



Evidenzbericht für die S3-Leitlinie:
Empfehlungen zur stationären Therapie von
Patienten mit COVID-19
AWMF-Registernummer 113 – 001



Stand 14.05.2021

1 Inhalt

1	Inhalt.....	1
2	Einführung.....	4
2.1	Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.2	Autor*innen.....	6
2.3	Finanzierung.....	8
3	Schlüsselfragen.....	8
4	Systematische Recherchen und Auswahl der Evidenz.....	9
5	Kritische Bewertung der Evidenz.....	10
6	Entscheidungskriterien für die Empfehlungsformulierung.....	11
7	Bewertungs- und Evidenzzusammenfassungen pro Thema.....	11
7.1	Beatmung (nicht-invasiv versus invasiv).....	11
7.1.1	PICO.....	11
7.1.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	11
7.1.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	12
7.1.4	Charakteristika der eingeschlossenen Reviews/Studien.....	15
7.2	Kortikosteroide.....	20
7.2.1	PICO.....	20
7.2.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	20
7.2.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	22
7.2.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	24
7.3	Remdesivir.....	31
7.3.1	PICO.....	31
7.3.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	31
7.3.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	32
7.3.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	34
7.4	Rekonvaleszentenplasma.....	38
7.4.1	PICO.....	38
7.4.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	38
7.4.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	39
7.4.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	41
7.5	Ivermectin.....	45

7.5.1	PICO	45
7.5.2	Evidenztabelle (Summary of Findings)	45
7.5.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	46
7.5.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	48
7.6	SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper	49
7.6.1	PICO 1 (Stationäre Patienten)	49
7.6.2	Evidenztabelle (Summary of Findings)	49
7.6.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	50
7.6.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	53
7.6.5	PICO 2: (ambulante Patienten) neu Mai 2021	55
7.6.6	Evidenztabelle (Summary of Findings) neu Mai 2021	55
7.6.7	Von der Evidenz zur Empfehlung	61
7.6.8	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	63
7.7	Tocilizumab aktualisiert Mai 2021.....	65
7.7.1	PICO	65
7.7.2	Evidenztabelle (Summary of Findings) aktualisiert Mai 2021	65
7.7.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung aktualisiert Mai 2021	66
7.7.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	68
7.8	Vitamin D.....	77
7.8.1	PICO	77
7.8.2	Evidenztabelle (Summary of Findings)	77
7.8.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	78
7.8.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	80
7.9	Antikoagulation	81
7.9.1	PICO	81
7.9.2	Evidenztabelle (Summary of Findings)	81
7.9.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	82
7.9.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	84
7.10	Antibiotika (Azithromycin).....	85
7.10.1	PICO	85
7.10.2	Evidenztabelle (Summary of Findings)	85
7.10.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	87
7.10.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	89

7.11	Palliative medikamentöse Therapie neu Mai 2021	95
7.11.1	PICO	95
7.11.2	Evidenztabelle (Summary of Findings):	95
7.11.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung:.....	97
7.11.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	99
8	Literatur	106
9	Anhang: Suchstrategien und Rechercheflowcharts	109
9.1	Suchstrategie und Rechercheflowchart zu PICO 1 (nicht-invasive vs invasive Beatmung).....	109
9.1.1	Suchstrategie	109
9.1.2	Rechercheflowchart zu PICO Frage 1 (nicht-invasive vs invasive Beatmung).....	111
9.2	Suchstrategie und Rechercheflowchart zu PICO 11 (palliative medikamentöse Therapie).....	112
9.2.1	Suchstrategie	112
9.2.2	Rechercheflowchart zu PICO 11 (palliative medikamentöse Therapie)	115
9.3	Suchstrategien und Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen	116
9.3.1	Suchstrategie für randomisierte Studien	116
9.3.2	Suchstrategie zu Kortikosteroiden	116
9.3.3	Suchstrategie zu Remdesivir	116
9.3.4	Suchstrategie zu Rekonvaleszentenplasma.....	117
9.3.5	Suchstrategie zu Ivermectin.....	123
9.3.6	Suchstrategie zu SARS-CoV 2 spezifischen monoklonalen Antikörper	123
9.3.7	Suchstrategie zu Tocilizumab	129
9.3.8	Suchstrategie zu Vitamin D	130
9.3.9	Suchstrategie zu Antikoagulation.....	131
9.3.10	Suchstrategie zu Azithromycin	131
9.3.11	Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen für die Leitlinie vom 11.02.2021	133

2 Einführung

Dieser Evidenzbericht entstand anlässlich der Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Stationäre Therapie von COVID-19 Patienten“ AWMF-Register-Nr. 113-001 (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001.html>) im Februar 2021. Das Forschungskonsortium COVID-19 Evidenz-Ökosystem „CEOsys“ ist Teil des Netzwerks Universitätsmedizin. Dieses hat zum Ziel, den systematischen Austausch zwischen Kooperationspartnern zu fördern, um ein gemeinsames Vorgehen bei der Pandemiebekämpfung zu erreichen und auf künftige Pandemien vorbereitet zu sein. „CEOsys“ fokussiert auf die Vernetzung und Kapazitätenbildung von Teams von Kliniker*innen und Methodiker*innen für die systematische Evidenzauferarbeitung.

Das AMWF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement als Kooperationspartner von „CEOsys“ stellte die Kontaktaufnahme mit der Leitliniengruppe „Stationäre Therapie von COVID-19 Patienten“ her und begleitete die Erstellung als S3-Leitlinie. Durch die Evidenzauferarbeitungen im Rahmen von „CEOsys“ konnten wichtige therapeutisch relevante Fragestellungen mit systematischen Evidenzsynthesen hinterlegt werden.

Die Erstellung der Evidenzsynthesen und Bearbeitung der Kriterien „von der Evidenz zur Empfehlung“ erfolgten in dem internationalen digitalen Leitlinienwerkzeug „MAGICapp“. Diese sind dort dauerhaft hinterlegt (siehe: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4568>) Die Evidenzsynthesen und voreingestellten Kriterienbewertungen liegen in englischer Sprache vor und wurden in den vorliegenden Evidenzbericht direkt übernommen.

Die erste Aktualisierung des Evidenzberichts erfolgte im Mai 2021. Aktualisiert wurde die Evidenzsynthese zu Tocilizumab und zu SARS-COV-2-spezifischen Antikörpern (ambulantes Setting). Neu erstellt wurde eine Evidenzsynthese zu palliativer medikamentöser Behandlung.

2.1 Abkürzungsverzeichnis

Auf eine Übersetzung englischer Abkürzungen wurde verzichtet.

Abkürzung	Erläuterung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews
EtD	Evidence to Decision Framework
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HFNC	High flow Sauerstoff über Nasenbrille
IMV	Invasive mechanische Beatmung
MAGICapp	Making GRADE an Irresistable Choice application
NIV	Nicht-invasive Beatmung
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
ROB	Risk of Bias
ROBINS-I	Risk of bias tool to assess non-randomized studies of interventions

2.2 Autor*innen

Dieser Evidenzbericht wurde von den in Tabelle 1 genannten Autor*innenteams des Projekts CEOsys im Netzwerk Universitätsmedizin und dem CEOsys-Partner AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement erstellt.

