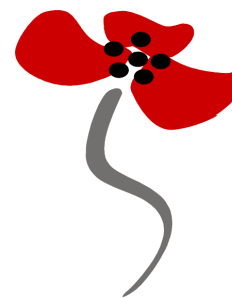


Oversigt over hørings svar og peer review

Nationale kliniske anbefalinger for brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19

1. Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
2. Medicinrådet
3. AMGROS
4. Danske Regioner
5. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
6. Peer review af Lars Skov

Til SST NKR Sekretariat
NKRsekretariat@sst.dk



D A S A I M

Dansk Selskab
for Anæstesiologi
og Intensiv Medicin

Høringssvar: Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19

Tak for muligheden for at afgive høringssvar vedr. Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19.

Anbefalinger i denne nationale kliniske anbefaling er udarbejdet på baggrund af evidensgrundlaget fra 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, og anbefalinger i retningslinjen opdateres løbende i takt med, at der kommer ny viden på området.

De australske guidelines er ændret siden den "Den nationale kliniske anbefaling" har indhentet deres oplysninger. Der anbefales nu imod terapeutisk antikoagulation til kritisk COVID. "Conditional recommendation against (*orange*) **Do not routinely offer therapeutic anticoagulant dosing in adults with moderate, severe or critical COVID-19.** There is no additional indication for therapeutic dosing for anticoagulants in adults with severe or critical COVID-19 beyond current standard best practice."

Derudover ser vi en udfordring i, at der ikke gælder samme retningslinje for svær og kritisk COVID ift. thromboprophylakse. Når evidensen er så sparsom er det hensigtsmæssigt at vægte en ensartet behandling.

På vegne af DASAIM

Christoffer Sølling, konstitueret cheflæge
Formand for udvalget for intensiv medicin

Til Sundhedsstyrelsen,
att. Jutta Møller Jensen

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

Med venlig hilsen,

Medicinerådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicineradet@medicineradet.dk

www.medicineradet.dk



Medicinerådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinerådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I

[Medicinerådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinerådets behandling af

personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Vedrørende: Nationale kliniske anbefalinger om brug af tromboseprofylakse til forebyggelse og behandling af covid-19 i høring

Materialet har været rundsendt til kommentering hos Sygehusapotekerne i Danmark og i Amgros.

Der er ingen bemærkninger.

Med venlig hilsen

Marianne Brøndum Petersen
Seniorspecialist - Ledelsessekretariatet

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
DK - 2100 København Ø
Tlf. direkte: +4588713067
Mobil: +4524286711
E-mail: mbj@amgros.dk
www.amgros.dk



Til SST NKR Sekretariatet

DANSKE
REGIONER



Dato 12. december 2022

EMN-2017-02007

Annamaria Marrero Zwinge

Høringssvar vedr. National Klinisk Anbefaling

Danske Regioner har den 21. november 2022 modtaget national klinisk anbefaling (NKA) for brug af lægemidler (Tromboseprofylakse) til forebyggelse og behandling af covid-19, i høring.

Danske Regioner takker for muligheden for at afgive bemærkninger til retningslinjen som har været i høring i regionerne. Region Sjælland har indsendt bemærkning. Region Midtjylland vil besvare høringen via de lægefaglige selskaber.

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

Generelle faglige kommentarer

COVID er desværre fortsat en stor udfordring ved hæmatologisk (og onkologisk) sygdom, hvor der gives aktiv behandling. Aktiv behandling medfører ofte trombocytopeni.

Derfor foreslås det, at man indskriver retningslinjer for dosisreduktion af tromboseprofylakse under trombocytopeni, da problematikken synes relevant.

Dansk Selskab for trombose og hæmostase har disse retningslinjer, som synes relevante ifm. terapeutisk LMWH: https://dsth.dk/pdf/CAT_2020.pdf

På side 42 i ovenstående link angives følgende:

PROFYLAKSE

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

| Trombocytal | Forslag til håndtering |
|---------------------------|---|
| < 50 x 10 ⁹ /l | Pausér profylaktisk LMH indtil trombocytal > 50 mia/l. Ved høj VTE-risiko kan vælges at fortsætte LMH i profylaksedosis så længe trombocytal > 30 mia/l. |

Med venlig hilsen

Nina Rud Rasmussen

Konsulent

Center for Sundheds- og Socialpolitik



DSOG

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Humblebæk d. 13. december 2022

Høringssvar vedr. National Klinisk Anbefaling "Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af covid-19".

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi takker for muligheden for at afgive høringssvar til rapporten, og har nedenstående bemærkninger. Bemærkningerne følger en kronologisk rækkefølge i forhold til høringsudkastet. Som udgangspunkt er der kommenteret på de overordnede anbefalinger, men kommentarerne går igen ved de uddybende afsnit for de pågældende ptt-grupper senere i dokumentet.

