

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: 978-87-7014-482-7

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Definition af sværhedsgrad af sygdom

4. Tromboseprofylakse

Ny

4.1 Tromboseprofylakse til voksne

Ny

4.1.1 Voksne med alvorlig covid-19

Svag anbefaling Ny

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

Remark:

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 immobilisering > 7 dage
- Aktiv cancer
- Alder over 60 år

4.1.2 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

Remark:

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.

4.2 Tromboseprofylakse til gravide





4.2.1 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

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC) doseret i henholdt 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

4.2.2 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

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

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.

4.3 Tromboseprofylakse til ammende

4.3.1 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

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år, og indtil 6 uger efter fødslen.

Seks uger efter fødslen kan anbefalingen for voksne med alvorlig covid-19 anvendes.

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

4.3.2 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

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og indtil 6 uger efter fødslen.

Seks uger efter fødslen 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 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 ammende 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 ammende med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

4.4 Tromboseprofylakse til børn og unge

4.4.1 Børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling mod Ny

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

Remark:

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
- Immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt 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 1 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.

4.4.2 Børn og unge med kritisk covid-19

 Svag anbefaling mod  Ny

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

Remark:

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
- Immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt 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 1 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 < $30 \times 10^9/L$

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

1. Læsevejledning

Læsevejledning

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

Anbefalingstyper

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

Stærk anbefaling

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

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Høj eller moderat tiltro til evidensen.
- Stor tiltro til, at interventionen gavner og/eller har færre skadevirkninger.
- Patientpræferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen.

Implikationer:

Langt de fleste patienter vil ønske interventionen frem for alternativet og kun få vil afstå.
Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen frem for alternativet.

Svag anbefaling

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

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentligt.

Implikationer:

De fleste patienter vil ønske interventionen, men en del vil afstå.

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

Svag anbefaling mod

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

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være større end den gavnlige effekt.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentlig.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den.

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

Stærk anbefaling mod

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

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til evidensen

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

Stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger

Patientpræferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen og kun få vil ønske den

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen frem for alternativet.

Grundlaget for anbefalingen

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

Forskningsdokumentation

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

Tiltroen til estimerterne inddeles i fire niveauer:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den

estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Nøgleinformationer

Her gives en fyldestgørende beskrivelse af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, den overordnede tiltro til evidensen, patientværdier og præferencer, ressourcer, lighed i sundhed, accept af intervention samt gennemførlighed.

Rationale

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

Adaption

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

Referencer:

En samlet referenceliste for anbefalingen.

Videre læsning

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

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

God læselyst.

2. Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske anbefalinger 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 [93]. 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 [93].

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 estimerne.

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 befolkningens immuniteten 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 [93]. 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. 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.

Ny

4.1 Tromboseprofylakse til voksne

Ny

4.1.1 Voksne med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Ny

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
- 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 immobilisering > 7 dage
- Aktiv cancer
- Alder over 60 år

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

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 sandsynligvis antallet af tromboemboliske events i nogen grad (27 færre per 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 [90][91][118][119][121][122]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [90][118][119], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a- compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [91][121], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [119][122].

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	Sammenligning g Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimaterne (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 effektestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater ²	Det er usikkert om terapeutisk dosis 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)	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse nedsætter sandsynligvis tromboemboliske events i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
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)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger muligvis antallet af patienter med klinisk betydende blødning i noget grad

1. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 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: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 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: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig.** **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-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: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

90. 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](#)
91. 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](#)
116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
118. 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](#)
119. 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](#)

121. 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](#)

122. 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](#)

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with moderate/serious 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	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 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 – 56 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Intermediær dosis nedsætter muligvis tromboemboliske events i nogen grad
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 betydnende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [116] 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. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

4.1.2 Voksne med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

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 x 10⁹/L

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

Nøgleinformationer

Gavnlige 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 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 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 [81][82][83][84][123][124][125]. Three trials Bohula et al, Lemos et al and Oliynyk et al compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [83][123][124], one trial REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [84], and two trials INSPIRATION Trial and Perepu et al. compared intermediate versus prophylactic dose [81][82][125].