Tabelle 1: Autor*innenliste im Sinne "Corporate Authorship CEOsys"

Intervention	Autor*innenteam (jeweils Kliniker*innen und Methodiker*innen)
Beatmung	Falk Fichtner, Maria Popp, Julia Kristin Ströhlein, Nina Kreuzberger, Maria-Inti Metzendorf, Sven Laudi, Mirko Griesel
Kortikosteroide	Carina Wagner, Mirko Griesel, Falk Fichtner, Agata Mikolajewska, Maria-Inti Metzendorf, Karoline Kley, Nicole Skoetz
Remdesivir	Kelly Ansems, Carina Benstoem, Karolina Dahms, Felicitas Grundeis, Maria-Inti Metzendorf, Agata Mikolajewska, Miriam Stegemann, Volker Thieme, Falk Fichtner
Rekonvaleszentenplasma	Vanessa Piechotta, Claire Iannizzi, Marie Becker, Elena Dorando, Marco Kopp, Ina Monsef, Agata Mikolajewska, Oliver Peim, Andre Kramer, Nicole Skoetz
Ivermectin	Stephanie Weibel, Maria Popp, Miriam Stegemann, Agata Mikolajewska, Maria-Inti Metzendorf, Peter Kranke
SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper (Bamlanivimab)	Nina Kreuzberger, Caroline Hirsch, Maria Popp, Ina Monsef, Christoph Schmaderer, Miriam Stegemann, Nicole Skoetz
Tocilizumab	Christine Schmucker, Falk Fichtner, Anna-Lena Fischer, Joerg Meerpohl, Sven Laudi
Vitamin D	Julia Kristin Ströhlein, Julia Wallqvist, Claire Iannizzi, Carina Benstoem, Patrick Meybohm, Agata Mikolajewska, Miriam Stegemann, Maria-Inti Metzendorf, Nicole Skoetz, Vanessa Piechotta
Antikoagulation	Stephanie Weibel, Maria Popp, Benedikt Schmid, Maria-Inti Metzendorf, Peter Kranke, Patrick Meybohm
Antibiotika (Azithromycin)	Stephanie Weibel, Maria Popp, Miriam Stegemann, Agata Mikolajewska, Maria-Inti Metzendorf, Peter Kranke
Palliativmedizin	Marike Andreas, Vanessa Piechotta, Gerhild Becker, Kathrin Grummich, Marie Becker, Nicole Skoetz, Winfried Meissner, Christopher Boehlke

Intervention	Autor*innenteam (jeweils Kliniker*innen und Methodiker*innen)
Einführung in die MAGICapp und Evidence to Decision Kriterien; Koordination CEOsys-Teams + Leitliniengruppe, Vorlage Evidenzbericht	Anika Müller, Monika Nothacker

Affiliationen:

Team Aachen: Ansems, Dahms, Wallqvist, Benstoem (CEOsys-Lead Verzerrungsbewertung)

Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum RWTH Aachen

Team AWMF: Müller, Nothacker

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg/AWMF Berlin

Team Berlin: Mikolajewska, Stegemann (CEOsys-Lead Stationäre Therapie)

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin und Berlin Institute of Health

Team Düsseldorf: Metzendorf (CEOsys-Lead Studienidentifizierung)

Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Team Freiburg 1: Schmucker, Meerpohl (Koordination CEOsys gesamt), Grummich

Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg

Team Freiburg 2: Becker, Böhlke

Klinik für Palliativmedizin, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg

Team Köln: Piechotta, Andreas, Becker, Dorando, Hirsch, Iannizzi, Kopp, Kreuzberger, Monsef, Ströhlein, Wagner, Skoetz (CEOsys -Lead Evidenzsynthesen)

Evidenzbasierte Onkologie, Abteilung I für Innere Medizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Köln

Team Leipzig: Fichtner, Thieme, Griesel, Grundeis, Kley, Kramer, Peim, Fischer, Laudi (CEOsys-Lead Intensivmedizinische Therapie)

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

Team München: Schmaderer

Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München

Team Würzburg: Kranke, Meybohm, Popp, Schmid, Weibel

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg

2.3 Finanzierung

Das Projekt CEOsys wird im Rahmen des Nationalen Forschungsnetzwerks der Universitätsmedizin (NaFoUniMedCovid19) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert; FKZ: 01KX2021.

3 Schlüsselfragen

Als Schlüsselfragen für diese Leitlinienaktualisierung wurden wichtige therapeutische Fragestellungen ausgewählt und zu den im Folgenden aufgeführten PICO (Population-Intervention-Komparator-Endpunkt) evidenzbasiert beantwortet.

Die Auswahl erfolgte in Abstimmung mit der Leitliniengruppe (Koordinator, Themenverantwortliche) und dem CEOsys-Team in Abwägung bereits vom CEOsys-Team bearbeiteter Fragestellungen, klinische Relevanz und Machbarkeit in kurzer Zeit.

Population (P): hospitalisierte, erwachsene Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion

Intervention (I) und Komparator (C):

1. Frühzeitige invasive Beatmung vs. nicht-invasive Beatmung
2. Kortikosteroide + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
3. Remdesivir + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
4. Rekonvaleszentenplasma + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
5. Ivermectin + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
6. SARS-CoV 2 spezifische monoklonale Antikörper (Bamlanivimab) + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
7. Tocilizumab + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
8. Vitamin D + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
9. Antikoagulation + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
10. Azithromycin + Standard/ Best supportive care vs. Standardtherapie/ Best supportive care
11. Palliative medikamentöse Therapie: Pharmakologische Intervention ohne Vergleich

Endpunkte (O):

Die Endpunkte wurden vorab mit den Koordinierenden der Leitlinie besprochen und in den vorbereitenden Arbeitsgruppensitzungen thematisch gewichtet.

1. Gesamtmortalität (28 Tage oder längste verfügbare Nachbeobachtungszeit)
2. (Verbesserung/Verschlechterung des) klinischen Status: bewertet anhand des Bedarfs an Beatmungsunterstützung; inkl. beatmungsfreier Tage und Bedarf an Intubation oder invasiver Beatmung (bis zu 28 Tage); oder Entwöhnung der mechanischen Beatmung
3. Schwere unerwünschte Ereignisse
4. Unerwünschte Ereignisse

5. Dialysebedürftigkeit
6. Neurologische Funktionsfähigkeit oder funktionelle Unabhängigkeit
7. Dauer der Hospitalisierung oder Zeit bis zur Entlassung
8. Zeit bis zur Symptomresolution
9. Virale Clearance (bestätigt durch negativen PCR-Test)
10. Spezifische Endpunkte für die Therapie mit Antikoagulantien:
 - i. Schwere Blutungen
 - ii. Thrombotische Ereignisse

Endpunkte palliative medikamentöse Therapie:

1. Symptom Erleichterung
2. Lebensqualität
3. Symptom Last
4. Zufriedenheit von Patient*innen, Betreuenden und dem Pflegepersonal
5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
6. Unerwünschte Ereignisse

4 Systematische Recherchen und Auswahl der Evidenz

Informationsspezialistinnen führten eine systematische Recherche im Cochrane COVID-19 Studienregister (CCSR, verfügbar unter covid19.cochrane.org) durch. Das Register beinhaltet die Datenbanken Medline via PubMed, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), medRxiv und RetractionWatch. Die Suche bestand aus zwei Komponenten:

- Ein wöchentliches Monitoring aller im CCSR enthaltenen publizierten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs), die bereits Ergebnisse berichten (ohne thematische Einschränkung, Selektion nur nach Studientyp RCT und quasi-RCT),
- einer Selektion im Januar 2021 aller im CCSR enthaltenen publizierten RCTs für die jeweils spezifisch in dieser Leitlinie untersuchten Therapien (Remdesivir, Kortikosteroide, Tocilizumab, rekonvaleszentes Plasma, monoklonale Antikörper, Vitamin D, Ivermectin, Antikoagulantien, Antibiotika).

