

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

7. Remdesivir

7.1 Remdesivir til voksne

7.1.1 Remdesivir til voksne med alvorlig covid-19

 Svag anbefaling

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

Remark:

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

7.1.2 Remdesivir til voksne med kritisk covid-19

 Stærk anbefaling mod

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

Remark:

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

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

7.2 Remdesivir til gravide

7.2.1 Remdesivir til gravide med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

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

Remark:

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

7.2.2 Remdesivir til gravide med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

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

Remark:

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

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

7.3 Remdesivir til ammende

7.3.1 Remdesivir til ammende med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

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

Remark:

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

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

7.3.2 Remdesivir til ammende med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

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

Remark:

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

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

7.4 Remdesivir til børn og unge

7.4.1 Remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling



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

Remark:

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

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

7.4.2 Remdesivir til børn og unge med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod



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

Remark:

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

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

9. Implementering

10. Monitorering

11. Opdatering og videre forskning

12. Beskrivelse af anvendt metode

13. Fokuserede spørgsmål

14. Arbejds- og referencegruppe

15. 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 estimerne samt referencer til studierne.

Tiltroen til estimerne 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 estimerne.

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

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

Børn og unge:

Definitionen gælder for børn under 16 år.

Klassifikationen bør foregå parallelt med den initiale standardbehandling af det aktuelle sygdomsbillede.

Hvis kriterierne falder på tværs af forskellige sværhedsgrader bruges den mest alvorlige klassificering.

	MILD	MODERAT	ALVORLIG	KRITISK
	Ikke indlæggelseskrævende	Indlæggelseskrævende	Hypoksi	Behov for Intensiv terapi

Hydrering og bevidsthedsniveau	<p>Normalt/let nedsat væskeindtag</p> <p>OG</p> <p>Normal bevidsthed</p>	<p>Nedsat væskeindtag med behov for væske via sonde eller iv</p> <p>OG</p> <p>Normal bevidsthed</p>	<p>Nedsat væskeindtag med behov for væske via sonde eller iv</p> <p>ELLER</p> <p>Træthed/sløvhed, men vækkes nemt</p>	<p>Ringe væskeindtag med behov for væske iv</p> <p>ELLER</p> <p>Nedsat bevidsthedsniveau/ ukontaktbar</p>
Respiratorisk status	<p>Ingen/milde øvre luftvejssymptomer</p>	<p>Moderat øget respirationsarbejde</p> <p>ELLER</p> <p>Kort selvlimiterende apnø (spædbørn)</p>	<p>Svært øget respirationsarbejde</p> <p>ELLER</p> <p>Stimulationskrævende apnø (spædbarn)</p>	<p>Respiratorisk svigt med behov for understøttende behandling</p> <p>ELLER</p> <p>Kredsløbssvigt med behov medicinsk behandling</p> <p>ELLER</p> <p>Andet organsvigt</p>
Saturation og ilttilskud ⁽¹⁾	<p>Saturation $\geq 95\%$ uden ilttilskud</p>	<p>Saturation 90-94% uden ilttilskud</p> <p>Saturation $>94\%$ med ilttilskud</p>	<p>Saturation 85-89% uden ilttilskud</p> <p>Saturation 90-94% med ilttilskud</p>	<p>Behov for avanceret respiratorisk støtte i intensivt regi (højt iltkrav, mekanisk ventilation eller extracorporeal membrane oxygenation (ECMO))</p>

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

7. Remdesivir

7.1 Remdesivir til voksne

7.1.1 Remdesivir til voksne med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

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

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kritiske outcomes (voksne med alvorlig covid-19)

Remdesivir nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad

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

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

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (134 events)

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

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

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

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

Remdesivir øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser

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

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

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

Remdesivir nedsætter sandsynligvis tiden til patienten bliver rask med få dage

Remdesivir nedsætter sandsynligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad

Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B.1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere har nogen betydning for den kliniske effekt.

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

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

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

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

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

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

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Væsentlige problemer

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

Rationale

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

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for behandlingen.