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	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)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, 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 effekttestimat ⁶	Therapeutic anticoagulants øger muligvis antallet af patienter med klinisk betydende blødning i nogen grad

1. Systematisk oversigtsartikel [117] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021, 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 overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [117] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 2022. **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 overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [117] med inkluderede studier: Bohula (COVID-PACT) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 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 overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

81. 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](#)
82. 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](#)
83. 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](#)
84. 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](#)
117. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
123. 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](#)
124. 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](#)
125. 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](#)

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with critical 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 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 Forskæl:	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 Forskæl:	58 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 19 færre	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist	Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke antallet af patienter med af tromboemboliske

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 1.53 (CI 95% 0.54 – 4.28) Baseret på data fra 735 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	16 per 1.000 Forskel:	– 54 flere) 24 per 1.000 8 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre – 52 flere)	effekttestimat ⁴ Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	events i betydelig grad Intermediær dosis tromboseprofylakse påvirker muligvis ikke antallet af patienter med af med klinisk betydende blødning i betydelig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Perepu 2021, INSPIRATION 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 [116] 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 [116] 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

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Ny

4.2 Tromboseprofylakse til gravide

4.2.1 Gravide med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

Ny

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

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Det anbefales at anvende terapeutisk dosis lavmolekylært heparin subcutant (SC) doseret i henholdt 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 x 10⁹/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:** 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 [90][91][118][119][121][122]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [90][118][119], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [91][121], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [119][122].

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 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	Sammenlignin g Prophylatic 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 Forskæl:	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 Forskæl:	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 [116] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 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 [116] med inkluderede studier: Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 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 effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 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

90. 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](#)

91. 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](#)

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

118. 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](#)

119. 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](#)

121. 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](#)

122. 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](#)

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with moderate/serious COVID-19
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 – 56 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, 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	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 [116] 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: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [116] 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: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

4.2.2 Gravide med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

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

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

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 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 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.

4.3 Tromboseprofylakse til ammende

4.3.1 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 personer fra 16 år, og indtil 6 uger efter fødslen.

Seks uger efter fødslen kan anbefalingen for voksne med alvorlig covid-19 anvendes.

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

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 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 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 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: 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 [90][91][118][119][121][122]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [90][118][119], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [91][121], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [119][122].

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	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylatic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			– 14 flere)	inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	
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 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

- Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022. **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 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.**
- Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021. **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 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.**
- Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022. **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 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

90. 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](#)
91. 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](#)
116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
118. 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](#)
119. 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](#)
121. 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](#)
122. 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](#)

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 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 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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning 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)	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 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 overførbarehed ⁶	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydnende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [116] 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: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [116] 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: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

4.3.2 Ammende med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

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

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og indtil 6 uger efter fødslen.

Seks uger efter fødslen 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 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 ammende 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 ammende med kritisk covid-19, herunder verificeret tromboembolisk sygdom.

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 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 betydnende 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 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 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: 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 [81][82][83][84][123][124][125]. Three trials Bohula et al, Lemos et al and Oliynyk et al compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [83][123][124], one trial REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [84], and two trials INSPIRATION Trial and Perepu et al. compared intermediate versus prophylactic dose [81][82][125].

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 Prophylactic 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

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 0.63 (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 muligvis 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)	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 [117] med inkluderede studier: Bohula (COVID-PACT) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021. **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 [117] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 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: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [117] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 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

81. 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](#)

82. 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](#)
83. 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](#)
84. 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](#)
117. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
123. 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](#)
124. 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](#)
125. 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](#)

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with critical 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 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 effektestimater, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om intermedieær 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 effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Det er usikkert om intermedieær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for tromboemboliske events

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Prophylactic anticoagulants	Intervention Intermediate anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
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 effektestimat, 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 [116] 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 effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

Ny

4.4 Tromboseprofylakse til børn og unge

4.4.1 Børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

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
- Immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt 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 1 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 < $30 \times 10^9/L$

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 betydelig 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 betydelig 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: 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 [90][91][118][119][121][122]. Three trials the BEMICOP trial, the PROTHROMCOVID study and the the RAPID trial compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [90][118][119], two trials the HEP-COVID study and the study REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [91][121], and two trials the X-COVID study and PROTHROMCOVID study compared intermediate versus prophylactic dose [119][122].

