

# Retningslinje til behandling af voksne patienter med COVID-19

Version 17 (opdateres jævnligt)

## Indhold

Om denne udgivelse.....	2
Definitioner og målgruppe.....	3
Visitation, akut indlæggelse og håndtering af patient mistænkt for eller med påvist COVID-19.....	3
Udredning for COVID-19.....	3
Mikrobiologi.....	3
Påvisning af SARS-CoV-2.....	3
Bloddyrkning.....	3
Anden mikrobiologi.....	4
Billeddiagnostik.....	4
Generel behandling.....	4
Iltbehandling.....	4
Antibiotika.....	4
Tromboseprofylakse.....	5
Kriterier for tromboseprofylakse.....	5
Kontraindikationer.....	5
Dosering.....	5
Antiviral behandling.....	6
Monoklonale antistoffer (mAb) mod Spike protein.....	6
Kriterier for mAb behandling.....	6
Definitioner.....	6
Antistoftest og tolkning af svar forud for mAb.....	7
Dosering.....	7
Molnupiravir.....	8
Remdesivir.....	9
Kriterier for Remdesivir behandling.....	9
Remdesivir til højrisikopatienter med svær immunsuppression.....	9
Kontraindikationer.....	9
Dosering.....	9
Immunmodulerende behandling.....	10
Dexamethason.....	10
Kriterier for steroid behandling.....	10
Dosering.....	10
Behandling ved sygdomsprogression.....	10
Janus kinase hæmmer.....	11

Kriterier for JAK-hæmmer behandling .....	11
Kontraindikationer.....	11
Dosering.....	11
Interleukin-6 hæmmer .....	12
Kriterier for IL-6 hæmmer behandling .....	12
Kontraindikationer.....	12
Dosering.....	12
Afisolation og anmeldelse .....	13
Interessekonflikter.....	13
Referencer .....	14

## Om denne udgivelse

**Udgiver:** Dansk Selskab for Infektionsmedicin

**Arbejdsgruppe:** Michael Dalager-Pedersen, Marie Helleberg, Isik Somuncu Johansen, Merete Storgaard, Gitte Kronborg, Lothar Wiese

**Tovholdere:**

**Korrespondance:**

**Referenter:**

**Korrektur:**

**Første udkast:** 19.03.2020

**Diskuteret på Hindsgavl:**

**Korrigeret udkast:**

**Endelig guideline:** 23.03.2020

**Aktuel version:** 17 (19.12.2021)

**Guideline skal revideres senest:**

**Afgrænsning:** Denne vejledning er tiltænkt diagnostik og behandling af COVID-19. Denne retningslinje vil løbende blive opdateret, som ny evidens kommer frem. Der er ikke foretaget en gradering af evidensniveau.

### ÆNDRINGER I DENNE UDGAVE

Opdateret mAb flowchart og tekst om mAb iht. SARS-CoV-2 variant og symptomatisk sygdom før mAb-behandling (højrisiko undtaget).

Molnupiravir tekst.

## Definitioner og målgruppe

Denne retningslinje gælder voksne patienter, hvor der er mistanke om eller påvist Corona virus sygdom 2019 (COVID-19) forårsaget af Severe Adult Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2).

## Visitation, akut indlæggelse og håndtering af patient mistænkt for eller med påvist COVID-19

Foretages i henhold til Sundhedsstyrelsens "[Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet](#)" (i skrivende stund senest opdateret 30 november 2021) (1).

Værnemidler i forbindelse med prøvetagning:

- Prøvetagning fra øvre luftveje: Handsker, overtrækskittel, kirurgisk maske type 2 og øjenbeskyttelse.
- Prøvetagning fra nedre luftveje: Handsker, overtrækskittel, FFP2/FFP3 maske og øjenbeskyttelse.

Infektionshygiejniske retningslinjer findes på SSIs hjemmeside:

<https://covid19.ssi.dk/hygjejne>

Behandlingsniveau vurderes tidligt i indlæggelsesforløbet og journalføres for alle patienter med påvist COVID-19.

## Udredning for COVID-19

I forbindelse med udredning for COVID-19 overvejes anden sygdom som årsag til den kliniske præsentation.

### Mikrobiologi

#### Påvisning af SARS-CoV-2

Hos patienter med mistanke om COVID-19 udføres diagnostikken ved NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*, fx PCR eller isothermal amplifikationstest) undersøgelse for SARS-CoV-2 i relevant prøvemateriale.

**Prøvetagning ved SARS-CoV-2.** Relevant prøvemateriale er:

- Podning fra oro- eller nasopharynx
- Ekspektorat hos patienter med produktiv hoste
- Trakealsug
- Bronkeoalveolær lavage (BAL)

Det er centralt, at der opnås prøvemateriale fra området, hvor patienten har symptomer. Hos patienter med symptomer fra nedre luftveje tages dybt svælgsug, trakealsug eller BAL.