Bei der ersten Such-Komponente, wurden wöchentlich alle neuen Treffer auf Titel/Abstract-Ebene gesichtet und nach Intervention klassifiziert. Bei der zweiten Such-Komponente wurden alle Treffer auf Titel/Abstract-Ebene geprüft.

Alle RCTs zu in dieser Leitlinie untersuchten Therapien wurden als potenziell relevant eingestuft. Die potenziell relevanten Studien wurden auf Volltext-Ebene geprüft; in diesem Schritt wurde für jede Studie eine endgültige Entscheidung bezüglich Ein- bzw. Ausschluss getroffen.

Für die Beantwortung der Schlüsselfragen wurden, sofern keine randomisierten-kontrollierten Studien identifiziert werden konnten, nach Möglichkeit aktuelle, qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten herangezogen. Die Qualitätsbewertung der identifizierten systematischen

Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem Bewertungsinstrument AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) (1).

Bei hoher methodischer Qualität und inhaltlicher Übereinstimmung der definierten Schlüsselfrage, wurden die eingeschlossenen Einzelstudien in Evidenztabelle extrahiert und die Datensynthese, sofern möglich, für die Erstellung eines Evidenzprofils herangezogen.

Für Leitlinienaktualisierung im Februar 2021 wurden zum Thema „nicht-invasive vs. invasive Beatmung“ keine randomisierten oder prospektiv vergleichende Studien identifiziert. Aus diesem Grund wurden systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (siehe auch Kapitel 9.1).

Für die Leitlinienaktualisierung im Mai 2021 wurden zum Thema „palliative medikamentöse Therapie“ keine randomisierten oder prospektive vergleichenden Studien identifiziert. Für dieses Thema wurden retrospektive Registerevaluierungen berücksichtigt (siehe auch Kapitel 7).

5 Kritische Bewertung der Evidenz

Die den Empfehlungen zugrunde gelegte Evidenz wurde systematisch auf Studien- und Metaanalysen-Ebene bewertet. Auf Studienebene wurde zur Bewertung von randomisierten Studien das Cochrane Risk of Bias 2.0 tool herangezogen, für nicht-randomisierte Studien das ROBINS-I tool (Risk of bias tool to assess non-randomized studies of interventions) (2, 3). In beiden Tools ist eine Endpunkt-basierte Bewertung des Verzerrungsrisikos vorgesehen. Die Resultate der Bias-Bewertung sind gemeinsam mit den Patientencharakteristika und Ergebnissen der Studien in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt (siehe Kapitel 7) und in die kritische Bewertung der Evidenz auf Metaanalysen-Ebene eingeflossen.

Unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) wurde das Vertrauen bzw. die Sicherheit in die Evidenz innerhalb der Leitlinien in dem digitalen Leitlinien-Werkzeug MAGICapp (<http://magicapp.org/>) vorgenommen (4).

Bei dem GRADE-System handelt es sich um einen Ansatz, mit dem die Sicherheit bzw. das Vertrauen in die ermittelten Effektschätzer über die eingeschlossenen Studien zu einer Fragestellung hinweg formalisiert und bezogen auf die ausgewählten Endpunkte bewertet wird (5). Die Evidenzgraduierung untergliedert sich in vier Stufen (siehe Tabelle 2). Die GRADE-Bewertung bietet eine Basis zur Nutzen- und Schaden Abwägung zur Formulierung der Empfehlung.

Tabelle 2: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Vertrauen in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohes Vertrauen	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderates Vertrauen	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringes Vertrauen	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖

Sehr geringes Vertrauen	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖
-------------------------	--	------

6 Entscheidungskriterien für die Empfehlungsformulierung

Als Basis für die Empfehlungsformulierung wurden definierte Entscheidungskriterien benutzt, basierend auf dem GRADE Evidence to Decision Framework (EtD) (6). Die Bewertung erfolgte in der MAGICapp unter Benutzung der GRADE EtD 7 Ansicht mit sieben Kriterien: Nutzen/Schaden-Abwägung/Sicherheit der Evidenz, Wertevorstellungen und Präferenzen von Patienten, Ressourcen, Equity (Zugangs- und Versorgungsgerechtigkeit), Akzeptanz und Machbarkeit. Die Kriterien wurden in vorbereitenden Sitzungen gemeinsam von den evidenzaufarbeitenden Kolleg*innen und Vertreter*innen der Leitliniengruppe bearbeitet und dienten der Unterstützung der Konsensfindung. Alle Bewertungen erfolgten auf Basis von subjektiven Einschätzungen, es wurden keine zusätzlichen Recherchen vorgenommen. Die Einschätzungen wurden nach den Konsensuskonferenzen ggf. um weitere diskutierte Aspekte ergänzt.

7 Bewertungs- und Evidenzzusammenfassungen pro Thema

7.1 Beatmung (nicht-invasiv versus invasiv)

Autor*innen: Falk Fichtner, Maria Popp, Julia Kristin Ströhlein, Nina Kreuzberger, Sven Laudi, Mirko Griesel

7.1.1 PICO

Population: Patients with severe/critical COVID-19 (WHO Kategorie: Severe Disease)

Intervention: Noninvasive Mechanical Ventilation

Vergleichsintervention: Early Invasive Mechanical Ventilation (without preceding Noninvasive Mechanical Ventilation attempts)

7.1.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Invasive Ventilation Mechanical Ventilation	NIV		
90-day mortality 90-days	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000		
		Difference: minder per 1000			
28-day mortality 28-days	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000		
		Difference: minder per 1000			
Intubation ¹	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000		

		Difference: minder per 1000		
HRQL 90 days up to one year	Measured by: Scale: - High better	Mean Mean Difference: MD null lower		
duration of ventilation	Measured by: Scale: - High better	Mean Mean Difference: MD null lower		
Mortality/ mortality at hospital discharge	Basierend auf Daten von 262 bei Patienten 4 Studien	(nur retrospektive Fallserien/Kohortenstudien aus Systematischer Übersichtsarbeit von Schünemann et al. und zwei Aktualisierungen): <i>CAVE! Krankheitsschwere zu Anfang der Therapie kann Endpunkt beeinflussen</i> 1) Lalla 2020: 1/7 patients treated with NIV (HFNC) and 6/6 patients treated with IMV died; 2) Shang 2020: 39/176 patients treated with NIV (masked breathing, unspecified different types) and 12/14 patients treated with IMV died at the time point of hospital discharge; 3) Zheng 2020: 0/19 patients treated with NIV (HFNC (n=18) or nasal oxygen therapy (n=1)) and 0/15 patients treated with IMV died; 4) Liu 2020: 0/14 patients treated with NIV (HFNC n=8) and 1/1 patients treated with IMV died at the time point of hospital discharge	Sehr niedrig Due to very serious risk of bias, due to very serious imprecision, due to serious indirectness ²	We are uncertain whether NIV compared to early IMV improves or worsen mortality/mortality at hospital discharge. Only retrospective studies were analyzed.
neurological function timepoint of hospital discharge				
Functional Independence				