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

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

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [hospital patients with no ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra 6,904 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	88 per 1.000 Forskel:	71 per 1.000 17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²	Remdesivir nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad hos hospitaliserede voksne uden behov for respiratorbehandling
All-cause mortality [Hospital patients with ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41) Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	219 per 1.000 Forskel:	254 per 1.000 35 flere per 1.000 (CI 95% 9 færre – 90 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁴	Remdesivir øger sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad hos hospitaliserede voksne med behov for respiratorbehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	121 per 1.000 Forskel:	99 per 1.000 22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 40 flere)	Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁶	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS i nogen grad
Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 – 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	225 per 1.000 Forskel:	128 per 1.000 97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre – 47 færre)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁸	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO
Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 – 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	114 per 1.000 Forskel:	119 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre – 24 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁹	Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der har behov for respiratorbehandling
Clinical recovery Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 – 1.14) Baseret på data fra 1,876 patienter i 3 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	711 per 1.000 Forskel:	704 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 100 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹¹	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der blive raske i betydelig grad
Septic shock Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 – 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2 studier. ¹² (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 20 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹³	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.65 – 1.04) Baseret på data fra 2,689 patienter i 4 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	273 per 1.000 Forskel:	224 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre – 11 flere)	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ¹⁵	Remdesivir øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.92 – 1.16) Baseret på data fra 2,704 patienter i 4 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	553 per 1.000 Forskel:	570 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 44 færre – 88 flere)	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ¹⁷	Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.73 (CI 95% 0.57 – 5.28) Baseret på data fra 1,880 patienter i 3 studier. ¹⁸ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	161 per 1.000 68 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 398 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁹	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. uønsket hændelser
Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.13) Baseret på data fra 6,365 patienter i 3 studier. ²⁰ (Randomiserede studier)	693 per 1.000 Forskel:	714 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 42 færre – 90 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²¹	Remdesivir påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital
Time to recovery Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.24 (CI 95% 1.08 – 1.42) Baseret på data fra 1,643 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ²²	Remdesivir nedsætter sandsynligvis tiden til patienten bliver rask
Time to improvement Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.17 (CI 95% 1 – 1.38) Baseret på data fra 810 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ²³	Remdesivir nedsætter sandsynligvis tid bedring i tilstand i nogen grad
Antivirale effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reduktion har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁴	Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Mahajan 2021, DisCoVeRy moderate, SOLIDARITY 2020 no O2, Spinner 2020, SOLIDARITY 2020 low/hi flow, Beigel 2020 lo-flow, Beigel 2020 no O2, Wang 2020.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

3. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020 ventilation, Beigel 2020 Inv vent, DisCoVeRy severe, Wang 2020, Beigel 2020 hi flow or NIV. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

5. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, DisCoVeRy, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

7. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.

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

10. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Spinner 2020, Spinner 2020, Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

11. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The confidence interval of some of the studies do not overlap with those of most included studies/ the point estimate of some of the included studies., The direction of the effect is not consistent between the included studies.

12. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

13. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.

14. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Wang 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

15. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.

16. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Spinner 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Beigel 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

17. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.

18. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, Spinner 2020, Wang 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

19. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals.

20. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Mahajan 2021, SOLIDARITY 2020, DisCoVeRy. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

22. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.

23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.

24. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)

48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus

standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infectious Diseases 2021; [Pubmed Journal](#)

49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal Link](#)

50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)

52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. Pediatrics 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)

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](#)

59. Remdesivir for COVID-19. 2020;

7.1.2 Remdesivir til voksne med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

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

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Kritiske outcomes (voksne med kritisk covid-19)

Væsentlige ulemper

Remdesivir nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø i nogen grad.

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

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

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

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

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

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

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

Remdesivir øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

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

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

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

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

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

Målt in vitro er der muligvis en mindre reducere i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B.1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere har nogen betydning for den kliniske effekt.

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

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

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

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

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

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

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Rationale

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

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

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

Compared with standard care, remdesivir probably reduces serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients

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

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

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

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

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

Referencer

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

7.2 Remdesivir til gravide

7.2.1 Remdesivir til gravide med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

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

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

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

Kritiske outcomes (gravide med alvorlig covid-19)

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

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

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

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

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

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

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

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

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser

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

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

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

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

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

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

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

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

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

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Væsentlige problemer

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

Rationale

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

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

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

anvendelsen af remdesivir til gravide [58], og forventede varierende patientpræferencer.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