**Bemærk:** Ved negativ PCR for SARS-CoV-2 og stærk klinisk mistanke om COVID-19 (efter eksponering, klinisk billede, biokemi og billeddiagnostik) skal patienten forblive isoleret, og der gøres fornyet undersøgelse for COVID-19.

SARS-CoV-2 serologi anvendes ikke i den akutte COVID-19 diagnostik.

Positiv SARS-CoV-2 IgG rettet mod Spike protein er foreneligt med, at patienten er vaccineret eller har haft COVID-19. Negativ SARS-CoV-2 IgG udelukker ikke dette. Seropositivitet mod SARS-CoV-2 kan aktuelt ikke bruges til at afgøre om patienten er beskyttet mod reinfektion eller om patienten fortsat er smitsom.

### Bloddyrkning

## Anden mikrobiologi

**Øvrige mikrobiologiske undersøgelser efter den kliniske situation:** Ekspektorat til D+R, undersøgelse for atypisk pneumoni, influenza/RSV-test.

## Billeddiagnostik

Røntgen thorax er primære undersøgelse. CT thorax tages ikke rutinemæssigt. Røntgen thorax kan være normalt, men ses ofte med bilaterale perifere interstitielle infiltrater. CT scanning er tidligt ofte med bilaterale perifere mat-glas forandringer. Konsolidering ses typisk senere i forløbet.

## Generel behandling

### Iltbehandling

Gives i henhold til retningslinjer fra Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS, [www.lungemedicin.dk](http://www.lungemedicin.dk)).

Bør suppleres med lungefysioterapi.

### Antibiotika

Skal ikke gives rutinemæssigt til patienter med COVID-19, hvor tidlig co-infektion er sjælden (2). Ved begrundet mistanke om bakteriel infektion og behov for intravenøs behandling gives i.v. Piperacillin/Tazobactam 4g/0,5g x 4 dagligt (nedsat dosering ved GFR <40 ml/min) eller behandling i henhold til mikrobiologiske prøvesvar. Ved tegn til nosokomial infektion udredes og behandles i henhold til gældende standard, og for kritisk syge COVID-19 patienter overvejes invasiv aspergillose (3,4).

## Tromboseprofylakse

COVID-19 er associeret med risiko for immuntrombose, arteriel og især venøs tromboemboli (VTE). I Danmark er beskrevet risiko for VTE på 2-7% blandt patienter med indlæggelseskrævende COVID-19, højest blandt patienter behandlet på intensiv, hvilket stemmer overens med risikoestimer fra de fleste kliniske randomiserede studier om antikoagulationsbehandling (5-13). Hos ikke-indlagte patienter med COVID-19 er der ikke fundet gavn af antikoagulation (14,15). Hos indlagte patienter med COVID-19 er effekten af lavmolekylær heparin og direkte orale antikoagulation undersøgt i forskellige doser i ikke-blindede randomiserede studier, men der savnes placebo-kontrollerede studier. Hos indlagte med mild/moderat COVID-19 (ikke intensiv patienter) er set varierende tegn til gavnlig effekt af højere dosis tromboseprofylakse. ACTION og BIMECOP studierne fandt ikke gavnlig effekt af terapeutisk antikoagulation versus standard tromboseprofylakse (6,7). REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC er største studie på området og fandt færre dage med behov for organstøtte ved terapeutisk antikoagulation, men ingen effekt på død (8). To mindre studier fandt gavn af terapeutisk antikoagulation versus standard profylakse blandt patienter med moderat COVID-19 og høj risiko for trombose, bl.a. bedømt ved høj fibrin D-dimer. HEP-COVID fandt nedsat risiko for screeningsdiagnosticeret og symptomatisk tromboemboli, primært DVT, mens RAPID studiet fandt nedsat risiko for død (1,8% vs. 7,6%) (11,12). RECOVERY studiet fandt ingen effekt af acetylsalicylsyre på risiko for respiratorbehandling eller død blandt indlagte patienter (13). Hos patienter med COVID-19 indlagt på intensiv er der ikke fundet gavn af intermediær dosis eller terapeutisk antikoagulation versus standard tromboseprofylakse (6,9,10). Generaliserbarheden af ovennævnte studier påvirkes af mange ekskluderede patienter.

## Kriterier for tromboseprofylakse

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Indlæggelse med COVID-19 pneumoni

Patienter med COVID-19 indlagt af anden årsag håndteres iht. vanlige retningslinjer for tromboseprofylakse.

Tromboseprofylakse til gravide gives iht. retningslinje fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi ([www.dsog.dk/covid19](http://www.dsog.dk/covid19)).

## Kontraindikationer

Aktiv blødning, høj blødningsrisiko (IMPROVE-score kan vejlede), AK-behandling, medfødt eller erhvervet hæmostasedefekt, blodtryk >200/120 mmHg, septisk endokardit.

## Dosering

Subkutan Dalteparin 5.000 IE x 1 dgl eller Tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl eller Enoxaparin 40 mg x 1 dgl.

Terapeutisk antikoagulation kan overvejes til udvalgte patienter indlagt med moderat COVID-19 og høj fibrin D-dimer (> 4 x øvre normal).