- im Sinne eines Gruppenwechsels / Therapieversagens
- Risiko für Bias: Sehr schwerwiegend.** confounding, classification of interventions, selection of reported results;
Indirektheit: Schwerwiegend. Early IMV was not conducted/not specified in included studies; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Low number of patients and events;

7.1.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	
Daten aus RCTs zu Vorteilen bzw. Risiken einer invasiven Beatmung vs. einer möglichst ausgedehnten NIV-Therapie bei COVID-19 Patienten fehlen bisher. Die hier analysierten Studien sind retrospektive Fallserien/Kohortenstudien, in denen relevante Confounder bzgl. Vergleichbarkeit der Gruppen zu beachten sind. Insbesondere spielt die Krankheitsschwere zur Entscheidung, welche Beatmungstherapie zum Einsatz kommt,	

<p>eine wichtige Rolle.</p> <p>Die grundsätzlich bekannten Vorteile bzw. Risiken einer NIV bzw. invasiven Beatmungstherapie für Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz müssen daher auch bei der Therapie von Patienten mit COVID-19 beachtet werden. Exemplarisch wichtigster Vorteil der NIV ist aus Patientensicht sicher die Vermeidung der Intubation (und dazu notwendiger tieferer Sedierung) und der Erhalt eines höheren Maßes an Wachheit, Bewusstsein und Kontaktfähigkeit. Wichtigstes Risiko liegt in der mit einem NIV-Therapieversagen assoziierten erhöhten Letalität bei Patienten mit schwerer Oxygenierungsstörung.</p> <p>So ergeben sich die Empfehlungen, welche eine an die Krankheitsschwere (v.a. Schwere der Gasaustauschstörung) angepasste, stufenweise Therapie mit HFNC, NIV und invasiver Beatmung von COVID-Patienten mit respiratorischer Insuffizienz vorschlagen.</p>	
Qualität der Evidenz	Sehr niedrig
<p>Die eingeschlossenen Studien wiesen in Bezug auf die berichteten Endpunkte ein hohes Risiko für Bias auf. Außerdem muss die Evidenz als indirekt bewertet werden, weil keine RCTs mit definierter Interventions- und Kontrollgruppe eingeschlossen werden konnten. In den eingeschlossenen retrospektiven Kohortenstudien kam es mutmaßlich aufgrund einer Änderung der Krankheitsschwere zum Wechsel der Beatmungsmethode.</p>	
Wertvorstellungen und Präferenzen	Substantial variability is expected or uncertain
<p>Systematische Erhebungen zu Patientenpräferenzen liegen nicht vor. Aus der Beobachtung im klinischen Alltag der Leitlinienautoren lässt sich Folgendes ableiten:</p> <p>Aus Sicht der Patienten erscheint der Einsatz von invasiver Beatmung mit Ängsten vor dem Verlust von Unabhängigkeit, Kontakt- und Entscheidungsfähigkeit vor allem im Zusammenhang mit der oft notwendigen Sedierung verknüpft. So ist grundsätzlich eher eine Patientenpräferenz zugunsten der Anwendung von NIV zur Vermeidung invasiver Beatmung anzunehmen.</p> <p>Demgegenüber stehen jedoch -wenn auch seltener- die Beobachtungen von Patienten, welche unter NIV-Therapie entweder bereits frühzeitig ausgeprägte, sie sehr beeinträchtigende Ängste ("Erstickungsangst", "Maskenangst" etc.) angeben oder im Verlauf das zunehmende Gefühl von geistiger und körperlicher Erschöpfung mit einem hohem Leidensdruck entwickeln.</p> <p>Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer auf den individuellen Patienten möglichst im Dialog mit diesem abgestimmten Therapie unter Einsatz verschiedener nicht-invasiver Beatmungs- und Oxygenierungsmöglichkeiten sowie einer regelmäßigen und sorgsam Abwägung der Entscheidung einer Intubation mit nachfolgender invasiver Beatmung.</p>	
Ressourcen	No important issues with the recommended alternative
<p>Unter COVID-Bedingungen sind beide Verfahren mit erheblichem Aufwand verbunden. Die Schwierigkeiten der NIV-Compliance und dem entsprechenden Personalaufwand stehen den Herausforderungen durch Lagerung, Sedierung und Atemwegspflege bei der invasiven Beatmung gegenüber. Die technischen Voraussetzungen unterscheiden sich nicht grundlegend.</p>	
Equity	

In Deutschland kann weitgehend von sehr guten Bedingungen zur Patientenversorgung ausgegangen werden. Dennoch könnte in manchen Häusern die Bereitstellung der Intubationsmöglichkeit mit ausreichendem Personalschutz (evtl. Folienabdeckung und Video-Laryngoskop) bzw. unterschiedliche Qualifikationen und Personaldichte bei NIV-Beatmung etwa im Nachtdienst zu Problemen führen und den Ausschlag zu einem der beiden Verfahren geben neben den Erwägungen zur Evidenz in dieser Leitlinie.

Acceptability/Feasibility

Important issues, or potential issues not investigated

Zu dieser Frage überlappt der Abschnitt Acceptability deutlich mit den Ausführungen zu Preferences and values.
Zu dieser Frage überlappt der Abschnitt Feasibility deutlich mit den Ausführungen zu Resources und Equity.

7.1.4 Charakteristika der eingeschlossenen Reviews/Studien

Referenz,Studientyp	Suchdatum, Datenbanken	Population (Anzahl Studien)	Intervention / Comparator	Endpunkte	Ergebnisse	AMSTAR - 2	
Schünemann 2020 mit Updates (Rochweg 2020 und Thomas 2020) (7-9)	<p><u>Suchdatum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Mai 2020 (Schünemann) 7. June 2020 (Update Rochweg) 11. July 2020 (Update Thomas) <p><u>Datenbanken:</u> MEDLINE (via Ovid), PubMed, Embase, CINAHL (via EBSCO), Cochrane Library, COVID-19 Open Research Database, COVID-19 Research Database maintained by the WHO, Epistemonik (L.OVE platform), EPPI Centre's living systematic map, Clinicaltrials.gov, US National Library of Medicine's register of clinical trials, WHO International Clinical Trials registry Platform, Preprint servers (bioRxiv, medRxiv, The Lancet), WHO Chinese Database, China Biomedical Literature Service (SinoMed), Chinese Scientific Journal Database, Wanfang database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Schünemann: 45 Studien zu COVID-19 zu allen Beatmungstechniken Rochweg: 6 zusätzliche Studien, davon eine relevant für die zu beantwortende Frage Thomas: 3 zusätzliche Studien, davon keine relevant für die zu beantwortende Frage 	<ul style="list-style-type: none"> Diverse Beatmungstechniken in der Behandlung von COVID-19 Patienten (nicht-invasive Ventilationstechniken, inklusive BiPAP, CPAP, und HFNC; invasive Ventilation via endotrachealer Intubation, Tracheostomie Vergleich der oben genannten Techniken untereinander, oder mit keiner Beatmung, oder ohne Vergleich 	<p><u>Endpunkte von Interesse in Schünemann, die auch für in CEO-SYS priorisiert wurden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Intubierung Nosokomiale Infektionsrate SARS-CoV2 (Patienten+Personal) 	<ul style="list-style-type: none"> Es wurde nur eine Studie (Zheng 2020) identifiziert, die dem Publikationsformat entspricht und die Mortalität für beide Gruppen berichtete. 	1. clear PICO	yes
						2. protocol, prior establishment of methods	partial yes
						3. study designs justified	No
						4. Literature search comprehensive	yes
						5. study selection in duplicate	yes
						6. data extraction in duplicate	yes
						7. excluded studies justified	no
						8. detailed reporting of characteristics	partial yes
						9. RoB Bewertung RCTs and NRSI	yes
						10. Source of funding of included studies	no
							11. appropriate meta-analysis – RCT and NRSI

