or prednisolone: oral (50 mg), daily for up to 10 days”. Anbefalingen stemmer heller ikke overens med Dansk Selskab for Infektionsmedicins vejledning, som angiver en dosis af prednisolon på 40 mg dagligt eller intravenøs 100 mg to gange dagligt eller 50 mg tre gange dagligt.<sup>3</sup> Det ville være hensigtsmæssigt at gøre i hvert fald de danske anbefalinger ens. NIH anbefaler dexamethason frem for hydrocortison<sup>4</sup>, men angiver følgende: ”For these drugs, the total daily dose equivalencies to dexamethasone 6 mg (oral or IV)<sup>11</sup> are: Prednisone 40 mg, Methylprednisolone 32 mg, Hydrocortisone 160 mg”, som vurderes at stemme overens med Sundhedsstyrelsens anbefaling.

#### *Side 14, Lungemedicinsk perspektiv*

Lidt forsimplet at skelne imellem +/- iltbehov. Denne bør justeres ind efter hvad der er af anbefalinger for iltbeh. til kroniske lungepatienter. F.eks. vil en KOL-patient med vanlig sat. på 90% med en pos. PCR-test per automatik scores højt. Ved børn har man

<sup>1</sup> <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/8211#a150>

<sup>2</sup> <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L4Kwpj>

<sup>3</sup> <https://www.infmed.dk/site/tools/download.php?UID=60119911ec6a89f8d9d6d3442a5a6830b4b3b1be>

<sup>4</sup> <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>

i det mindste dristet sig til at indsætte "\*" og anføre, at saturationsgrænser kan være anderledes for børn med medfødt / cyanotisk hjertesygdom. Patienter med kronisk respirationsinsufficiens må være antalsmæssigt større problem en cyanotiske børn, så der bør vel som minimum være tilsvarende "\*" markering for voksne, hvor man f.eks. kunne referere til nationale iltbehandlingsprincipper.

*Side 60, Implementering*

DLS er ikke nævnt under de selskaber, som Sundsstyrelsen tænker, er særligt relevante at informere ift. implementering. Ift. dokumentets kontekst vil dette være at anbefale.

Med venlig hilsen

Marie Bjerresgaard Hjort  
Konsulent  
Center for sundhed og sociale indsatser (SUS)



**Peer review af "National klinisk anbefaling om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19" vedr PICO1 "Bør man anvende systemisk glukokortikoid til patienter med moderat og svær/kritisk COVID-19?" (sagsnummer 05-0000-115).**

**Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den kliniske problemstilling formuleret i kommissoriet?**

Jeg læser med fornøjelse høringsversionen af NKA om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af COVID-19 vedr. emnet "Bør man anvende systemisk glukokortikoid til patienter med moderat og svær/kritisk COVID-19?". I kommissoriet er anført, at Sundhedsstyrelsen specifikt ser på lægemidler, hvor der er tvivl om hvorvidt de bør bruges eller undlades. Særligt når det kommer til brugen af glukokortikoid, er klinisk praksis i Danmark allerede ret ensrettet og brugen i høj grad i overensstemmelse med anbefalingerne i denne KAN. Så hvorvidt NKA for systemisk glukokortikoid reelt ændret gældende praksis, kan man spørge sig selv om. Derimod vil NKA'en bidrage til at konsolidere den (i mine øjne allerede) ensartede tilgang på tværs af landet, og vil som et værktøj, der løbende opdateres, bidrage til fremtidig hurtig implementering af evidensbaseret tilgang på tværs af landet. Desuden tilsikrer afsnittene/anbefalingerne om populationer, der normalt ikke er inkluderet i de kliniske studier (gravide, ammende, børn) en ensartet tilgang også i disse populationer.