Behandlingsvarighed 10-14 dage. Kan forlænges ved høj tromboserisiko. Seponeres senest ved udskrivelse.

Ved kontraindikation for farmakologisk tromboseprofylakse anbefales mekanisk profylakse med TED-støttestrømper eller intermitterende pneumatiske kompressionsstrømper.

# Antiviral behandling

## Monoklonale antistoffer (mAb) mod Spike protein

Randomiserede studier har vist, at tidlig behandling med monoklonale antistoffer (mAb) mod SARS-CoV-2 spike proteinet givet til ambulante patienter kan reducere den relative risiko for indlæggelse eller død med 70-85% med absolut risiko reduktion på 2-6% (16-21). *Number needed to treat* for at undgå indlæggelse/død er fundet i størrelsesordenen 16 til 20 (21,22). RECOVERY og TICO studierne, som inkluderede patienter indlagt med COVID-19, viste gavnlig effekt af behandling med mAb til patienter som var seronegative forud for behandlingen, mens der for seropositive patienter var tendens til dårligere outcome ved behandling med mAb. I RECOVERY studiet reducerede behandling med Casirivimab+Imdevimab den relative risiko for progression til respiratorbehandling eller død med ca. 20% blandt patienter, der var seronegative ved baseline (19). I TICO studiet fandt man blandt patienter uden neutraliserende antistoffer ved baseline, at rate ratioen for "sustained recovery" på dag 90 var 1,24 for Bamlanivimab versus placebo (95% konfidensinterval: 0,90-1,70) (20). Somersan-Karakaya et al. undersøgte effekten af Casirivimab+Imdevimab blandt indlagte med kort symptomvarighed og ingen eller lavdosis iltbehandling, og fandt cirka 40% reduktion i risiko for respiratorbehandling/død versus placebo blandt indlagte sero-negative og ingen gavnlig effekt blandt sero-positive (23).

mAb er blevet anvendt i forskellige doseringer i forskellige studier, og for Casirivimab+Imdevimab gælder, at man har set effekt af laveste dosering på *viral load* og kliniske endepunkter, og at effekten har været på niveau med højere dosering (18,24).

Casirivimab+Imdevimab og Sotrovimab har effekt ved Delta varianten, men foreløbige data tyder på, at kun Sotrovimab kan forventes at have effekt på Omikron varianten (25,26).

### Kriterier for mAb behandling

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve\*; **og**
- Alder  $\geq$  12 år; **og**
- *Asymptomatisk COVID-19* hos
  - Højrisikopatient uafhængigt af om patienten er vaccineret mod COVID-19
- *Mild/moderat COVID-19* hos
  - Risikopatient med symptomvarighed max 10 dage, der ikke har gennemført basis-vaccinationsforløb mod COVID-19; **eller**
  - Højrisikopatient uafhængigt af om patienten er vaccineret mod COVID-19
- *Alvorlig COVID-19* hos
  - Risikopatient med negativ antistoftest; **eller**
  - Højrisikopatienter uanset vaccinationsstatus.

Behandlingen skal gives *så tidligt som muligt* efter positiv test.

Patienter, der er *kritisk syge* af COVID-19 skal *ikke* behandles med mAb.

Monoklonale antistoffer kan overvejes som præekspositionsprofylakse (PREP) til højrisikopatienter med negativ serologi efter vaccination (27), og som postekspositionsprofylakse (PEP) til højrisikopatienter ved hospitalsudbrud (24).

PREP og PEP bør undlades i perioder med begrænset mAb forsyning. I perioder med begrænset mAb anbefaler DSI, at man prioriterer behandling af ikke-indlagte uvaccinerede gravide, ikke-indlagte højrisiko patienter og indlagte patienter.

### Definitioner

*Mild/moderat COVID-19*: Symptomatisk COVID-19 med perifer iltmætning (SpO<sub>2</sub>) >94% (eller for patienter med kronisk lungesygdom: habituel iltmætning) uden behov for ilttilskud eller anden understøttende behandling for COVID-19. Uafhængigt af om behov for indlæggelse.

*Alvorlig COVID-19*: Perifer iltmætning (SpO<sub>2</sub>)  $\leq$  94% uden ilttilskud; eller behov for tilskud af ilt på min. 1 l/min, hvor hypoxien skønnes helt eller delvist forklaret af COVID-19; eller anden understøttende behandling grundet COVID-19.