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

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [hospital no ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra 6,904 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	88 per 1.000 Forskel:	71 per 1.000 17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Remdesivir nedsætter muligvis risikoen for at dø i nogen grad
All-cause mortality [ventilation] Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41) Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	219 per 1.000 Forskel:	254 per 1.000 35 flere per 1.000 (CI 95% 9 færre)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist	Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk			— 90 flere)	effektestimat ⁴	
Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 — 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	121 per 1.000 Forskel:	99 per 1.000 22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre — 40 flere)	Meget lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS
9 Kritisk					
Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 — 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	225 per 1.000 Forskel:	128 per 1.000 97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre — 47 færre)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁸	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO
9 Kritisk					
Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 — 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	114 per 1.000 Forskel:	119 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre — 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling
6 Vigtig					
Clinical recovery Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 — 1.14) Baseret på data fra 1,876 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	711 per 1.000 Forskel:	704 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre — 100 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
6 Vigtig					
Septic shock Within 28 days of commencing treatment	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 — 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre — 20 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med sepsisk shock
6 Vigtig					

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529) varianten	Baseret på data fra patienter i 5 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at remdesivir er i stand til at neutralisere omicron (B 1.1.529) varianten. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity		overførbarehed ²⁴ Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁵	Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten

- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: DisCoVeRy moderate, Beigel 2020 lo-flow, SOLIDARITY 2020 no O2, Wang 2020, Beigel 2020 no O2, Spinner 2020, Mahajan 2021, SOLIDARITY 2020 low/hi flow. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, SOLIDARITY 2020 ventilation, Beigel 2020 hi flow or NIV, DisCoVeRy severe, Beigel 2020 Inv vent. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: DisCoVeRy, Beigel 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020, Mahajan 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, Spinner 2020, Spinner 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The confidence interval of some of the studies do not overlap with those of most included studies/ the point estimate of some of the included studies., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: ingen betydelig.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, Spinner 2020, DisCoVeRy, Spinner 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
19. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
21. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: DisCoVeRy, SOLIDARITY 2020, Mahajan 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
22. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
24. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
25. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Referencer

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

59. Remdesivir for COVID-19. 2020;

7.2.2 Remdesivir til gravide med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

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

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

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

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

Kritiske outcomes (gravide med kritisk covid-19)

Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage)

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

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

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

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

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

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

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

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser

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

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

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

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage

Remdesivir nedsætter muligvis tid bedring i tilstand i nogen grad

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

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

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

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

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

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Det forventes, at de fleste patienter vil afstå fra behandling med remdesivir, da der er tegn til øget dødelighed ved behandlingen.

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Rationale

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

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

Det vurderes usandsynligt, at remdesivir har gavnlige virkninger for gravide med kritisk covid-19.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Pregnant women with covid-19 who require ventilation [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

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

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

hypotension [44].

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for gravide med alvorlig covid-19 under afsnit 5.3.2.1.1					

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [PubMed Journal](#)
49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [PubMed Journal Link](#)

50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)
52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. Pediatrics 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
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](#)

7.3 Remdesivir til ammende

7.3.1 Remdesivir til ammende med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

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

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

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

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

Kritiske outcomes (ammende med alvorlig covid-19)

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

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

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

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

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

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

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

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

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser

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

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

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

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

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

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

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

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

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

ammende.

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Væsentlige problemer

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

Rationale

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

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

Ammende med alvorlig covid-19 er kritisk syge og tilhører en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en svag anbefaling for remdesivir til denne population, til trods for at der savnes data og erfaring med anvendelsen af remdesivir til ammende [58], og der er forventede varierende patientpræferencer.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