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	89 per 1.000	68 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Prophylatic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel:	21 færre per 1.000 (CI 95% 45 færre – 14 flere)	alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	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	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
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	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 betydende blødning
9 Kritisk		Forskel:	7 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 30 flere)		

- Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021. **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 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.**
- Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021, Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022. **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 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.**
- Systematisk oversigtsartikel [116] med inkluderede studier: Marcos-Jubilar (BEMICOP) 2022, Muñoz-Rivas (PROTHROMCOVID) 2022, Sholzberg (RAPID) 2021, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #2 2021, Spyropoulos (HEP-COVID) 2021. **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 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

90. 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](#)
91. 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](#)
116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
118. 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](#)
119. 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](#)
121. 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](#)
122. 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](#)

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 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 effektestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning 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)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed 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 effektestimater, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om intermediær dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk betydningsfuld blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [116] 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: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals.

Vedhæftede Billeder

Referencer

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

4.4.2 Børn og unge med kritisk covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

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
- Immobilisering
- Aktiv cancer
- Adipositas

Ved indikation for tromboseprofylakse, anbefales det at anvende profylaktisk dosis lavmolekylært heparin én gang dagligt 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 1 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 < $30 \times 10^9/L$

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 skadelig virkning

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: 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 [81][82][83][84][123][124][125]. Three trials Bohula et al, Lemos et al and Oliynyk et al compared therapeutic versus prophylactic dose LMWH or UFH [83][123][124], one trial REMAP-CAP-ACTIV-4a-ATTACC compared therapeutic versus prophylactic or intermediate dose LMWH or UFH [84], and two trials INSPIRATION Trial and Perepu et al. compared intermediate versus prophylactic dose [81][82][125].

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	Sammenligning g Prophylactic anticoagulants	Intervention Therapeutic anticoagulants	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause death	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.2)	309 per 1.000	321 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 1,584 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel:	12 flere per 1.000 (CI 95% 31 færre – 62 flere)	alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimater ²	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 effektestimater ⁶	Det er usikkert om terapeutisk dosis tromboseprofylakse øger eller nedsætter risikoen for klinisk betydende blødning

1. Systematisk oversigtsartikel [117] med inkluderede studier: Bohula (COVID-PACT) 2022, REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021. **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 effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [117] med inkluderede studier: REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC #1 2021, Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 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 [117] med inkluderede studier: Lemos (HESACOVID) 2020, Oliynyk 2021, Bohula (COVID-PACT) 2022, 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: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

81. 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](#)

82. 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](#)

83. 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](#)

84. 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](#)

117. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

123. 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](#)

124. 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](#)

125. 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](#)

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)	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

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 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 effektestimater, 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 effektestimater, 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 [116] 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 effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [116] 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 effektestimater: alvorligt.** Low number of patients, Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.

5. Baggrund

Det er valgfrit om man vil tilføje et baggrundsafsnit.

Kort beskrivelse af baggrunden for at udarbejde den kliniske retningslinje. Herunder forekomst, udviklingen i sygdommen/lidelsen, eventuel mortalitetsgrad, sociale og økonomiske effekter for den sygdomsramte, nuværende udrednings- og behandlingsindsats samt organiseringen heraf. Det skal fremgå klart, hvorfor emnet/afgrænsningen er valgt. Kort beskrivelse af den forventede effekt af at implementere retningslinjens anbefalinger i praksis.

6. Implementering

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

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne. Der foreslås, at de nationale kliniske anbefalinger omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI), Dansk 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.

7. Monitorering

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

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

8. Opdatering og videre forskning

Opdatering

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
- 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

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

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

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

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

9. Beskrivelse af anvendt metode

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

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske anbefalinger som kan tilgås via www.sst.dk. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af 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](#). (først ved publicering, kan for høringsversionen rekvireres ved henvendelse til SST).