**Kritisk COVID-19:** Behov for High Flow (>30L/min), NIV, respirator, ECMO, vasopressor.

**Risikopatient:**

- Alder > 65 år
- Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Diabetes mellitus
- Kronisk hjertesygdom
- Kronisk lungesygdom
- Kronisk nyresygdom
- Kronisk leversygdom
- Immunsuppression
- Graviditet (2. og 3. trimester)

**Højrisikopatient (Svær immunsuppression):**

- Hæmatologisk malignitet med 1 af 3:
  - 1. B-celle defekt (Myelomatose/CLL/lymfom m.fl.)
  - 2. Nylig behandling med højdosis kemoterapi
  - 3. Knoglemarvstransplantation indenfor 2 år eller i behandling for *graft-versus-host disease*
- Behandling med B-celle depleterende terapi indenfor 12 mdr. (Rituximab m.fl.)
- Solid organ transplantation

## Antistof test og tolkning af svar forud for mAb

Der skal benyttes et valideret antistof *assay*, der detekterer IgG mod Spike protein (/Receptor Bindende Domæne), og har *Emergency Use Authorisation* fra *European Medicines Agency* eller det amerikanske *Federal Drug Agency* (28). Forskellige antistof assays har forskellige *targets*, grænseværdier for positiv/negativt svar og forskellig specificitet og sensitivitet. Tolkning af titer må derfor baseres på lokal instruks.

## Dosering

Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg intravenøst, engangsordination.

Til patienter med mild/moderat COVID-19 kan det gives subkutant, som 4 x 2,5 ml injektioner, hvis intravenøs behandling ikke er mulig eller vil forårsage forsinkelse af behandlingen.

Casirivimab+Imdevimab foretrækkes til risikopatienter inficeret med Delta varianten.

Sotrovimab 500 mg intravenøst, engangsordination.

Sotrovimab foretrækkes ved højrisikopatient og til patienter inficeret med Omikron varianten.

Det anbefales, at der går 12 uger fra overstået behandling med monoklonale antistoffer til eventuel COVID-19 vaccination. Dette er baseret på et skøn. Der foreligger ingen egentlig evidens for, hvor lang tid mAb kan påvirke en eventuel vaccination (29).

Lægens ansvar ved brug af lægemidler på udleveringstilladelse:

Ved anvendelse af et lægemiddel på udleveringstilladelse har den ordinerende læge en skærpet informationspligt over for patienten og skal hurtigst muligt indberette alle observerede, formodede bivirkninger, til Sundhedsstyrelsen, – også udover de 2 år der er normalt gældende for lægemidler med markedsføringstilladelse. Dette kan gøres på [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## Molnupiravir

Molnupiravir (Lagevrio) inducerer mutagenese på RNA polymerase niveau og hæmmer derved SARS-CoV-2 reproduktion (30). Effekten af molnupiravir er undersøgt i randomiserede forsøg på ambulante og indlagte patienter med COVID-19 i MOVE-OUT og MOVE-IN studierne.

MOVE-OUT inkluderede uvaccinerede ambulante patienter med risikofaktorer for indlæggelse med COVID-19 (31). Patienter behandlet med molnupiravir havde non-signifikant 31% relativ risiko reduktion for indlæggelse eller død til dag 29 (hazard rate ratio 0,69, 95% konfidensinterval; 0,48-1,01) og signifikant 3% absolut risiko reduktion (48/709 sv.t. 6,8% versus 68/699 sv.t. 9,7%, 95% konfidensinterval; 0,1-5,9%). I studiet så man 1 dødsfald blandt molnupiravir-behandlede og 9 i placebogruppen. Subgruppe analyser viste ingen gavnlig effekt blandt patienter med tegn til tidligere COVID-19 sygdom (positiv nucleocapsid serologi) eller patienter inficeret med Delta-varianten. Det vurderes, at Molnupiravir vil have en begrænset effekt i den danske population (32).

MOVE-IN studiet så ingen gavnlig effekt af molnupiravir.

Sundhedsstyrelsen har udgivet retningslinje om tidlig behandling med molnupiravir til ikke-indlagte patienter med COVID-19:

<https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Fagligt-notat-vedr-behandling-af-covid-19-med-orale-antiviralia>



## Remdesivir

Remdesivir (Veklury® - GS-5734) hæmmer den virale RNA-afhængige RNA polymerase.

Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 (ACTT-1) viste, at Remdesivir forkorter tiden til klinisk bedring ved COVID-19 (33). For personer med COVID-19 pneumoni og behov for ilt-behandling, men uden behov for invasiv mekanisk ventilation, var der desuden en nedsat risiko for død inden for 14 dage af behandlingsstart (hazard ratio 0,28 - 95% konfidensinterval: 0,12-0,66). Der er ikke fundet effekt af remdesivir når det opstartes til patienter der allerede er i respirator/ECMO. DisCoVeRy studiet og WHO's SOLIDARITY studie, hvor en stor del af patienterne var sent i sygdomsforløbet ved randomisering viste ingen effekt af remdesivir på risiko for død (34,35). Der er ikke større studier, som belyser den optimale behandlingstid i den patientgruppe, som er vist at have effekt af behandlingen i ACTT-1 studiet (36,37). PINETREE studiet viste, at remdesivir givet til risikopatienter med tidlig COVID (symptomvarighed  $\leq 7$  dage) reducerer risiko for indlæggelse (0,7% vs 5,3%; hazard ratio 0,13 - 95% konfidensinterval: 0,03-0,59) (38).

Kan gives på indikationen COVID-19 hos indlagt patient.