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

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality [hospital no ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra 6,904 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	88 per 1.000 Forskel:	71 per 1.000 17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Remdesivir nedsætter muligvis risikoen for at dø i nogen grad
All-cause mortality [ventilation] Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41) Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	219 per 1.000 Forskel:	254 per 1.000 35 flere per 1.000 (CI 95% 9 færre – 90 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø
Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	121 per 1.000 Forskel:	99 per 1.000 22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 40 flere)	Meget lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 – 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	225 per 1.000 Forskel:	128 per 1.000 97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre – 47 færre)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁸	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO
Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 – 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	114 per 1.000 Forskel:	119 per 1.000 5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling
Clinical recovery Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 – 1.14) Baseret på data fra 1,876 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	711 per 1.000 Forskel:	704 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 100 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
Septic shock Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 – 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 20 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.65 – 1.04) Baseret på data fra 2,689 patienter i 4 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	273 per 1.000 Forskel:	224 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre – 11 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.92 – 1.16) Baseret på data fra 2,704 patienter i 4	553 per 1.000	570 per 1.000	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	Forskel:	17 flere per 1.000 (CI 95% 44 færre – 88 flere)	alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	grad
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.73 (CI 95% 0.57 – 5.28) Baseret på data fra 1,880 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	161 per 1.000 68 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 398 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. bivirkninger
Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.13) Baseret på data fra 6,365 patienter i 3 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	693 per 1.000 Forskel:	714 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 42 færre – 90 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²²	Remdesivir påvirke muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital
Time to recovery Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.24 (CI 95% 1.08 – 1.42) Baseret på data fra 1,643 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²³	Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage
Time to improvement Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.17 (CI 95% 1 – 1.38) Baseret på data fra 810 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁴	Remdesivir nedsætter muligvis tid bedring i tilstand i nogen grad
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529) varianten	Baseret på data fra patienter i 5 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at remdesivir er i stand til at neutralisere omicron (B 1.1.529) varianten. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁵	Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Mahajan 2021, Beigel 2020 lo-flow, DisCoVeRy moderate, Wang 2020, SOLIDARITY 2020 no O2, Spinner 2020, Beigel 2020 no O2, SOLIDARITY 2020 low/hi flow.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist**

effektestimat: alvorligt. Wide confidence intervals.

3. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020 Inv vent, SOLIDARITY 2020 ventilation, Wang 2020, DisCoVeRy severe, Beigel 2020 hi flow or NIV. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

5. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, DisCoVeRy, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

7. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.

9. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: SOLIDARITY 2020, Mahajan 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

11. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The confidence interval of some of the studies do not overlap with those of most included studies/ the point estimate of some of the included studies., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

13. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

15. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Spinner 2020, DisCoVeRy, Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: ingen betydelig.** Wide confidence intervals.

17. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020, DisCoVeRy, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

19. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Spinner 2020, Wang 2020, Beigel 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

21. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Mahajan 2021, SOLIDARITY 2020, DisCoVeRy. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

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

23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende**

overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied.

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

25. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Referencer

44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)

48. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infectious Diseases 2021; [Pubmed Journal](#)

49. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal Link](#)

50. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe Covid-19. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)

52. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. Pediatrics 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)

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](#)

59. Remdesivir for COVID-19. 2020;

7.3.2 Remdesivir til ammende med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

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

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Vesentlige ulemper

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

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

Kritiske outcomes (ammende med kritisk covid-19)

Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage)

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

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

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

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

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

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

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

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med bivirkninger i betydelig grad

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

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

Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

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

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

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

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

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Det forventes, at de fleste patienter vil afstå fra behandling med remdesivir, da der er tegn til øget dødelighed ved behandlingen.

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Rationale

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

Samtidig forventes patienterne i overvejende grad at ville afstå fra behandlingen. Noget om eksponering af barn eller om amning pauseres?

Det vurderes usandsynligt, at remdesivir har gavnlige virkninger for ammende med kritisk covid-19.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Breastfeeding women with covid-19 who require ventilation [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity

Number of patients

References

Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

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

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for ammende med alvorlig covid-19 under afsnit 5.3.2.4.1.1					

Referencer

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

7.4 Remdesivir til børn og unge

7.4.1 Remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19

Svag anbefaling

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

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

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

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

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

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

Evidensgrundlaget for voksne forventes at kunne ekstrapoleres til børn og unge med alvorlig covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig covid-19)

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

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

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

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

Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

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

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

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

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser

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

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

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

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

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

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

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

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

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

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Der forventes ensartede patientpræferencer med henblik på at modtage behandling med remdesivir, da der er tegn til reduceret dødelighed, til trods for at behandlingen ikke er velundersøgt til børn og unge med covid-19.

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Væsentlige problemer

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

Rationale

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

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af remdesivir til børn og unge med alvorlig covid-19, men at behandlingen bør reserveres til ældre børn og unge i overensstemmelse med de kliniske forsøg af remdesivir.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for behandlingen.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

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

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

No children or adolescents < 12 years (< 40 kg) were included in the meta-analysis.