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention (NIV)	Vergleich (frühe Intubation)	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	ROBINS-I (Risk of Bias)
Lalla et al., 2020 Retrospektive Fallserie/ Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 13 - Alter: Nicht berichtet - Komorbiditäten: Nicht berichtet - Klinischer Status per Studiendefinition: Intensivpflichtigkeit bzw. kritisch (ARDS), keine weiteren Details 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 7 - HFNC (keine Details) 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 6 - Intubation und mechanische Beatmung (keine Details) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalität (9) 	<ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 1/7 Patienten gestorben - Vergleich: 2/6 Patienten gestorben - CAVE! Krankheitsschwere zu Anfang der Therapie kann Endpunkt beeinflussen 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine ausreichenden Informationen zu Gruppen-charakteristika, relevanten Confoundern sowie Vergleichbarkeit der Gruppen - Keine detaillierte Beschreibung der Interventionen - Zeitpunkt der Erhebung des Endpunktes nicht definiert - Kein Studienprotokoll
Shang et al., 2020 Retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 190 (nur Subgruppen mit kritischem bzw. tödlichem Verlauf) - Alter: Patienten mit kritischem Verlauf Median 50 (IQR 38-60) Jahre, Patienten mit tödlichem Verlauf Median 67 (IQR 61-77) Jahre - Komorbiditäten (ohne Differenzierung): In 50 % der Patienten mit schwerem Verlauf, in 80% der gestorbenen Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 176 - Beatmungsmaske (keine Details) 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 14 - Intubation und mechanische Beatmung (keine Details) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 39/176 Patienten gestorben - Vergleich: 12/14 Patienten gestorben - CAVE! Krankheitsschwere zu Anfang der Therapie kann Endpunkt beeinflussen 	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen bzgl. relevanter Confounder nicht vergleichbar - Selektion basierend auf Patientencharakteristika - Keine detaillierte Beschreibung der Interventionen - Kein Studienprotokoll

	<ul style="list-style-type: none"> - Klinischer Status per Studiendefinition: Kritisch, definiert, wenn einer der folgenden Kriterien zutrifft 1) Atemfrequenz ≥ 30 pro min; 2) Sauerstoffsättigung $\leq 93\%$ im Ruhezustand; 3) $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$ mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa); 4) Läsionsfortschritt in Lunge $> 50\%$ innerhalb von 24-48 Stunden; 5) Atemversagen und Notwendigkeit mechanischer Beatmung; 6) Schock; 7) kombiniertes Organversagen 					
Liu et al., 2020 Retrospektive Fallserie	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 7 (nur Subgruppe mit kritischem bzw. tödlichem Verlauf) - Alter: Patienten mit kritischem Verlauf Median 52 (IQR 44-60) Jahre, - Komorbiditäten der gesamten Subgruppe: Diabetes mellitus 57,1% Hypertonie 14,8% - Klinischer Status per Studiendefinition: Kritisch (keine Details) 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 6 - HFNC (keine Details) 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 1 - Intubation und mechanische Beatmung (keine Details) 	- Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 0/6 Patienten gestorben - Vergleich: 1/1 Patienten gestorben - CAVE! Krankheitsschwere zu Anfang der Therapie kann Endpunkt beeinflussen 	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen sind bzgl. relevanter Confounder nicht vergleichbar - Interventionsgruppen retrospektiv gebildet - Kein Studienprotokoll
Zheng 2020 (10) Retrospektive Fallserie	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 34 - Alter: Intervention Median 66 (IQR 51-72) Jahre, Vergleich Median 71 (IQR 60-83) Jahre - Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 21,1%, Vergleich 26,7% ; Hypertonie = Intervention 63,2%, Vergleich 66,7% ; kardiovaskuläre VE = 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 19 - Nasale Sauerstofftherapie, HFNC (keine Details) 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 15 - Intubation und mechanische Beatmung (keine Details) 	- Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 0/19 Patienten gestorben - Vergleich: 0/15 Patienten gestorben - CAVE! Krankheitsschwere zu Anfang der Therapie kann 	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen sind bzgl. relevanter Confounder nicht vergleichbar - Potentiell fehlende Daten - Kein Studienprotokoll

	<p>Intervention 5,3%, Vergleich 20% COPD = Intervention 5,3%, Vergleich 6,7%</p> <p>- Klinischer Status per Studiendefinition: Intensivstation: Dyspnoe + Atemfrequenz von ≥ 30 pro min, Sauerstoffsättigung von $\leq 93\%$ in Ruhe ohne Sauerstoffinhalation, PaO₂ / FiO₂ von ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa), Organfunktionsstörungen</p>				Endpunkt beeinflussen	
--	--	--	--	--	-----------------------	--

¹ Nur Darstellung der in CEOsys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

7.2 Kortikosteroide

Autor*innen: Carina Wagner, Mirko Griesel, Falk Fichtner, Agata Mikolajewska, Karoline Kley, Nicole Skoetz

7.2.1 PICO

Population: All adult in-hospital patients with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention: Corticosteroids

Vergleichsintervention: Standard of Care

7.2.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Standard of Care	Corticosteroids		
28-day mortality	Relative risk: 0.9 (CI 95% 0.83 - 0.97) Basierend auf Daten von 7527 bei Patienten 5 Studien ¹	275 per 1000	247 per 1000	Moderat Due to serious risk of bias ²	
Need for IMV at randomisation only HFNC and NIV	Relative risk: 0.66 (CI 95% 0.23 - 1.88) Basierend auf Daten von 448 bei Patienten 2 Studien ³	265 per 1000	175 per 1000	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁴	
Serious adverse events	Relative risk: 0.96 (CI 95% 0.2 - 4.66) Basierend auf Daten von 537 bei Patienten 2 Studien ⁵	40 per 1000	38 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁶	
Adverse events	Relative risk: 0.74 (CI 95% 0.6 - 0.91) Basierend auf Daten von 510 bei Patienten 3 Studien ⁷	441 per 1000	326 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁸	
Hospital-acquired infections	Relative risk: 0.77 (CI 95% 0.62 - 0.95) Basierend auf Daten von 510 bei Patienten 3 Studien ⁹	390 per 1000	300 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁰	
Need for dialysis	Relative risk: 0.89 (CI 95% 0.57 - 1.41) Basierend auf Daten von 385 bei Patienten 1 Studien ¹¹	170 per 1000	151 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹²	
	(CI 95% -)				Outcome not assessed in any study

Neurological function/functionality independence		Difference: minder		
Duration of hospitalisation/Time to discharge from hospital	(CI 95% -)	Difference: minder		Edalatifard: only reported as a composite outcome (time to discharge or death)
Time to symptom resolution	(CI 95% -)	Difference: minder		Outcome not assessed in any study
Viral clearance	Relative risk: 0.99 (CI 95% 0.77 - 1.28) Basierend auf Daten von 212 bei Patienten 1 Studien ¹³	526 per 1000	521 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁴
Ventilator-free days	Measured by: Scale: - Basierend auf Daten von 299 bei Patienten 1 Studien ¹⁵	4 Mean	6.6 Mean	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁶
		Difference: 5 minder per 1000 (CI 95% 121 minder - 147 more)		
		Difference: MD 2.60 higher (CI 95% 0.67 higher - 4.53 higher)		