### Kriterier for Remdesivir behandling

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Symptomvarighed  $\leq 10$  dage; **og**
- Alder  $\geq 12$  år

Remdesivir kan opstartes før iltbehov og radiologisk verificeret pneumoni iht. behandlingsskema.

Remdesivir bør *ikke* rutinemæssigt opstartes til patienter på intensiv afdeling, der er i respirator/ECMO. Hvis remdesivir er opstartet inden overflytning til intensiv, så bør behandlingen fortsætte kuren ud med seponering ved tegn på bivirkninger (fx stigende kreatinin eller ALAT).

### Remdesivir til højrisikopatienter med svær immunsuppression

Der er få data om effekt af remdesivir behandling specifikt til gruppen af patienter med svær immunsuppression. Anbefalingen i denne retningslinje bygger derfor primært på ekspertvurdering.

Højrisikopatienter bør opstarte monoklonale antistoffer og remdesivir ved indlæggelse for COVID-19 uanset symptomvarighed. Remdesivir kur på 5 dage kan forlænges til 10 dage ved fortsat feber eller gentages ved tegn til recidiv.

### Kontraindikationer

- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR)  $< 30$  ml/minut eller dialyse/hæmofiltration
- Plasma alanin aminotransferase (ALAT)  $> 5$  x øvre normal
- Overfølsomhed overfor remdesivir
- Multiorgansvigt
- Brug af  $> 1$  pressorstof for septisk shock
- Graviditet og amning er relative kontraindikationer. Grundet begrænsede data bør anvendelse kun ske, hvis fordelene opvejer risici (39).

Se i øvrigt EMAs vejledning (39).

### Dosering

Første døgn intravenøs Remdesivir 200 mg. Herefter 100 mg dagligt i til samlet behandlingsvarighed 3 dage hvis symptomvarighed under 7 dage – ellers samlet behandlingsvarighed 5 dage.

Pauseres ved eGFR  $< 30$  ml/min, dialyse eller ALAT  $> 5$  x øvre normalgrænse.

Seponeres ved udskrivelse inden dag 5.

# Immunmodulerende behandling

## Dexamethason

Resultater fra flere randomiserede studier har vist, at behandling af COVID-19 infektion med steroid reducerer dødeligheden for patienter med behov for ilttilskud (40). Der er ikke fundet gavnlige effekt hos patienter uden behov for supplerende ilt (40,41).

Gives på indikationen bekræftet COVID-19 pneumoni med hypoksi.

### Kriterier for steroid behandling

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Perifer iltmætning (SpO<sub>2</sub>) ≤ 94% uden ilttilskud\*; **eller**
- Behov for tilskud af ilt\* plus lungeinfiltrat ved røntgen af thorax eller CT af thorax\*\*; **eller**
- Behov for mekanisk ventilation eller ekstracorporal membran oxygenation (ECMO)

\*) Estimer patientens habituelle iltmætning, hvor f.eks. kronisk lungesygdom og overvægt kan betinge habituel iltmætning < 94%. Hvis ilttilskud på 1-2 liter/min *ikke* skønnes nødvendigt for at opnå habituel iltmætning, så bortfalder indikationen for Dexamethason. Iltmætning ≤ 94% bekræftes ved blodgasanalyse af arterielt blod.

\*\*) Følsomheden af konventionel røntgen af thorax er lav ved diskrete lungeforandringer i den tidlige fase af infektion. Ved hypoksi og mistanke om pneumoni er det rimeligt at påbegynde Dexamethason, og bekræfte tilstedeværelsen af infiltrat efter 1 døgn ved enten røntgen eller CT af thorax.

## Dosering

Ved oral dosering: tablet Dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage. Seponeres ved udskrivelse.

Ved intravenøs dosering: Dexavit 8 mg dagligt i op til 10 dage. Seponeres ved udskrivelse.

Bemærk: 2 mL (8 mg) Dexavit svarer til 6,6 mg Dexamethason. RECOVERY studiet fandt effekt af 6 mg Dexamethason, hvilket svarer til 1,8 mL Dexavit. Den lidt højere 2 mL (8 mg) Dexavit dosis anbefales her af pragmatiske årsager.

Gravide: Dexamethason krydser placenta. Gravide kan i stedet behandles med tabl. Prednisolon 40 mg dagligt, eller i.v. Hydrocortison 50 mg x 3 eller i.v. Hydrocortison 100 mg x 2 dagligt (40).

Plasma glukose og HbA1c bestemmes hos alle indlagte med COVID-19, og plasma glukose monitoreres under dexamethason behandling.

Tabl. Calcium med D-vitamin 400 mg/19 µg 1 x 2 dagligt gives så længe patienten er i steroidbehandling eller immobiliseret.

## Behandling ved sygdomsprogression

Til patienter der opstarter steroidbehandling mod COVID-19, og kort derefter oplever hastig sygdomsprogression, kan overvejes at tilbyde yderligere immunmodulerende behandling med Janus kinase (JAK) hæmmer **eller** interleukin-6 (IL-6) hæmmer. Der er ikke tilstrækkelig evidens til at fremhæve den ene behandling fremfor den anden.