- Side 18 (samt i øvrigt ved indledning af alle afsnit fra side 19 - 25): Det foreslås at indledningen "Remark" erstattes med et dansk ord i en i øvrigt dansksproget rapport, evt kan ordet erstattes med "Bemærkning", "Kommentar" eller "Sammenfatning".
- Side 18 og i øvrigt igennem hele dokumentet under afsnit om ptt egnede til tromboseprofylakse, hvor der angives en øget risiko ved "Forventet immobilisering > 7 dage", hvilket skønnes ret højt sat. I stedet foreslås, at der angives øget risiko ved "Immobilisering > 3 dage", da det ikke er forventningen om immobilisering, men den reelle tidslængde af immobiliseringen, der må antages at øge VTE risikoen.
- Side 20 og 22, hvor der ved sidste bulletpoint under kontraindikation for LMH er en slåfejl, så der står erhvervede hæmostasedefekter.
- Side 20, hvor man kan overveje at sætte afsnittet fra side 18 ind til sidst, så man også for den gravide population angiver, hvilke ptt der er egnede til tromboseprofylakse (høj risiko for tromboembolisk sygdom, tidl. VTE etc, dog uden at tage alder over 60 år med som risikofaktor, da graviditeter i den aldersgruppe (heldigvis) er noget sjældent på vores breddegrader).
- Side 20 til side 22 ang. Tromboseprofylakse til gravide/ammende med Covid-19, hvor det angives, at anbefalingen gælder personer fra 16 år. En aldersgrænse for graviditet og alvorlig Covid-19 giver ikke umiddelbart mening. Hvis en 14- eller 15-årig er gravid og har svær covid infektion, vil hun qua graviditeten have samme VTE-risiko som eks. en 20-årig, og derfor samme indikation for evt. LMH profylakse. En aldersgrænse bør derfor udelades under afsnittene for graviditet og amning.
- Side 20 til side 23: Linje 6, hvor "i henholdt til" skrives uden t.



DSOG

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

- Side 22 + 23, hvor LMH anbefales doseret i henhold til den ammendes prægravide kropsvægt. Men for en pt der *har* født doseres LMH efter aktuelle vægt, dvs ikke den prægravide vægt. Det er kun under selve graviditeten man doserer LMH i henhold til prægravide vægt. De angivne dosisforslag er i øvrigt korrekt angivet.
- Side 24: Hvor det forslås en definition af VTE risikofaktoren "adipositas", dvs en angivelse med en BMI-grænse. Svær overvægt kunne derudover også tilføjes som risikofaktor for de øvrige ptt-grupper i rapporten.
- Referencelisten side 372-378, hvor en del referencer mangler detaljer for at kunne fremsøge den pågældende artikel/rapport. Reference nr. 117 og 118 antages at være den samme, og bør tilføjes et par detaljer.
- Ang. referencer bør DSOGs og/eller DSTHs (Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase) vejledninger om tromboseprofylakse til gravide anføres under referencerne, da de danner baggrund for anbefalingerne for VTE profylakse og behandling inkl. LMH dosering til gravide og ammende:
 - i. DSOG guideline. Venøse tromboemboliske lidelser – profylakse, udredning og behandling: Microsoft Word - Venøs tromboemboliske lidelser ver 5.0 Sandbjerg 2016.doc (squarespace.com)
 - ii. DSTH rapport Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling (2014): 03_GRAVID.pdf (dsth.dk)

På DSOGs vegne

Med venlig hilsen

Anita Sylvest
Overlæge, PhD
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling
Herlev Hospital
Telefon: 3868 9645
E-mail: anita.sylvest.andersen@regionh.dk

Til rette vedkommende

Vedrørende national klinisk anbefaling om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19

Sagsnummer 05-0000-115

Tak for fremsendte materiale.

I forhold til de rejste spørgsmål har jeg følgende kommentarer:

Spørgsmål 1:

” Om de fokuserede spørgsmål er dækkende for den kliniske problemstilling formuleret i kommissoriet:

Vurderingen skal omfatte de forskellige elementer i PICO spørgsmålene. ”

Patient population:

Dækkende. Som også anført i tidligere besvarelser adskiller patientpopulationerne i studierne sig generelt fra den danske patientpopulation ved at sidstnævnte nu er gennemvaccineret og desuden har en høj grad af naturlig immunisering. Desuden er de nuværende cirkulerende varianter væsentligt anderledes ift. sygdomsfremkaldende evne end de som cirkulerede på studiernes udførselstidspunkt. Det kan meget vel have betydning på risikoen for tromboemboliske komplikationer hos alvorligt syge og hos kritisk syge. Dette vil for mig at se have negativ betydning for vores tiltro til overførbareheden af de fundne absolutte estimater af gavnlige effekter i det aktuelle dokument. Derimod må det formodes i mindre grad at påvirke skadeeffekten af interventionen.