- Systematic review [8] with included studies: Dequin 2020, Horby 2020, Tomazini 2020, Jeronimo 2020, REMAP-CAP 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Horby: missing outcome data: 8% of the participants in the control arm received dexamethasone; Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; Jeronimo: Nonblinded pharmacists; intervention group: 14 excluded before starting treatment, 1 excluded after starting treatment, control group: 5 excluded before starting treatment, 3 excluded after starting treatment Tomazini: unblinded patients/physicians; deviations from the intended intervention: In the control arm, 52 patients received corticosteroids, of which 14 were protocol deviations (9.4%); outcome assessor not blinded REMAP-CAP: patients/clinicians unblinded; different standard of care in the different hospitals; Dequin: Selective outcome reporting: status on day 21 death is a post hoc outcome ;
- Systematic review [8] with included studies: Dequin 2020, Tomazini 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Dequin: Selective outcome reporting: status on day 21 mechanical ventilation is a post hoc outcome. Tomazini: unblinded patients/physicians; deviations from the intended intervention: In the control arm, 52 patients received corticosteroids, of which 14 were protocol deviations (9.4%); outcome assessor not blinded ; **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the outcomes of interest and those reported (e.g short-term/surrogate, not patient-important); **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
- Systematic review [8] with included studies: REMAP-CAP 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Tomazini: unblinded patients/physicians; deviations from the intended intervention: In the control arm, 52 patients received corticosteroids, of which 14 were protocol deviations (9.4%); outcome assessor not blinded REMAP-CAP: patients/clinicians unblinded; different standard of care in the different hospitals; ; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
- Systematic review [8] with included studies: Edalatifard 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Tomazini: unblinded patients/physicians; deviations from the intended intervention: In the control arm, 52 patients received corticosteroids, of which 14 were protocol deviations (9.4%); outcome assessor not blinded Edalatifard: no information if the allocation sequence was concealed until patients were enrolled and assigned to the interventions; unblinded physicians; 6 patients in the control group received the intervention drug and were excluded from the analyses; outcome assessor was unblinded; Neither the protocol nor statistical analysis plan were available; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
- Systematic review [10] with included studies: Edalatifard 2020, Tomazini 2020, Dequin 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Tomazini: unblinded patients/physicians; deviations from the intended intervention: In the control arm, 52 patients received corticosteroids, of which 14 were protocol deviations (9.4%); outcome assessor not blinded Edalatifard: no

- information if the allocation sequence was concealed until patients were enrolled and assigned to the interventions; unblinded physicians; 6 patients in the control group received the intervention drug and were excluded from the analyses; outcome assessor was unblinded; Neither the protocol nor statistical analysis plan were available; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** few events;
11. Systematic review [8] with included studies: Jeronimo 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
 12. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Jeronimo: Nonblinded pharmacists; intervention group: 14 excluded before starting treatment, 1 excluded after starting treatment, control group: 5 excluded before starting treatment, 3 excluded after starting treatment; **Inkonsistenz: Keine.** statistical heterogeneity cannot be assessed as only one study is available; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Only data from one study, the confidence interval includes one, so there is no statistically significant effect,;
 13. Systematic review [5] with included studies: Jeronimo 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
 14. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Jeronimo: Nonblinded pharmacists; intervention group: 14 excluded before starting treatment, 1 excluded after starting treatment, control group: 5 excluded before starting treatment, 3 excluded after starting treatment; **Inkonsistenz: Keine.** statistical heterogeneity cannot be assessed as only one study is available; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Only data from one study, the confidence interval includes one, so there is no statistically significant effect,;
 15. Systematic review [5] with included studies: Tomazini 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
 16. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Tomazini: unblinded patients/physicians; deviations from the intended intervention: In the control arm, 52 patients received corticosteroids, of which 14 were protocol deviations (9.4%); outcome assessor not blinded; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Only data from one study; the confidence interval includes one, so there is no statistically significant effect;

7.2.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	Clear benefits of strategy chosen/planned
<p>Benefit: Die Meta-Analyse aus fünf RCTs weist für die Therapie von stationären COVID-19 Patienten mit Kortikosteroiden eine geringe, statistisch signifikante Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 auf (absolute Risikoreduktion 2,8%, RR 0,90 (CI 95% 0,83 - 0,97). Betrachtet man die Subgruppen der unterschiedlichen Krankheitsschwere, ist Folgendes festzustellen. Für die allgemeine Anwendung verschiedener Kortikosteroide bei moderater (WHO Grad 4-5) bzw. schwerer (WHO 6-9) COVID-19-Erkrankung ist aus den zur Verfügung stehenden Studiendaten für die einzeln betrachteten Schweregrade kein statistisch signifikant positiver Effekt nachweisbar, jedoch eine Tendenz zur Zunahme eines positiven Effekt bei höherer Krankheitsschwere bzw. negativen Effekts bei niedrigem Krankheitsschweregrad bei Studienbeginn (WHO Grad 4) (28 d Sterblichkeit: Steroids vs. Control: invasive Beatmung RR 0.86 (Random effects 95%CI : 0.7-1.05) 3 Studien (Horby, Tomazini, Jeronimo) vs. NIV/HFNC/oxygen RR 0.90 (Random effects 95% CI, 0.8 - 1.01 vs. no Oxygen RR 1.27 (Random effects, 95% CI: 1.00 - 1.61), signifikanter Subgruppenunterschied der drei Ergebnisse : p = 0.03.</p> <p>Bei der Analyse des spezifischen Medikamenteneffekts ist für Dexamethason gegenüber den anderen Kortikosteroiden (zusammengefasst) ein signifikanter positiver Effekt für alle stationären Patienten nachweisbar (2 Studien (Horby et al. 2020, Tomazini et al. 2020, insgesamt 6724 Patienten, 28d Sterblichkeit Dexamethason vs. Control: RR 0.90 (Random effects, 95%CI: 0.82 - 0.97).</p> <p>Bei einer von den Autoren selbst berichteten Subgruppenanalyse bei invasiv beatmeten Patienten wurde in der größten publizierten RCT zur Anwendung von Dexamethason (Horby et al. 2020) eine absolute Sterblichkeitsreduktion von 12% gezeigt mit statistischer Signifikanz. In den nur als sekundäre Outcome-Parameter analysierten Daten der CoDex-Studie (Tomazini et al. 2020) ist der positive Effekt von Dexamethason auf das Überleben nicht nachweisbar. In der CoDex Studie ist jedoch für den primären Outcome-Parameter der beatmungsfreien Tage bei initial invasiver Beatmung ein positiver, signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Gabe von Dexamethason nachgewiesen.</p> <p>Harms Demgegenüber steht in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf bei Therapiebeginn (WHO Grad 4) ein statistisch nicht belegter, aber möglicherweiser klinisch relevanter negativer Effekt der Gabe von Dexamethason auf die 28-Tage-Sterblichkeit. Die als allgemeine Nebenwirkung der systemischen</p>	

