

# 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: 978-87-7014-452-0

## Centrale budskaber

- 1. Læsevejledning**
- 2. Indledning**
- 3. Definition af sværhedsgrad af sygdom**

## **5.2 Sarilumab**

### **5.2.1 Sarilumab til voksne**

### Stærk anbefaling



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

Remark:

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

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

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

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

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

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

Behandling med sarilumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<math>150 \times 10^9/L</math>), og neutropeni (<math>2 \times 10^9/L</math>).

Tocilizumab er det mest velundersøgte lægemiddel til både covid-19 og generelt.

## 5.2.2 Sarilumab til gravide

### Svag anbefaling mod



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

Remark:

Sarilumab frarådes til gravide, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [65], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

## 5.2.3 Sarilumab til ammende

### Svag anbefaling mod



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

Remark:

Sarilumab frarådes til ammende, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [65], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

## 5.2.4 Sarilumab til børn og unge

 Svag anbefaling mod



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

Remark:

Sarilumab frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [66], og der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.

**10. Baggrund**

**11. Implementering**

**12. Monitorering**

**13. Opdatering og videre forskning**

**14. Beskrivelse af anvendt metode**

**15. Fokuserede spørgsmål**

**16. Arbejds- og referencegruppe**

**17. Begreber og forkortelser**

## 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 [94]. 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 [94].

Arbejdsgruppen bag denne NKA har formuleret og prioriteret deres egne PICO-spørgsmål, der er vurderet relevante for klinisk praksis i Danmark og som kan besvares ud fra evidensgrundlaget i den australske retningslinje. De outcome, der er valgt i den australske retningslinje, er blevet diskuteret i forhold til relevans for danske forhold. Det er vurderet, om hvert enkelt outcome er et kritisk eller vigtigt outcome for at kunne formulere en anbefaling i en dansk kontekst.

Arbejdsgruppen har for alle PICO-spørgsmål gennemgået evidensgrundlaget i den australske retningslinje. Med udgangspunkt i evidensprofilerne har arbejdsgruppen foretaget deres egne vurderinger af resultaterne og tiltroen til estimaterne

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. Det har vist sig, at de forskellige varianter er forbundet med forskellig grad af smitsomhed, sygelighed og dødelighed.

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 [94]. 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
<b>Øvre luftvejsinfektion uden behov for iltbehandling</b>	<b>Nedre luftvejsinfektion uden behov for iltbehandling</b>	<b>Nedre luftvejsinfektion med behov for iltbehandling</b>	<b>Organsvigt med behov for intensiv terapi</b>
<p>Et individ uden symptomer tydende på moderat eller svær sygdom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ingen eller milde symptomer (feber, hoste, halssmerter, hovedpine, muskelsmerter, kvalme, opkastning, diarre, tab af lugte og smagssans)</li> <li>Ingen respiratoriske symptomer</li> <li>Ingen kliniske eller billeddiagnostiske holdepunkter for nedre luftvejsinfektion</li> </ul>	<p>Stabil patient med kliniske eller billeddiagnostiske tegn på nedre luftvejsinfektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perifer iltmætning på mindst 94% (1) uden ilttilskud i hvile</li> <li>Fald i iltmætning eller åndenød ved let fysisk aktivitet</li> </ul>	<p>Patient med forværring af moderat sygdom</p> <p>ELLER</p> <p>mindst et af følgende kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respirationsfrekvens &gt; 30/min</li> <li>Iltmætning &lt; 94% (1) (med eller uden ilttilskud)</li> <li>Udbredte infiltrater billeddiagnostisk</li> </ul>	<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"> <li>Svært respiratorisk svigt/ARDS</li> <li>Forværring i tilstanden under behandling med non-invasiv ventilation (NIV) eller high-flow nasal iltterapi (HFNO)</li> <li>Behov for invasiv mekanisk ventilation (respiratorbehandling)</li> </ul> <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>

<b>Hydrering og bevidsthedsniveau</b>	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
<b>Respiratorisk status</b>	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
<b>Saturation og ilttilskud<sup>(1)</sup></b>	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))

<sup>(1)</sup>Saturationsgrænser kan være anderledes for patienter med medfødt/cyanotisk hjertesygdom

**effekttestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.

30. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

## Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.

29. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

35. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

36. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

37. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. Intensive Care Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

38. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

40. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

41. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)

42. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)

45. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021;372 n84 [Pubmed Journal](#)

46. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Frontiers of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

## 5.2 Sarilumab

IL-6 hæmmeren sarilumab har været anvendt terapeutisk til patienter med covid-19, og effekten er blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Arbejdsgruppen har udarbejdet anbefalinger for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge. Alle anbefalinger er baseret på det samme evidensgrundlag, men da tiltroen til evidensen er vurderet forskellig afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

### 5.2.1 Sarilumab til voksne



**Stærk anbefaling**

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

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

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

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

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

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

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

*Behandling med sarilumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT > 1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<150 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/L).*

*Tocilizumab er det mest velundersøgte lægemiddel til både covid-19 og generelt.*

**Nøgleinformationer**

**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med sarilumab er der muligvis færre patienter (14 færre per 1000) der har behov for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000) .

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter i klinisk bedring eller antallet af patienter der blive raske inden for 22 dage i betydelig grad. Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad.

Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

**Kvaliteten af evidensen**

Moderat

Kvalitet af evidensen er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*. Der blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (brede konfidensintervaller).



### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for behandling med sarilumab.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Sarilumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Sarilumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af sarilumab til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af sarilumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af sarilumab i Danmark. I givet fald, kan behandling med tocilizumab eller baricitinib overvejes.

Sarilumab er ikke godkendt til patienter med covid-19.

Behandling med sarilumab er off-label til patienter med covid-19 og er ikke udbredt i Danmark, da der primært anvendes tocilizumab. Behandlingen vil derfor kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patienten skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling/respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af vaccinationsstatus og virusvariant.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with covid-19  
**Intervention:** Sarilumab  
**Sammenligning:** Standard care

## Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

**What is the evidence informing this recommendation?**

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

**Study characteristics**

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

**What are the main results?**

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

**Our confidence in the results**

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

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

**Additional information**

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

**Children and adolescents**

No children or adolescents were included in the trials.

**Pregnant and breastfeeding women**

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [All patients] Within 21-29 days of commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	259 per 1.000  Forskel:	231 per 1.000  28 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre – 5 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater <sup>2</sup>	Sarilumab nedsætter sandsynligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i nogen grad
Requiring	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51)	195	181	Lav	Sarilumab nedsætter muligvis behovet for

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up  6 Vigtig	Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	per 1.000  Forskel:	per 1.000  <b>14 færre per 1.000</b> ( CI 95% 82 færre – 99 flere )	På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig inkonsistente resultater <sup>4</sup>	high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling i nogen grad
Serious adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18) Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>214</b> per 1.000  Forskel:	<b>223</b> per 1.000  <b>9 flere per 1.000</b> ( CI 95% 19 færre – 39 flere )	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater <sup>6</sup>	Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
Adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>549</b> per 1.000  Forskel:	<b>587</b> per 1.000  <b>38 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 99 flere )	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater <sup>8</sup>	Sarilumab øger sandsynligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad
Admission to ICU During treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>108</b> per 1.000  Forskel:	<b>97</b> per 1.000  <b>11 færre per 1.000</b> ( CI 95% 54 færre – 68 flere )	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater <sup>10</sup>	Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Clinical recovery Within 22 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1) Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>589</b> per 1.000  Forskel:	<b>583</b> per 1.000  <b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 65 færre – 59 flere )	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater <sup>12</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
Clinical improvement Within 22 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>608</b> per 1.000  Forskel:	<b>596</b> per 1.000  <b>12 færre per 1.000</b> ( CI 95% 79 færre – 61 flere )	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater <sup>14</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage) i betydelig grad
Discharged from hospital End of follow-up	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra	<b>636</b> per 1.000	<b>630</b> per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist	Sarilumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	1,973 patienter i 5 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	Forskel:	<b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 32 færre – 32 flere )	effektestimat <sup>16</sup>	udskrives fra hospital i betydelig grad
Mechanical ventilation	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	<b>103</b> per 1.000	<b>118</b> per 1.000	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat <sup>18</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for respiratorbehandling
6 Vigtig		Forskel:	<b>15 flere per 1.000</b> ( CI 95% 64 færre – 259 flere )		
Respiratory failure	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>157</b> per 1.000	<b>162</b> per 1.000	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat <sup>20</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med respiratorisk svigt
6 Vigtig		Forskel:	<b>5 flere per 1.000</b> ( CI 95% 71 færre – 148 flere )		
Time to improvement	Baseret på data fra 416 patienter i 1 studier. <sup>21</sup> (Randomiserede studier)	Time to improvement for patients given sarilumab (median 10 days; (9-13)) and for patients in the placebo group: (median 12 days, (9-15))			
6 Vigtig					

- Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: CORIMUNDO 2022, Sancho-Lopez 2021, REMAP-CAP sarilumab FINAL, Merchante et al. 2022, Lescure 2021, Sivapalasingam 2021, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Hermine 2022, Sivapalasingam 2021, REMAP-CAP sarilumab, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Lescure 2021, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

13. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Sancho-Lopez 2021, Merchante et al. 2022, Lescure 2021, CORIMUNDO 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [60],

#### Referencer

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](#)

96. Sarilumab for COVID-19.

## 5.2.2 Sarilumab til gravide

### Svag anbefaling mod

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

*Sarilumab frarådes til gravide, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [65], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling (14 færre per 1000).

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske eller som er i klinisk bedring inden for 22 dage.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad (6 færre per 1000).

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000).

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvalitet af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*.

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

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller).

### Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da der savnes erfaring med sarilumab til gravide, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling /respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en gavnlig effekt af sarilumab hos gravide med covid-19 med behov for ilt, men da der savnes erfaring med anvendelse af sarilumab til denne patientgruppe [65] til gennemgang ved klinisk farmakologisk afd.), og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

### Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Pregnant women with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Sarilumab  
**Sammenligning:** Standard care

#### Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

#### Study characteristics

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

#### What are the main results?

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

#### Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

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

#### Additional information

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

#### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the trials.

#### Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [All patients]	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7	259 per 1.000	231 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På	Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Within 21-29 days of commencing treatment  9 Kritisk	studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	Forskel:	<b>28 færre per 1.000</b> ( CI 95% 54 færre – 5 flere )	grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup>	nogen grad
Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51) Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>195</b> per 1.000  Forskel:	<b>181</b> per 1.000  <b>14 færre per 1.000</b> ( CI 95% 82 færre – 99 flere )	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>4</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling
Serious adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18) Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>214</b> per 1.000  Forskel:	<b>223</b> per 1.000  <b>9 flere per 1.000</b> ( CI 95% 19 færre – 39 flere )	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>6</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
Adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>549</b> per 1.000  Forskel:	<b>587</b> per 1.000  <b>38 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 99 flere )	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>8</sup>	Sarilumab øger muligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad
Admission to ICU During treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>108</b> per 1.000  Forskel:	<b>97</b> per 1.000  <b>11 færre per 1.000</b> ( CI 95% 54 færre – 68 flere )	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>10</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Clinical improvement Within 22 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>608</b> per 1.000  Forskel:	<b>596</b> per 1.000  <b>12 færre per 1.000</b> ( CI 95% 79 færre – 61 flere )	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>12</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage)



Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Discharged from hospital End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra 1,973 patienter i 5 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>636</b> per 1.000  Forskel:	<b>630</b> per 1.000  <b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 32 færre – 32 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>14</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad
Clinical recovery Within 22 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1) Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	<b>589</b> per 1.000  Forskel:	<b>583</b> per 1.000  <b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 65 færre – 59 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>16</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
Mechanical ventilation  6 Vigtig	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	<b>103</b> per 1.000  Forskel:	<b>118</b> per 1.000  <b>15 flere per 1.000</b> ( CI 95% 64 færre – 259 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>18</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for respiratorbehandling
Respiratory failure  6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>157</b> per 1.000  Forskel:	<b>162</b> per 1.000  <b>5 flere per 1.000</b> ( CI 95% 71 færre – 148 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>20</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt
Time to improvement  6 Vigtig	Baseret på data fra 416 patienter i 1 studier. <sup>21</sup> (Randomiserede studier)	Time to improvement for patients given sarilumab (median10 days; (9-13)) and for patients in the placebo group: (median12 days, (9-15))			

1. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Hermine 2022, Merchante et al. 2022, Lescure 2021, Sancho-Lopez 2021, REMAP-CAP sarilumab FINAL, CORIMUNDO 2022, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Lescure 2021, Sivapalasingam 2021, REMAP-CAP

- sarilumab, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Lescure 2021, Hermine 2022, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Lescure 2021, Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Sivapalasingam 2021, Lescure 2021, CORIMUNDO 2022, Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [60],

#### Referencer

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](#)
65. Sonne, David P.: Anvendelse af sarilumab til gravide og ammende. *Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital*, 31. maj 2022. [Link](#)
96. Sarilumab for COVID-19.

### 5.2.3 Sarilumab til ammende



**Svag anbefaling mod**

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

*Sarilumab frarådes til ammende, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [65], og da der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.*

**Nøgleinformationer**

**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sarilumab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling (14 færre per 1000).

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske eller som er i klinisk bedring inden for 22 dage.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad (6 færre per 1000).

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000).

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

**Kvaliteten af evidensen**

Lav

Kvalitet af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*.

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

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

**Patientpræferencer**

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da der savnes erfaring med sarilumab til ammende, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer.

**Ressourcer**

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling /respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en gavnlig effekt af sarilumab hos ammende med covid-19 med behov for ilt, men da der savnes erfaring med anvendelse af sarilumab til denne patientgruppe [65], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Breastfeeding women with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Sarilumab  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

#### Study characteristics

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

#### What are the main results?

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

#### Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision

(wide confidence intervals and reliance on a single study).

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

**Additional information**

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

**Children and adolescents**

No children or adolescents were included in the trials.

**Pregnant and breastfeeding women**

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [All patients] Within 21-29 days of commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>259</b> per 1.000  Forskel:	<b>231</b> per 1.000  <b>28 færre per 1.000</b> ( CI 95% 54 færre – 5 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup>	Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i nogen grad
Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51) Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>195</b> per 1.000  Forskel:	<b>181</b> per 1.000  <b>14 færre per 1.000</b> ( CI 95% 82 færre – 99 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>4</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling
Serious adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18) Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>214</b> per 1.000  Forskel:	<b>223</b> per 1.000  <b>9 flere per 1.000</b> ( CI 95% 19 færre – 39 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>6</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
Adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>549</b> per 1.000  Forskel:	<b>587</b> per 1.000  <b>38 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 99 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>8</sup>	Sarilumab øger muligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Admission to ICU During treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>108</b> per 1.000  Forskel:	<b>97</b> per 1.000  <b>11 færre per 1.000</b> ( CI 95% 54 færre – 68 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>10</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Clinical improvement Within 22 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>608</b> per 1.000  Forskel:	<b>596</b> per 1.000  <b>12 færre per 1.000</b> ( CI 95% 79 færre – 61 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>12</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage)
Discharged from hospital End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra 1,973 patienter i 5 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>636</b> per 1.000  Forskel:	<b>630</b> per 1.000  <b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 32 færre – 32 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>14</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad
Clinical recovery Within 22 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1) Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	<b>589</b> per 1.000  Forskel:	<b>583</b> per 1.000  <b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 65 færre – 59 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>16</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
Mechanical ventilation  6 Vigtig	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	<b>103</b> per 1.000  Forskel:	<b>118</b> per 1.000  <b>15 flere per 1.000</b> ( CI 95% 64 færre – 259 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>18</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for respiratorbehandling
Respiratory failure  6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>157</b> per 1.000  Forskel:	<b>162</b> per 1.000  <b>5 flere per 1.000</b> ( CI 95% 71 færre – 148 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>20</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt
Time to	Baseret på data fra 416	Time to improvement for patients given sarilumab (median10 days;			