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.65 – 1.01) Baseret på data fra	88 per 1.000	71 per 1.000	Lav På grund af alvorlig	Remdesivir nedsætter muligvis risikoen for at dø i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>[hospital no ventilation] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>6,904 patienter i 8 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel:</p>	<p>17 færre per 1.000 (CI 95% 31 færre – 1 flere)</p>	<p>manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effektestimat²</p>	
<p>All-cause mortality [ventilation] Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.16 (CI 95% 0.96 – 1.41) Baseret på data fra 1,332 patienter i 5 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>219 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>254 per 1.000</p> <p>35 flere per 1.000 (CI 95% 9 færre – 90 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effektestimat⁴</p>	<p>Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø</p>
<p>Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 2,120 patienter i 3 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>121 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>99 per 1.000</p> <p>22 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 40 flere)</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare⁶</p>	<p>Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS</p>
<p>Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.57 (CI 95% 0.42 – 0.79) Baseret på data fra 766 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>225 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>128 per 1.000</p> <p>97 færre per 1.000 (CI 95% 131 færre – 47 færre)</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat⁸</p>	<p>Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller ECMO</p>
<p>Patients requiring ventilation Within 28 days of commencing treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.89 – 1.21) Baseret på data fra 5,034 patienter i 2 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>114 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>119 per 1.000</p> <p>5 flere per 1.000 (CI 95% 13 færre – 24 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effektestimat¹⁰</p>	<p>Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der har behov for respiratorbehandling</p>
<p>Clinical recovery Within 28 days of</p>	<p>Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.86 – 1.14) Baseret på data fra</p>	<p>711 per 1.000</p>	<p>704 per 1.000</p>	<p>Meget lav På grund af alvorlig risiko for</p>	<p>Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
commencing treatment 6 Vigtig	1,876 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel:	7 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 100 flere)	bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	patienter der blive raske
Septic shock Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.34 – 3.01) Baseret på data fra 1,296 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 20 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter med septisk shock
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.65 – 1.04) Baseret på data fra 2,689 patienter i 4 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	273 per 1.000 Forskel:	224 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 96 færre – 11 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.92 – 1.16) Baseret på data fra 2,704 patienter i 4 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	553 per 1.000 Forskel:	570 per 1.000 17 flere per 1.000 (CI 95% 44 færre – 88 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.73 (CI 95% 0.57 – 5.28) Baseret på data fra 1,880 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	93 per 1.000 Forskel:	161 per 1.000 68 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 398 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter hvor interventionen stoppes pga. bivirkninger
Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.13) Baseret på data fra 6,365 patienter i 3 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	693 per 1.000 Forskel:	714 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 42 færre – 90 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²²	Remdesivir påvirke muligvis ikke antallet af patienter der udskrives fra hospital

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Time to recovery Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.24 (CI 95% 1.08 – 1.42) Baseret på data fra 1,643 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²³	Remdesivir nedsætter muligvis tiden til patienten bliver rask med få dage
Time to improvement Days 6 Vigtig	Hazard ratio 1.17 (CI 95% 1 – 1.38) Baseret på data fra 810 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁴	Remdesivir nedsætter muligvis tid bedring i tilstand i nogen grad
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529) varianten	Baseret på data fra patienter i 5 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at remdesivir er i stand til at neutralisere omicron (B 1.1.529) varianten. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ²⁵	Målt in vitro er den antivirale effekt af remdesivir muligvis bevaret for omicron (B 1.1.529) varianten

- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Mahajan 2021, SOLIDARITY 2020 low/hi flow, SOLIDARITY 2020 no O2, Wang 2020, Beigel 2020 no O2, Spinner 2020, DisCoVeRy moderate, Beigel 2020 lo-flow. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020 hi flow or NIV, SOLIDARITY 2020 ventilation, Beigel 2020 Inv vent, DisCoVeRy severe, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, DisCoVeRy, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Mahajan 2021, SOLIDARITY 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Spinner 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The confidence interval of some of the studies do not overlap with those of most included studies/ the point estimate of some of the included studies., The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
13. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Wang 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
15. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Spinner 2020, Spinner 2020, Wang 2020, DisCoVeRy, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: ingen betydelig.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Spinner 2020, Spinner 2020, Wang 2020, DisCoVeRy, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
19. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Spinner 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
21. Systematisk oversigtsartikel [59] med inkluderede studier: Mahajan 2021, DisCoVeRy, SOLIDARITY 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
22. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
24. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
25. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Referencer