10. Fokuserede spørgsmål

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

Population

Patienter med moderat sygdom og alvorlig/kritisk 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.

En fuld liste over alle planlagte fokuserede spørgsmål kan se [her](#)

11. Arbejds- og referencegruppe

Arbejdsgruppen

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

- Anna Aabakke, udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- 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)
- Yderligere udpegninger kan tilføjes ved behov

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 7. arbejdsgruppemøde, fra 1. april 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:

- *Medicinrådet*
- *Dansk Selskab for Almen Medicin*
- *Lægemiddelindustriforeningen*
- *DASAIM*
- *Danske Regioner*

Anbefalingerne har desuden været i peer reviewet ved:

- Lars Skov Dalgaard, overlæge, Infektionsmedicinskafdeling, Regionshospitalet Gødstrup

12. Begreber og forkortelser

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

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

Begreb	Forklaring
Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af 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

WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)

55. 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](#)

56. 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](#)

57. 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](#)

58. Sonne, David P: Anvendelse af remdesivir til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 19. april 2022. [Link](#)

59. Remdesivir for COVID-19. 2020;

60. 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](#)

61. Sivapalasingam S, Lederer D, Bhore R : A randomized placebo-controlled trial of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. medRxiv 2021; [Journal Link](#)

62. 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](#)

63. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Kevzara (Sarilumab) pre-filled pen and pre-filled syringe. 2018; [Link](#)

64. Australian Public Assessment Report for Sarilumab. Australian Government Department of Health - Therapeutic Goods Administration 2018; [Link](#)

65. Sonne, David P: Anvendelse af sarilumab til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)

66. Sonne, David P: Anvendelse af sarilumab til børn og unge. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)

67. Sarilumab for COVID-19.

68. Shankar-Hari M : Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. 2021; [Journal](#)

69. [Baricitinib] for [COVID-19].

70. 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](#)

71. 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](#)

72. 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](#)

73. Janusmed : Baricitinib : Fosterpåverkan. Opdateret: 02.03.2018; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

74. 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](#)

75. 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](#)

76. Pro.medicin.dk : Olumiant. Opdateret: 26.11.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

77. 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](#)

78. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)

79. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

80. 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](#)

81. 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](#)

82. 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](#)

83. 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](#)

84. 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](#)

85. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: DBL heparin sodium injection BP (heparin sodium). 2018; [Link](#)

86. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Fragmin injection (dalteparin sodium). 2020; [Link](#)

87. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Clexane and Clexane Forte (enoxaparin sodium). 2020; [Link](#)

88. Australian Medicines Handbook 2020 (online). 2020; [Link](#)

89. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ní Áinle F, et al. : Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. medRxiv 2021/01/01; 2021.07.08.21259351 [Journal Link](#)

90. 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](#)

91. 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](#)

92. 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](#)
93. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce : Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 : Living Guidelines. Opdateres løbende. Senest hentet: 16.03.2022 [Link](#)
94. Norwegian MAGIC Evidence Ecosystem Foundation : MagicApp (MAGIC authoring and publication platform). [Link](#)
95. Sarilumab for COVID-19.
96. 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](#)
97. 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](#)
98. 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](#)
99. [Intervention] for [COVID-19].
100. 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](#)
101. 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](#)
102. 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](#)
103. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al. : REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021; 2021.11.05.21265656 [Journal Link](#)
104. 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](#)
105. 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](#)
106. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.
107. 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](#)
108. [REGN-COV2] for [COVID-19].
109. [REGN-COV2] for [COVID-19].
110. Molnupiravir for COVID-19.

111. 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](#)
112. 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](#)
113. 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](#)
114. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;385(23):e81 [Pubmed Journal](#)
115. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire 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](#)
116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
117. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
118. 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](#)
119. 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](#)
120. 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](#)
121. 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](#)
122. Morici N, Podda G, Biocchi 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](#)
123. 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](#)
124. 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](#)
125. 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](#)