COVID-STEROID 2 studiet inkluderede patienter med COVID-19 og svær hypoksi randomiseret til dexamethason 12 mg versus 6 mg (42). Der var ikke statistisk signifikant effekt på primære endepunkt dage uden organstøtte (22,0 versus 22,5) eller sekundære endepunkt 28-dages mortalitet (27,1% versus 32,3%, justeret relativ risiko 0,86, 99% konfidensinterval 0,68-1,08). Man kan som alternativ til JAK eller IL-6 hæmmer behandling overveje at øge dexamethason dosis til 12 mg daglig.

## Janus kinase hæmmer

Janus kinase (JAK) hæmmere, baricitinib og tofacitinib, påvirker en række intracellulære signalveje og hæmmer produktion af flere cytokiner, bl.a interleukin-6.

ACTT-2 studiet viste, at baricitinib med remdesivir forkortede tid til klinisk bedring versus standardbehandling (rate ratio for bedring 1,16, 95% konfidensinterval: 1,01-1,32) (43). Under ACTT-2 var steroid ikke en del af standardbehandling, men efterfølgende er publiceret to dobbelt-blindede randomiserede studier på middelsvær COVID-19, hvor flertallet også fik steroid. STOP-COVID studiet fandt effekt af tofacitinib versus placebo på det primære kompositte endepunkt død eller respirationssvigt (risiko ratio 0,63, 95% konfidensinterval: 0,41-0,97) samt non-signifikant lavere død ved tofacitinib (2,8% versus 5,5%) (44). COV-BARRIER studiet viste ingen sikker effekt af baricitinib versus placebo på sygdomsprogression (27,8% versus 30,5% ved placebo), men derimod statistisk signifikant reduktion i død til dag 28 (8% versus 13%, hazard ratio 0,57, 95% konfidensinterval: 0,41-0,78), fortsat reduktion i død til dag 60, og ingen forskel i alvorlige bivirkninger inklusiv superinfektion eller venøs tromboemboli (45).

## Kriterier for JAK-hæmmer behandling

Behandling med JAK-hæmmer kan overvejes til COVID-19 patienter, der opfylder alle nedenstående kriterier:

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Alder  $\geq$  18 år; **og**
- Immunkompetent; **og**
- I tromboseprofylakse med lavmolekylær heparin; **og**
- I behandling med steroid for COVID-19; **og**
- Behov for ilttilskud  $\geq$ 10 l/min for at opretholde SAT  $\geq$  92%; **og**
- CRP > 75 mg/L; **og**
- Hastig stigning i iltkrav drevet af COVID-19 indenfor 48 timer efter start af steroid (lungeemboli, eksacerbation af kronisk lungesygdom og co-infektion udelukket eller usandsynligt)

JAK-hæmmer kan tilbydes patienter i High Flow / NIV behandling, men behandlingsopstart tilbydes ikke til patienter i respiratorbehandling eller ECMO. JAK-hæmmer behandling opstartet på sengeafsnit kan fortsætte ved overflytning til intensiv.

## Kontraindikationer

Relative: Immundefekt, co-infektion, divertikulose, leversygdom, neutropeni ( $<1 \cdot 10^9/L$ ), lymfocytopeni ( $<0,2 \cdot 10^9/L$ ), anæmi (hæmoglobin  $<5$  mmol/L). Tidligere venøs tromboemboli.

Absolutte: Graviditet og amning. Stærkt nedsat leverfunktion.

## Dosering

Tablet Baricitinib 4 mg dagligt (2 mg dagligt ved eGFR 30 til  $<60$  mL/min; 1 mg dagligt ved eGFR 15 til  $<30$ ; anvendes ikke ved eGFR $<15$ ).

Tabletterne kan knuses, og gives i ernæringssonde.

Behandlingsvarighed: Op til 14 dage. Seponeres ved udskrivelse.

## Interleukin-6 hæmmer

Randomiserede studier af Interleukin-6 (IL-6) antagonist Tocilizumab til behandling af COVID-19 har ikke vist helt entydige resultater. Nogle RCT'er, herunder COVACTA viste ingen forskel i mortalitet dag 28, men flere af studierne har vist gavnlige effekt i form af reduceret risiko for progression til behov for intensiv terapi eller død (46–50). De pragmatiske platformstudier: REMAP-CAP og RECOVERY inkluderede hhv. patienter der nyligt havde udviklet behov for intensiv terapi, og patienter med hyperinflammation og klinisk forværring trods behandling med steroid. Studierne fandt lavere mortalitet ved behandling med IL-6 antagonist (REMAP-CAP, mortalitet under indlæggelse: 27% vs. 36%; RECOVERY, 28-dages mortalitet: 31% vs. 35%) (51,52). I RECOVERY studiet opfyldte >80% af de patienter som indgik i platformstudiet ikke kriterierne for randomisering til +/- Tocilizumab, og 17% af patienterne randomiseret til Tocilizumab modtog ikke interventionen, hvorfor selektionen af patienter i studiet ikke er helt velbeskrevet. WHO's REACT meta-analyse viste statistisk signifikant reduktion i mortalitet dag 28 (odds ratio 0,83) ved Tocilizumab behandling (53).