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

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](#)
59. Remdesivir for COVID-19. 2020;

7.4.2 Remdesivir til børn og unge med kritisk covid-19

Stærk anbefaling mod

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

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

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

Evidensgrundlaget for voksne forventes at kunne ekstrapoleres til børn og unge med kritisk covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med kritisk covid-19)

Remdesivir øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage)

Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

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

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

Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig og kritisk covid-19)

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

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

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

Remdesivir øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser

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

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

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

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

Remdesivir nedsætter muligvis tid til bedring i tilstand i nogen grad

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

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

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

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

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

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Det forventes, at de fleste patienter vil afstå fra behandling med remdesivir, da der er tegn til øget dødelighed ved behandlingen.

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

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

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

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis øger dødelighed hos voksne med kritisk covid-19 (iltkrævende og behov for respiratorbehandling). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med kritisk covid-19.

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

Det vurderes usandsynligt, at remdesivir har gavnlige virkninger for børn og unge med kritisk covid-19.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Children and adolescents with severe covid-19 who require ventilation [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

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

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from six randomised trials that compared remdesivir with standard care in over 8200 adults hospitalised with COVID-19 [49][56][55][57][53][48]. The majority of evidence is from the WHO Solidarity trial which randomised 5451 patients with moderate to critical COVID-19 [57].

Study characteristics

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

Disease severity	Number of patients	References
Moderate	666	[55][53]
Moderate-Critical	6513	[49][57][48]
Severe-Critical	236	[56]

What are the main results?

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

Remdesivir may decrease time to recovery by a few days (HR 1.24, 95% CI 1.08 to 1.42; 1643 patients in 2 studies) and time to improvement only slightly (HR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.38; 810 patients in 2 studies). Clinical recovery was defined as the first day in which a patient satisfied categories 1, 2 or 3 on the 8-point WHO ordinal scale [49] or improvement from a baseline score of 2–5 to a score of 6 or 7 on a 7-point ordinal scale [55]. Clinical improvement was defined as an improvement of 2 or more points on a 7-point [55] or 6-point ordinal scale [56].

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

impacts respiratory failure or ARDS, clinical recovery at day 28, septic shock and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

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

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

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

Additional information

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

Pregnant and breastfeeding women

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

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

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

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

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

Children and adolescents

No children or adolescents < 12 years (< 40 kg) were included in the meta-analysis.

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidensprofil for børn og unge med alvorlig covid-19 under afsnit 5.3.3.1.1					

8. Anbefalinger under udarbejdelse

Arbejdsgruppen er aktuelt i gang med at udarbejde anbefalinger for følgende lægemidler:

- Il-6 hæmmere: Tocilizumab og sarilumab
- Baricitinib
- Tromboseprofylakse
- Remdesivir
- Monoklonale antistoffer: Casirivimab + imdevimab, sotrovimab og tixagevimab + cilgavimab

Endvidere er der planlagt at udarbejde anbefalinger for:

- Lokal glukokortikoid (budesonid)
- Oral antiviral behandling: Molnupiravir og nirmatrelvir

En fuld liste over alle planlagte og afventende fokuserede spørgsmål kan ses [her](#)

9. Implementering

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

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne. Der foreslås, at de nationale kliniske anbefalinger omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI), Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS), Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM), Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og Dansk Selskab for Pædiatri (DPS). Der opfordres ligeledes til, at anbefalinger præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Desuden foreslås, at anbefalingernes indhold formidles til patienter og pårørende, og at relevante patientforeninger som Danske Patienter, Forældre og Fødsel og Ældresagen spiller en rolle heri.

Implementering af de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19 er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på www.sst.dk. Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

10. Monitorering

Arbejdsgruppen arbejder på, at få implementeret central monitorering af keredata 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.

11. 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

12. Beskrivelse af anvendt metode

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

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske anbefalinger som kan tilgås via www.sst.dk.

Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske anbefalinger.