Corticosteroidtherapie bekannte höhere Infekthäufigkeit ist in den vorliegenden Studiendaten zur Anwendung bei COVID-19- Patienten nicht nachweisbar.	
Qualität der Evidenz	Niedrig/Moderat
<p>Die Datenanalyse greift auf sechs RCTs zurück, welche zu den berichteten Endpunkten überwiegend ein niedriges Bias-Risiko aufweisen. Die Studie mit dem höchsten Bias-Risiko (Edalatifard et. 2020) geht gleichzeitig in allen Meta-Analysen, in die sie eingeschlossen ist, mit Abstand mit der niedrigsten Wichtung ein.</p> <p>Die Certainty of Evidence über alle betrachteten Endpunkte wird als "low" eingestuft.</p> <p>Für den wichtigsten Endpunkt "Sterblichkeit bis 28 Tage" wird die Certainty of Evidence jedoch als moderat bewertet.</p>	
Wertvorstellungen und Präferenzen	No substantial variability expected
<p>Es erfolgte keine systematische Erhebung von Patientenpräferenzen. Aus dem klinischen Alltag der Leitlinienautoren ist Folgendes abzuleiten:</p> <p>Allgemein (außerhalb der COVID-19- Pandemiesituation) ist davon auszugehen, dass Vorbehalte in der Bevölkerung gegen den Einsatz von Kortikosteroiden ("Kortison") wegen einer Unterdrückung des Immunsystems, Gewichtszunahme, Hautveränderung etc. bestehen.</p> <p>Im Gegensatz dazu stehen die Erfahrungen der letzten Monate, in denen nach vielen positiven Presseberichten zur RECOVERY-Studie sowohl Patienten als auch deren Angehörige großes Interesse an und wenig Vorbehalte gegenüber der Therapie mit dem Medikament Dexamethason gezeigt haben.</p>	
Ressourcen	No important issues with the recommended alternative
Dexamethason ist kostengünstig und allseits verfügbar.	
Equity	No important issues with the recommended alternative
Acceptability	No important issues with the recommended alternative
Siehe Preferences and Values sowie Feasibility.	
Feasibility	No important issues with the recommended alternative
<p>Es fand keine gesonderte systematische Erhebung zur Frage der Durchführbarkeit der Therapie bei COVID-19- Patienten statt. Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass ärztliches Personal sowie Pflegekräfte und Krankenhausapotheken seit Jahrzehnten vertraut sind mit der Bereitstellung, Anwendung und dem Nebenwirkungsmanagement von Kortikosteroiden.</p>	

7.2.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Kortikosteroide	Vergleich Placebo	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Dequin, 2020 (11) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 149</p> <p>Alter: Intervention 63,1 (IQR 51,5-70,8) Jahre, Vergleich 66,3 (IQR 53,5-72,7) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 17,1%, Vergleich 19,2% ; COPD oder Asthma = Intervention 9,2%, Vergleich 5,4%, Immunsuppression = Intervention 7,9%, Vergleich = 4,1%</p> <p>Klinischer Status bei Randomisation: Etwa 80% IMV, Etwa 20% (HFNC, NIV, mask)</p>	<p>N = 76</p> <p>Hydrocortison 200 mg/Tag bis Tag 7, dann 100mg/Tag für 4 Tage und 50 mg/Tag für 3 Tage, für insgesamt 14 Tage</p> <p>Wenn sich der Zustand des Patienten bis Tag 4 verbessert hat wurde folgendes Behandlungsregime genutzt: 200mg/Tag für 4 Tage, dann 100 mg/Tag für 2 Tage, 50mg/Tag für die nächsten 2 Tage, für insgesamt 8 Tage</p> <p>intravenöse Verabreichung</p>	<p>N = 73</p> <p>Placebo</p>	Mortalität	<p>RR 0,53 (95%KI 0,27, 1,02)</p> <p>Intervention: 11/76 Patienten gestorben</p> <p>Vergleich: 20/73 Patienten gestorben</p>	<p>Endpunkt wurde nicht im Studienprotokoll spezifiziert, sondern erst post hoc berichtet</p>
				Bedarf an IMV bei Randomisierung (nur HFNC und non invasive Beatmung (NIV))	<p>RR 0,96 (95%KI 0,53, 1,73)</p> <p>Intervention: 17/76 Patienten benötigten eine invasive Beatmung</p> <p>Vergleich: 17/73 Patienten benötigten eine invasive mechanische Beatmung (IMV)</p>	
				Adverse events	<p>RR 0,77 (95%KI 0,59, 1,00)</p> <p>Intervention: 40/76 Patienten entwickelten ein Adverse event</p> <p>Vergleich: 50/73 Patienten entwickelten ein Adverse event</p>	
				Im Krankenhaus erworbene Infektionen	<p>RR 0,77 (95%KI 0,59, 1,00)</p> <p>Intervention: 40/76 Patienten entwickelten eine Infektion im Krankenhaus</p> <p>Vergleich: 50/73 Patienten entwickelten eine Infektion im Krankenhaus</p>	

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Kortikosteroide	Vergleich SoC	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Edalatifard, 2020 (12) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 68</p> <p>Alter: Intervention 55,8 (SD 16,35) Jahre, Vergleich 61,7 (SD 16,62) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 23,5%, Vergleich 50% ; Hyperthyreose = Intervention 11,8%, Vergleich 0%, Krebs = Intervention 2,9%, Vergleich 7,1%; respiratorische Erkrankungen = Intervention 8,8%, Vergleich 10,7%; Erkrankungen der Niere = Intervention 8,8%, Vergleich 14,3%; Kardiovaskuläre Erkrankungen = Intervention 17,6%, Vergleich 17,9%; Hypertonie = Intervention 29,4%, Vergleich 35,7%; Autoimmun- und neurodegenerative Erkrankungen = Intervention 5,9%, Vergleich 10,7%</p> <p>Klinischer Status bei Randomisation: Nasal Cannula 21% Simple mask 11,3% Reserve mask 29% NIV 37,1%</p>	<p>N = 34</p> <p>Methylprednisolon 250 mg/Tag für 3 Tage</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p>	<p>N = 34</p> <p>Standard of Care (Hydroxychloroquine sulfate, Lopinavir, Naproxen)</p>	<p>Bedarf an IMV bei Randomisierung (nur HFNC und NIV)</p>	<p>RR 0,31 (95%KI 0,07, 1,27)</p> <p>Intervention: 2/13 Patienten benötigten eine invasive Beatmung</p> <p>Vergleich: 5/10 Patienten benötigten eine invasive Beatmung</p>	<p>Keine Informationen über „Allocation Concealment“</p> <p>Nicht verblindet</p> <p>6 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten die Intervention und wurde aus der Analyse ausgeschlossen</p> <p>Studienprotokoll nicht vorhanden</p>
				Adverse Events	<p>RR 0,82 (95%KI 0,12, 5,48)</p> <p>Intervention: 2/34 Patienten erlitten ein Adverse event</p> <p>Vergleich: 2/28 Patienten erlitten ein Adverse event</p>	
				Im Krankenhaus erworbene Infektionen	<p>RR 2,49 (95%KI 0,11, 58,74)</p> <p>Intervention: 1/34 Patienten entwickelten eine Infektion im Krankenhaus</p> <p>Vergleich: 0/28 Patienten entwickelten eine Infektion im Krankenhaus</p>	