## Kriterier for IL-6 hæmmer behandling

Behandling med Tocilizumab kan overvejes til COVID-19 patienter, der opfylder alle nedenstående kriterier:

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Alder  $\geq 18$  år; **og**
- Immunkompetent; **og**
- I behandling med steroid for COVID-19; **og**
- Behov for ilttilskud  $\geq 10$  l/min for at opretholde SAT  $\geq 92\%$ ; **og**
- CRP  $> 75$  mg/L; **og**
- Hastig stigning i iltkrav drevet af COVID-19 indenfor 48 timer efter start af steroid (lungeemboli, eksacerbation af kronisk lungesygdom og co-infektion udelukket eller usandsynligt); **eller**
- Start på intensiv terapi (mekanisk ventilation eller highflow  $> \text{FiO}_2$  40% og flow  $> 30$  l/min eller behov for vasopressor) indenfor 24 timer efter indlæggelse på hospital

Patienter som behandles med intensiv terapi skal opstarte Tocilizumab senest 1 døgn efter start på intensiv terapi.

## Kontraindikationer

Relative kontraindikationer: Immundefekt, co-infektion, divertikulose, leversygdom eller ALAT/ASAT  $> 1,5$  x øvre normalgrænse. Graviditet og amning, men tocilizumab kan anvendes, hvis fordelene skønnes at opveje risici.

Absolutte kontraindikationer: Divertikulitis, ALAT/ASAT  $> 5$  x øvre normalgrænse, trombocytal  $< 50 \times 10^9/\text{L}$  eller neutrofilal  $< 2 \times 10^9/\text{L}$ .

## Dosering

8 mg/kg legemsvægt i.v. (max. 800 mg) som engangsordination over 60 minutter.

Dosis kan gentages en gang efter 12-24 timer ved manglende bedring efter aftale med behandlingsansvarlig infektionsmediciner.

Tocilizumab maskerer super-infektioner (manglende feber, manglende CRP-stigning) og øger risikoen for invasiv aspergillose blandt kritisk syge patienter. For patienter behandlet med Tocilizumab bør man overveje

- Hyppig screening/have lav tærskel for mikrobiologisk diagnostik
- Screening for invasiv aspergillose blandt kritisk syge patienter
- Brug af procalcitonin i stedet for CRP
- Lav tærskel for bred antibiotisk behandling

Patienter behandlet med IL-6 antagonist bør tilbydes klinisk kontrol samt kontrol af hæmatologi og levertal 2 og 4 uger efter behandlingen.

## Afisolation og anmeldelse

Angående håndtering på sygehus og isolation henvises til:

- 1) Sundhedsstyrelsens ”Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet” samt SSIs infektionshygiejniske retningslinjer: [Infektionshygiejne og covid-19 \(ssi.dk\)](https://www.ssi.dk/infektionshygiejne-og-covid-19)
- 2) [Algoritme for ophør af isolation af voksne patienter med COVID-19](#) (Rigshospitalet)

Det laboratorium, der konstaterer SARS-CoV-2 i prøvemateriale fra patienter, skal anmelde resultatet af prøven til Statens Serum Institut, se <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2020/198>.

## Interessekonflikter

Ingen.

## Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet [Internet]. Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet. [henvist 11. maj 2021]. Tilgængelig hos: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/retningslinjer-for-haandtering-af-covid-19>
2. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, m.fl. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;0(0). Tilgængelig hos: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20304237>
3. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, m.fl. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. juni 2021;21(6):e149–62.
4. Helleberg M, Steensen M, Arendrup MC. Invasive aspergillosis in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. januar 2021;27(1):147–8.
5. Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T, Winther R, Hellfritsch M, Larsen TB, m.fl. Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 5. januar 2021;ciab003.
6. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, m.fl. 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*. juni 2021;397(10291):2253–63.
7. Marcos M, Carmona-Torre F, Vidal Laso R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, m.fl. Therapeutic vs. prophylactic bempiparin in hospitalized patients with non-severe COVID-19 (BEMICOP): an open-label, multicenter, randomized trial. *Thromb Haemost*. 12. oktober 2021;a-1667-7534.
8. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26. august 2021;385(9):790–802.
9. INSPIRATION Investigators, Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, m.fl. 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*. 27. april 2021;325(16):1620.
10. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26. august 2021;385(9):777–89.
11. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, m.fl. 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*. 14. oktober 2021;n2400.
12. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, m.fl. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 7. oktober 2021 [henvist 28. november 2021]; Tilgængelig hos: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004>
13. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, m.fl. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. november 2021;S0140673621018250.

14. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, Bassyouni M, David CV, Gonzalez E, m.fl. Randomized Study of Rivaroxaban vs Placebo on Disease Progression and Symptoms Resolution in High-Risk Adults With Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 15. september 2021;ciab813.
15. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, m.fl. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2. november 2021;326(17):1703.
16. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, m.fl. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 14. juli 2021;NEJMoa2102685.
17. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, m.fl. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. januar 2021;384(3):238–51.
18. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, m.fl. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 29. september 2021;NEJMoa2108163.
19. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, m.fl. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 jun [henvist 11. august 2021]. Tilgængelig hos: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.15.21258542>
20. ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, m.fl. Clinical and Virological Response to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 jul [henvist 3. september 2021]. Tilgængelig hos: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.19.21260559>
21. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, m.fl. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 27. oktober 2021;NEJMoa2107934.
22. Pogue JM, Luring AS, Gandhi TN, Marshall VD, Eschenauer GA, Nagel JL, m.fl. Monoclonal Antibodies for Early Treatment of COVID-19 in a World of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants. *Open Forum Infect Dis*. 1. juli 2021;8(7):ofab268.
23. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, m.fl. REGEN-COV<sup>®</sup> for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 nov [henvist 26. november 2021]. Tilgængelig hos: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.11.05.21265656>
24. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, m.fl. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 23. september 2021;385(13):1184–95.
25. Cameroni E, Saliba C, Bowen JE, Rosen LE, Culap K, Pinto D, m.fl. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift [Internet]. *Immunology*; 2021 dec [henvist 19. december 2021]. Tilgængelig hos: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.12.472269>
26. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, m.fl. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2 [Internet]. *Immunology*; 2021 mar [henvist 19. december 2021]. Tilgængelig hos: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.09.434607>
27. AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19 [Internet]. [henvist 4. december 2021]. Tilgængelig hos: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html>

28. Health C for D and R. In Vitro Diagnostics EUAs - Serology and Other Adaptive Immune Response Tests for SARS-CoV-2. FDA [Internet]. 15. september 2021 [henvist 16. september 2021]; Tilgængelig hos: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-serology-and-other-adaptive-immune-response-tests-sars-cov-2>
29. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines | CDC [Internet]. 2021 [henvist 14. oktober 2021]. Tilgængelig hos: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
30. Strizki J, Grobler J, Zhang Y, Du J, Zhao S, Levitan D, m.fl. 511. Treatment with Molnupiravir in the MOVE-In and MOVE-Out Clinical Trials Results in an Increase in Transition Mutations Across the SARS-CoV-2 Genome. *Open Forum Infect Dis.* december 2021;8(Supplement\_1):S357–8.
31. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, m.fl. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 16. december 2021;NEJMoa2116044.
32. Læger kritiserer dansk millionsatsning på ny antiviral medicin mod COVID-19 [Internet]. Ugeskriftet.dk. [henvist 22. december 2021]. Tilgængelig hos: <https://ugeskriftet.dk/nyhed/laeger-kritiserer-dansk-millionsatsning-paa-ny-antiviral-medicin-mod-covid-19>
33. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, m.fl. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 5. november 2020;383(19):1813–26.
34. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, m.fl. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 11. februar 2021;384(6):497–511.
35. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, m.fl. 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 Infect Dis.* september 2021;S1473309921004850.
36. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, m.fl. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 5. november 2020;383(19):1827–37.
37. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, m.fl. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 15. september 2020;324(11):1048–57.
38. Hill J. Remdesivir for the treatment of high-risk non-hospitalized individuals with COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *IDWeek 2021.* Abstract LB1. I.
39. European Medicines Agency (EMA). Veklury [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [henvist 11. maj 2021]. Tilgængelig hos: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
40. World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. [Internet]. [henvist 11. maj 2021]. Tilgængelig hos: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
41. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, m.fl. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25. februar 2021;384(8):693–704.
42. Munch MW, Myatra SN, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR, m.fl. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxia: an international, randomized, blinded trial [Internet]. *Intensive Care and Critical Care Medicine;* 2021 jul [henvist 11. august 2021]. Tilgængelig hos: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.22.21260755>



43. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, m.fl. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* december 2020;NEJMoa2031994.
44. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, m.fl. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 16. juni 2021;NEJMoa2101643.
45. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, m.fl. 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 Respir Med.* september 2021;S2213260021003313.
46. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, m.fl. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 10. december 2020;383(24):2333–44.
47. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, m.fl. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1. januar 2021;181(1):24–31.
48. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, m.fl. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 20. januar 2021;372:n84.
49. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, m.fl. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 7. januar 2021;384(1):20–30.
50. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, m.fl. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 22. april 2021;384(16):1503–16.
51. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, m.fl. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 22. april 2021;384(16):1491–502.
52. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 1. maj 2021;397(10285):1637–45.
53. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Domingo P, Mur I, Mateo GM, Gutierrez M del M, Pomar V, m.fl. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA [Internet].* 6. juli 2021 [henvist 8. juli 2021]; Tilgængelig hos: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781880>