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
improvement  6 Vigtig	patienter i 1 studier. <sup>21</sup> (Randomiserede studier)	(9-13)) and for patients in the placebo group: (median12 days, (9-15))			

1. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: REMAP-CAP sarilumab FINAL, CORIMUNDO 2022, Lescure 2021, Sancho-Lopez 2021, Sivapalasingam 2021, Hermine 2022, Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, REMAP-CAP sarilumab, Hermine 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Lescure 2021, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Lescure 2021, Merchante et al. 2022, CORIMUNDO 2022, Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias:**

ingen betydelig.

19. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [60],

#### Referencer

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](#)

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

96. Sarilumab for COVID-19.

## 5.2.4 Sarilumab til børn og unge

Svag anbefaling mod

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

*Sarilumab frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe [66], og der eksisterer andre alternative lægemidler (tocilizumab). Hvis tocilizumab ikke er tilgængeligt, kan behandling med sarilumab overvejes.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sarilumab til børn og unge med covid-19.

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

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) i nogen grad. Analyserne viser, at der er 28 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-29 dage ved behandling med sarilumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling (14 færre per 1000).

Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske eller som er i klinisk bedring inden for 22 dage.

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad (6 færre per 1000).



Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt (5 færre per 1000).

Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling eller antallet af patienter med alvorlige eller uønskede hændelser i betydelig grad.

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvalitet af evidensen er samlet set lav, idet der er lav tiltro til det kritiske outcome *død af alle årsager*.

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

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

### Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da sarilumab frarådes til børn og unge pga. manglende erfaring med anvendelsen til denne patientgruppe, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af sarilumab forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sarilumab reducerer dødelighed og behov for iltbehandling /respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Det vurderes, at der muligvis er en gavnlig effekt af sarilumab hos børn og unge med covid-19 med behov for ilt, men da der savnes erfaring med anvendelse af sarilumab til denne patientgruppe [66], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med sarilumab.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Children and adolescents with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Sarilumab  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that sarilumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from seven randomised trials that compared sarilumab with standard care in 970 adults hospitalised with critical COVID-19 [670][673], 2238 patients hospitalised with severe to critical COVID-19 [311][656] and 460 patients with moderate to critical COVID-19 [187][669][672].

#### Study characteristics

Mean age of participants ranged from 58 to 63 years, and the proportion of women ranged from 19 to 36%. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

Consideration was given to separating data based on severity of illness (severe and critical subgroups); however it was considered inappropriate to do so due to limited data and a non-significant test for subgroup differences.

#### What are the main results?

Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). Sarilumab probably has little impact on serious adverse events or discharge from hospital, but probably increases adverse events slightly (38 more per 1000; RR 1.07, CI 95% 0.98 to 1.18; 1946 patients in 3 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery.

#### Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for death, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

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

#### Additional information

According to the Australian Therapeutic Goods Administration, side effects associated with sarilumab include upper respiratory tract infections, neutropaenia, increased alanine aminotransferase (ALT) and injection site redness [309].

#### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the trials.

#### Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the trials.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>All-cause mortality [All patients]</b> Within 21-29 days of commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.79 – 1.02) Baseret på data fra 3,291 patienter i 7 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>259</b> per 1.000  Forskel:	<b>231</b> per 1.000  <b>28 færre per 1.000</b> ( CI 95% 54 færre – 5 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup>	Sarilumab nedsætter muligvis risikoen for død (inden for 21-29 dage) hos voksne i nogen grad
<b>Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV)</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.58 – 1.51) Baseret på data fra 531 patienter i 2 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>195</b> per 1.000  Forskel:	<b>181</b> per 1.000  <b>14 færre per 1.000</b> ( CI 95% 82 færre – 99 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>4</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter behovet for high flow ilt, non invasiv respiratorbehandling og invasiv respiratorbehandling
<b>Serious adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.91 – 1.18) Baseret på data fra 2,396 patienter i 4 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>214</b> per 1.000  Forskel:	<b>223</b> per 1.000  <b>9 flere per 1.000</b> ( CI 95% 19 færre – 39 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>6</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad
<b>Adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.98 – 1.18) Baseret på data fra 1,946 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>549</b> per 1.000  Forskel:	<b>587</b> per 1.000  <b>38 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 99 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>8</sup>	Sarilumab øger muligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad
<b>Admission to ICU</b> During treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.5 – 1.63) Baseret på data fra 469 patienter i 2 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>108</b> per 1.000  Forskel:	<b>97</b> per 1.000  <b>11 færre per 1.000</b> ( CI 95% 54 færre – 68 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>10</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
<b>Clinical improvement</b> Within 22 days of commencing treatment	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.87 – 1.1) Baseret på data fra 1,097 patienter i 1 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>608</b> per 1.000  Forskel:	<b>596</b> per 1.000  <b>12 færre per 1.000</b> ( CI 95% 79 færre – 61 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter i klinisk bedring (inden for 22 dage)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Sarilumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig				overførbare <sup>12</sup>	
Discharged from hospital End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.95 – 1.05) Baseret på data fra 1,973 patienter i 5 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>636</b> per 1.000  Forskel:	<b>630</b> per 1.000  <b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 32 færre – 32 flere )	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare <sup>14</sup>	Sarilumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital i betydelig grad
Clinical recovery Within 22 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.89 – 1.1) Baseret på data fra 1,449 patienter i 1 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	<b>589</b> per 1.000  Forskel:	<b>583</b> per 1.000  <b>6 færre per 1.000</b> ( CI 95% 65 færre – 59 flere )	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>16</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske (inden for 22 dage) i betydelig grad
Mechanical ventilation 6 Vigtig	Relative risiko 1.15 (CI 95% 0.38 – 3.51) Baseret på data fra 115 patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	<b>103</b> per 1.000  Forskel:	<b>118</b> per 1.000  <b>15 flere per 1.000</b> ( CI 95% 64 færre – 259 flere )	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare <sup>18</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for respiratorbehandling
Respiratory failure 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.55 – 1.94) Baseret på data fra 201 patienter i 1 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>157</b> per 1.000  Forskel:	<b>162</b> per 1.000  <b>5 flere per 1.000</b> ( CI 95% 71 færre – 148 flere )	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare <sup>20</sup>	Det er usikkert om sarilumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt
Time to improvement 6 Vigtig	Baseret på data fra 416 patienter i 1 studier. <sup>21</sup> (Randomiserede studier)	Time to improvement for patients given sarilumab (median10 days; (9-13)) and for patients in the placebo group: (median12 days, (9-15))			

1. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021, Merchante et al. 2022, REMAP-CAP sarilumab FINAL, CORIMUNDO 2022, Sivapalasingam 2021, Hermine 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Lescure 2021, Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: REMAP-CAP sarilumab, Sivapalasingam 2021, Hermine 2022, Lescure 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021, Lescure 2021, Hermine 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Lescure 2021, Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller og data kun fra 1 studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: CORIMUNDO 2022, Sancho-Lopez 2021, Lescure 2021, Merchante et al. 2022, Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sivapalasingam 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: meget alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Merchante et al. 2022. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikel [96] med inkluderede studier: Sancho-Lopez 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [60],

#### Referencer

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](#)
66. Sonne, David P.: Anvendelse af sarilumab til børn og unge. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)
96. Sarilumab for COVID-19.

## 10. 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.*

## 11. 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](http://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.

## 12. 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.



## 13. 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

## 14. 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](http://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).