Disse forhold bør som også tidligere anført angives som generelt forbehold ved læsningen af de samlede anbefalinger da det er gældende for COVID generelt

Intervention:

Relevant. Eventuelt også supplerende lavdosis standardprofylakse vs. placebo.

Kontrol gruppe:

Relevant, se ovenfor ift. standard lavdosis (vs. placebo)

Outcomes:

De valgte outcomes er relevante til at belyse de kliniske problemstillinger

Spørgsmål 2

Om den systematiske litteratursøgning er dækkende for de fokuserede spørgsmål.

Ja

Spørgsmål 3

” Om udvalgt litteratur er relevant og udtømmende - Om de statistiske metoder til at opsummere evidens per outcome er egnet.”

Den udvalgte litteratur er relevant og udtømmende –. De anvendte statistiske metoder vurderes egnede til formålet med ovennævnte forbehold for fortolkning af absolutte risikomål

Spørgsmål 3

” - Om GRADE evidens vurderinger per outcome er i henhold med GRADE metoden. - Om der er sammenhæng mellem evidensgrundlaget (nøgleinformationer) og anbefalingerne samt om det er præcist beskrevet i rationale. –”

I de australske guidelines når man frem til svag anbefaling imod terapeutisk dosering til voksne med alvorlig/kritisk sygdom, mens man med samme litteratur når frem til svag ”anbefaling for” terapeutisk dosering, hvad angår patienter med alvorlig sygdom. Det bør i hovedteksten fremgå på hvilken måde, man når frem til denne anden konklusion – se i øvrigt spørgsmål 4 ift. uklarheder i formuleringer.

For voksne med alvorlig sygdom lægges vægt på den reducerede risiko for tromboemboliske events. For voksne med kritisk sygdom er den relative reduktion i tromboemboliske events også signifikant og den absolutte risikoreduktion højere. Desuden ses kun let øget blødningsrisiko. Jeg syntes derfor, at det er lidt uklart hvorfor anbefalingerne peger i hver sin retning.

For gravide er der overførsel af evidens hvilket per se svækker tiltroen yderligere. Dette rejser for mig at se yderligere tvivl om gavnlig effekt af terapeutisk dosering hos denne gruppe. Ydermere er formuleringen af patientpræferencer mere negativ ved gravide patienter med kritisk sygdom end ved alvorlige. Da estimerne af risiko og gevinst meget usikre for begge grupper er jeg i tvivl om det vil forholde sig sådan?

Spørgsmål 4:

”Om manuskriptet er sprogligt forståeligt –

Jeg syntes dokumentet en del steder er vanskeligt at forstå flere steder i tekstdelen. De detaljerede gennemgange afklarer en del, men der risiko for misforståelse flere steder.

Betegnelsen "tromboseprofylakse" anvendes- som jeg læser det- både a)uspecifikt, b)om lavdosis forebyggelse (hvilket er det mange klinikere intuitivt også vil gøre) og c)specifikt om terapeutisk dosis (eksempelvis er dette tilfældet i 4.4.1) – hvilket vanskeliggør læsning.

Jeg anbefaler, at man i afsnittets indfører betegnelser for hver af tromboseprofylakse doseringerne og tromboseprofylakse i bred forstand og anvender dem konsekvent igennem dokumentet.

Eksempler følger her:

I afsnit 4.1.1 angives først, at man bør overveje (svag anbefaling for) terapeutisk dosis. 2 linier nede anføres at man anbefaler terapeutisk dosis med LMWH (går det på præparat eller dosis?) og først sidst fremgår det så sådan som jeg læser det, at det faktisk kun gælder en mindre gruppe patienter -men det er svært at gennemskue om denne sidste del refererer til tromboseprofylakse i det hele taget eller terapeutisk dosering.

I afsnit 4.1.2 vender man formuleringen 180 grader og siger man ikke rutinemæssigt bør anvende (svag anbefaling imod) terapeutisk dosis til kritisk syge. Er det reelt ikke næsten samme anbefaling, hvor man bare vender formuleringen om og dermed retter anbefalingen hver sin retning? (er "at overveje" ikke det samme som "ikke at anbefale rutinemæssig brug"?).

Ydermere anbefales i afsnit 4.4.1+4.4.2. at specificere hvor mange af de rejste kriterier der skal være gældende før man skal overveje terapeutisk dosering (formoder det er mindst 1?)

Spørgsmål 5: Om indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt."

Relevant. Kan evt. tilføje nuværende varianterers farlighed ift. tromboemboliske komplikationer

Spørgsmål 6

"Indstilling til statistisk peer review, hvis det findes nødvendigt i forhold til anvendte metoder"

Vurderes ikke nødvendigt