Alle anbefalinger i disse nationale kliniske anbefalinger er udarbejdet på baggrund af evidensgrundlaget fra en eksisterende australsk retningslinje "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19" udarbejdet af Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Den australske retningslinje er en levende guideline. Det vil sige at evidensgrundlaget og anbefalinger og i retningslinjen opdateres løbende i takt med, at der kommer ny viden på området. Retningslinjen er udgivet elektronisk i Magicapp.org.

Den australske retningslinje er udarbejdet efter GRADE-metoden, og har herved brugt den samme metode som Sundhedsstyrelsen anvender ved udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger.

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

Udgangspunktet for udarbejdelsen af anbefalingerne er, at Sundhedsstyrelsen ikke selvstændigt foretager nye litteratursøgninger eller tilføjer ny litteratur eller nye outcome, men i takt med at den australske gruppe opdaterer deres evidensgrundlag, vil arbejdsgruppen opdatere anbefalingerne i denne NKA.

Anbefalingerne vil løbende blive sendt i offentlig høring og peer review. De vil blive publiceret og opdateret løbende i takt med udarbejdelsen.

Arbejdsgruppen har for alle PICO-spørgsmål gennemgået evidensgrundlaget i den australske retningslinje. Med udgangspunkt i evidensprofilerne har arbejdsgruppen foretaget deres egne vurderinger af resultaterne og tiltroen til estimerne. Disse vurderinger er dokumenteret i evidensprofilerne for hvert PICO-spørgsmål. Evidensgrundlaget og resultaterne er gennemgået, og der er udarbejdet selvstændige anbefalinger tilpasset danske forhold. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen samt patientpræferencer er blevet diskuteret. Herefter er der taget stilling til anbefalingernes retning og styrke og ordlyden af de enkelte anbefalinger samt hvilke handlingsanvisende praktiske oplysninger, der er vigtige at formidle i forhold til danske forhold. På denne måde er hele evidensgrundlaget og alle resultater blevet vurderet, og arbejdsgruppen har udarbejdet egne anbefalinger tilpasset danske forhold.

Der er foretaget en AMSTAR-vurdering af den australske retningslinje. AMSTAR-vurderingen kan tilgås [her](#). (først ved publicering, kan for høringsversionen rekvireres ved henvendelse til SST).

13. 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
Tromboliske 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](#)

14. 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 Hæmestase (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- Jakob Stensballe, udpeget af Dansk Selskab for Trombose og Hæmestase (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, Infektionsmedicinsk afdeling, Regionshospitalet Gødstrup

15. 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 eksplicitte kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbare samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimerne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål.
HFNO	(eng. high-flow nasal oxygen), modalitet til iltbehandling
IV	Intravenøs (medicin indsprøjtning direkte i en vene).

Hazard ratio (HR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
Heterogenitet	Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks ved I^2 , se nedenfor
I^2	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I^2 er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater
Incident	Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang
Intervention	Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende.
ITA	Intensiv afdeling
Klinisk relevant	Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne.
Mean Difference (MD)	Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper.
Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD).
NIV	Non-invasiv ventilation (respiratorbehandling via maske)
Outcome	Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen.
PaO ₂ /FiO ₂	Forholdet mellem partialtrykket af ilt i arterielt blod og fraktionen af ilt i indåndingsluften (et mål for sværhedsgraden af lungesygdom)
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PICO	De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
PIRO	PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
PO	Per oral (medicin indtages gennem munden)
Population	Målgruppen for anbefalingen.
Prospektivt kohortestudie	Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval
Prævalens	Andelen af en population med en bestemt tilstand
Randomiserede forsøg	Studier hvor forsøgsparticipanter fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes
RCT	(eng. randomised controlled trial), forkortelse for randomiseret forsøg
Relativ effekt	Se under Absolut effekt.
Relativ risiko (RR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval.
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Sensitivitet	Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Statistisk signifikant	Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimatet, hvilket vil sige, at det sande effektestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.
Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD)	Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelser i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Specificitet	Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfejl
TAU	(eng. treatment as usual), vanlig behandling

Referencer

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

18. pro.medicin.dk : Glukokortikoider. Opdateret: 26.08.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

19. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. : Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. : Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal Link](#)

21. Rochwerf 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, Rochwerf 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 : Fosterpårørelse. 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. : REGEN-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.