## 15. 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](#)



## 16. 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

## 17. 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 <sup>2</sup> , se nedenfor
I <sup>2</sup>	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I <sup>2</sup> 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 <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	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 standardafvigelse i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Specificitet	Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfejl
TAU	(eng. treatment as usual), vanlig behandling

## Referencer

1. Blank for Blank.
2. Systemic corticosteroids for COVID-19.
3. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. : Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
4. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD : A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. Rheumatic diseases clinics of North America 2017;43(3):489-502 [Pubmed Journal](#)
5. Barros CMSS, Freire RS, Frota E, Rezende Santos AG, Farias MEL, Rodrigues MGA, et al. : Short-Course of Methylprednisolone Improves Respiratory Functional Parameters After 120 Days in Hospitalized COVID-19 Patients (Metcovid Trial): A Randomized Clinical Trial. Frontiers in medicine 2021;8 758405 [Pubmed Journal](#)
6. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. : Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. Wiener klinische Wochenschrift 2021;133(7):303-311 [Journal Link](#)
7. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) : Antenatal corticosteroid. DSOG, 2018; [Link](#)
8. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. : Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
9. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; [Link](#)
10. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. : Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. European Respiratory Journal 2020; [Pubmed Journal](#)
11. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. : No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. European journal of pharmacology 2021;897 173947 [Journal Link](#)
12. Janusmed : Dexametason. Opdaterat: 17.05.2022. Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
13. Janusmed : Hydrokortison : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
14. Janusmed : Prednisolon : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
15. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. : Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)
16. Munch MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjaer M-BN, Granholm A, Hjortsø CJS, et al. : Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2021; [Pubmed Journal](#)
17. Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjær M-BN, Granholm A, Hjortsø CJS, et al. : Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial: protocol and statistical analysis plan. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2020; [Pubmed Journal](#)

18. pro.medicin.dk : Glukokortikoider. Opdateret: 26.08.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
19. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. : Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
  
20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. : Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal Link](#)
  
21. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. : Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2018;46(9):1411-1420 [Pubmed Journal](#)
  
22. Tang X., Feng Y-M, Ni J-X, Zhang J-Y, Liu L-M, Hu K., et al. : Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration* 2021;100(2):116-126 [Journal Link](#)
  
23. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. : Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020; [Pubmed Journal](#)
  
24. Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, et al. : Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials* 2020;21(1):717 [Pubmed Journal](#)
  
25. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; [Link](#)
  
26. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. : Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192(27):E756-E767 [Pubmed Journal](#)
  
27. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. : Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021;398(10303):843-855 [Pubmed Journal](#)
  
28. Tocilizumab for COVID-19.
  
29. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
  
30. Janusmed : Tocilizumab : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
31. Janusmed : Tocilizumab : Fosterpåverkan. Opdateret: 03.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
32. Mallalieu NL, Wimalasundera S, Hsu JC, Douglass W, Wells C, Penades IC, et al. : Intravenous dosing of tocilizumab in patients younger than two years of age with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from an open-label phase 1 clinical trial. *Pediatric rheumatology online journal* 2019;17(1):57 [Pubmed Journal](#)
  
33. Mariette X, Hermine O, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Steg PG, Porcher R, et al. : Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021;181(9):1241-1243 [Pubmed Journal](#)
  
34. Pro.medicin.dk : RoActemra. Opdateret: 23.12.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
35. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

36. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
37. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
38. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
40. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
41. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)
42. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)
44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
45. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372 n84 [Pubmed Journal](#)
46. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Frontiers of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
47. Remdesivir dosage for COVID-19.
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [Pubmed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020; [Pubmed Journal](#)
51. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. : Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
53. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia* 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)
54. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim



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

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. 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* 2021;n/a(n/a); [Journal Link](#)

85. 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](#)

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

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

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

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

90. 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](#)

91. 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](#)

92. 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](#)

93. 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](#)

94. 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](#)

95. Norwegian MAGIC Evidence Ecosystem Foundation : MagicApp (MAGIC authoring and publication platform). [Link](#)

96. Sarilumab for COVID-19.

97. 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](#)

98. 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](#)

99. 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](#)

100. [Intervention] for [COVID-19].

101. 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](#)

102. 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](#)

103. 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](#)

104. 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](#)

105. 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](#)

106. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;385(23):e81 [Journal](#)

107. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

108. 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](#)

109. [REGN-COV2] for [COVID-19].

110. [REGN-COV2] for [COVID-19].

111. Molnupiravir for COVID-19.

112. 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](#)

113. 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](#)

114. 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](#)

115. 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 [Pubmed Journal](#)

116. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. The New England journal of medicine 2021;384(3):238-251 [Pubmed Journal](#)

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

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