**Er den systematiske litteratursøgning dækkende for de fokuserede spørgsmål og er udvalgt litteratur relevant og udtømmende?**

Litteratursøgningen er såvidt jeg kan vurdere dækkende og omfatter relevante studier. Evidensgrundlaget og den tilgrundliggende litteratur baserer sig på de eksisterende australske retningslinje "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19" udarbejdet af Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, der ligesom den danske NKA er en levende guideline, som opdateres løbende. Tre studier, som ikke indgår i evidensgrundlaget, er identificeret, men indgår ikke i beregningerne. Vurderingen er, at de ikke forventes at ændre rekommandationerne, hvilket skønnes rimeligt.

**Er de statistiske metoder til at opsummere evidens per outcome egnet og er GRADE evidens vurderinger per outcome er i henhold med GRADE metoden?**

NKA baserer sig på kvantitativ opsummering af eksisterende data (meta-analyse). Vurderingen er, at de underliggende studier er tilstrækkeligt ensartede til at det giver mening, hvilket skønnes rimeligt. Eneste "forbehold" er, at præparat, dosis, varighed og evt. aftrapning varierer i de tilgrundliggende studier, hvorfor interventionen ret beset ikke er én intervention, men en række interventioner, der minder meget om hinanden. Dette problem afspejler sig også i selve ordlyden af anbefalingen ("Det anbefales at anvende dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage"), hvor det i mine øjne ikke præciseres hvad der forstås ved "op til 10 dage", og det ej heller er 100% klart, hvilke forhold der bør føre til, at man skal give mindre end 10 dages glukokortikoid. Evidensen per outcome graderes iht GRADE metoden, hvilket er gjort helt konsekvent.

**Er der sammenhæng mellem evidensgrundlaget og anbefalingerne og er det præcist beskrevet?**

Der er sammenhæng mellem evidensgrundlaget og anbefalingerne, og det er præcist beskrevet. Kvaliteten af evidensen for brugen af systemisk glukokortikoid til voksne patienter med alvorlig/kritisk sygdom er opgjort til at være moderat, men alligevel er anbefalingen for behandlingen "stærk", hvilket skønnes rimeligt, da anden nøgleinformation er til fordel for behandlingen (dvs "gavnlig og skadelige virkninger", "patientpræferencer", "andre overvejelser", "equity", "acceptability" og "feasibility"). For børn er kvaliteten af evidensgrundlaget nedgraderet, da børn er meget sparsomt repræsenteret i de kliniske studier, og derfor skønnes det rimeligt at anbefalingen for systemisk glukokortikoid hos denne population nedgraderes fra "stærk" til "svag" for. For gravide og ammende opretholdes en stærk anbefaling for ved alvorlig/kritisk, da behandlingen generelt tåles godt i disse populationer ved kort tids behandling.

Som nævnt ovenfor, er et af problemerne i mine øjne er, at præparat, ekvipotent dosis og varighed af steroid behandling varierer mellem de forskellige studier. I anbefalingerne har man angivet det anbefalede præparat (dexamethason) og dosis, samt alternativer præparateer, hvis dexamethason ikke er tilgængeligt, men når det kommer til varighed angives, at man skal "behandle op til 10 dage", samme formulering, som anvendes i de australske guidelines og dsí's guidelines. Formuleringen er lidt upræcis, synes jeg, for det anføres ikke, hvad der skal føre til at behandlingen forkortes.

**Er manuskriptet sprogligt forståeligt?**

Manuskriptet er let læst og forståeligt. Som nævnt er væsentligste forbehold, at formuleringen ”op til 10 dage” rummer en anelse plads til fortolkning, og at man derved risikerer, at NKA ikke bidrager til 100% ensartet tilgang på tværs af landet.

**Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt?**

Indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt. Kunne man præcisere, hvad der forstås med opdateres ”løbende i takt med, at der kommer ny viden på området”? Er der planlagt et interval mellem hver gang emnerne tages op på ny?

**Behov for statistisk review?**

Jeg mener ikke umiddelbart, at der er behov for statistisk review.

Samlet set er anbefalingerne relevante og understøttet af eksisterende evidens.