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Kortikosteroide	Vergleich SoC	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Horby, 2020 (13) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 6425</p> <p>Alter: Intervention 66,9 (SD 15,4) Jahre, Vergleich 65,8 (SD 15,8) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 25%, Vergleich 24% Herzerkrankungen = Intervention 28%, Vergleich 27%; Chronische Lungenerkrankung = Intervention 20%, Vergleich 22%; Tuberkulose = Intervention <1%, Vergleich <1%; HIV-Infektion = Intervention 1%, Vergleich <1%; schwere Lebererkrankung = Intervention 2%, Vergleich 2%; schwere Niereninsuffizienz = Intervention 8%, Vergleich 8%</p> <p>Klinischer Status bei Randomisation: No oxygen 24%; Oxygen only 60% IMV 15%</p>	<p>N = 2104</p> <p>Dexamethason 6 mg/Tag für 10 Tage</p> <p>Intravenöse oder orale Verabreichung</p>	<p>N = 4321</p> <p>Standard of Care</p>	Mortalität	<p>RR 0,89 (95%KI 0,81, 0,98)</p> <p>Intervention: 482/2104 Patienten starben</p> <p>Vergleich: 1110/4321 Patienten starben</p>	<p>8% der Patienten im Kontrollarm erhielten Dexamethason</p> <p>Nicht verblindet</p>

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Kortikosteroide	Vergleich Placebo	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Jeronimo, 2020 (14) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 416</p> <p>Alter: Intervention 54 (SD 15) Jahre, Vergleich 57 (SD 15) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 30%, Vergleich 28,3%; Bluthochdruck = Intervention 50,6%, Vergleich 47,3%; Alkoholabhängigkeit = Intervention 28,9%, Vergleich 25,1%; Herzerkrankung = Intervention 7,8%, Vergleich 6%; Asthma = Intervention 3,3%, Vergleich 1,6%; rheumatische Erkrankung = Intervention 9,4%, Vergleich 8,7%; Lebererkrankung = Intervention 39,%, Vergleich 7,1%; Tuberkulose = Intervention 2,2%, Vergleich 2,2%; COPD = Intervention 1,1%, Vergleich 0%;</p> <p>Klinischer Status bei Randomisation: IMV 33,8% Non-invasive oxygen therapy 47,8%</p>	<p>N = 209</p> <p>Methylprednisolon Natriumsuccinat 0,5 mg/kg, 2x pro Tag, für 5 Tage</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p>	<p>N = 207</p> <p>Placebo</p>	<p>Mortalität</p> <p>Viral Clearance</p> <p>Notwendigkeit einer Dialyse</p>	<p>RR 0,98 (95%KI 0,77, 1,25)</p> <p>Intervention: 79/209 Patienten starben</p> <p>Vergleich: 80/207 Patienten starben</p> <p>RR 0,99 (95%KI 0,77, 1,28)</p> <p>Intervention: 61/117 Patienten hatten virale RNA in ihrem Abstrich</p> <p>Vergleich: 50/95 Patienten hatten virale RNA in ihrem Abstrich</p> <p>RR 0,89 (95KI% 0,57, 1,41)</p> <p>Intervention: 29/191 Patienten benötigten eine Dialyse</p> <p>Vergleich: 33/194 Patienten benötigten eine Dialyse</p>	<p>Interventionsgruppe: 14 vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen, 1 nach Beginn der Behandlung ausgeschlossen, Kontrollgruppe: 5 vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen, 3 nach Beginn der Behandlung ausgeschlossen</p> <p>Nicht verblindet</p>

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Kortikosteroide	Vergleich SoC	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
REMAP-CAP, 2020 (15) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 238</p> <p>Alter: Intervention 60,4 (SD 11,6) Jahre, Vergleich 59,9 (SD 14,6) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 38,8%, Vergleich 30,6%; Asthma/COPD = Intervention 15,3%, Vergleich 16%; andere respiratorische Erkrankungen = Intervention 5,5%, Vergleich 4,2%; Nierenerkrankungen = Intervention 10,2%, Vergleich 8,7%; schwere Herzerkrankung = Intervention 6,6%, Vergleich 6,1%; Immunsuppressive Erkrankung = Intervention 5,5%, Vergleich 2,1%;</p> <p>Klinischer Status bei Randomisation: IMV+ECMO ca. 60% NIV+HFNC ca. 35%</p>	<p>N = 137</p> <p>Fixed dose Hydrocortison 50 mg/alle 6 Stunden, für 7 Tage</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p>	<p>N = 101</p> <p>Kein Hydrocortison</p>	<p>Mortalität</p> <p>Serious adverse events</p>	<p>RR 0,92 (95%KI 0,63, 1,34)</p> <p>Intervention: 41/137 Patienten starben</p> <p>Vergleich: 33/101 Patienten starben</p> <p>RR 2,95 (95%KI 0,33, 25,99)</p> <p>Intervention: 4/137 Patienten erlitten ein SAE</p> <p>Vergleich: 1/101 Patienten erlitten ein SAE</p>	<p>Unverblindete Patienten und Kliniker</p> <p>Unterschiedliche SoC</p>

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Kortikosteroide	Vergleich SoC	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Tomazini, 2020 (16) RCT	Stichprobengröße: N = 299 Alter: Intervention 60,1 (SD 15,8) Jahre, Vergleich 62,7 (SD 13,1) Jahre Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 37,8%, Vergleich 46,6%; Bluthochdruck = Intervention 60,3%, Vergleich 72,3%; Übergewicht = Intervention 30,5%, Vergleich 23,7%; Herzinsuffizienz = Intervention 7,3%, Vergleich 8,1%; chronische Niereninsuffizienz = Intervention 4,6%, Vergleich 6,1%; Klinischer Status bei Randomisation: Alle IMV	N = 151 Dexamethason 20 mg/Tag für 5 Tage, dann 10 mg/Tag für weitere 5 Tage oder bis Entlassung aus ICU Intravenöse Verabreichung	N = 148 Standard of Care	Mortalität	RR 0,92 (95%KI 0,76, 1,11) Intervention: 85/151 Patienten starben Vergleich: 91/148 Patienten starben	Unverblindet Protokollabweichungen: in der Kontrollgruppe erhielten 9,4% der Patienten Kortikosteroide
				Serious adverse events	RR 0,54 (95%KI 0,19, 1,59) Intervention: 5/151 Patienten erlitten ein SAE Vergleich: 9/148 Patienten erlitten ein SAE	
				Adverse events	RR 0,69 (95%KI 0,50, 0,96) Intervention: 41/151 Patienten erlitten ein AE Vergleich: 58/148 Patienten erlitten ein AE	
				Infektionen die im Krankenhaus erworben wurden	RR 0,75 (95%KI 0,52, 1,09) Intervention: 36/151 Patienten erlitten eine Infektion im Krankenhaus Vergleich: 47/148 Patienten erlitten eine Infektion im Krankenhaus	

				Ventilator-free days	Mittelwertdifferenz 2,60 (95%KI 0,67, 4.53) Intervention: 6,6 Tage ohne Beatmung Vergleich: 4 Tage ohne Beatmung	
--	--	--	--	----------------------	--	--

7.3 Remdesivir

Autor*innen: Kelly Ansems, Carina Benstöm, Karolina Dahms, Felicitas Grundeis, Maria-Inti Metzendorf, Agata Mikolajewska, Miriam Stegemann, Volker Thieme

7.3.1 PICO

Population: All adult in-hospital patients with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention: Treatment with Remdesivir

Vergleichsintervention: Standard of Care

7.3.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		SOC	Remdesivir	
28-day mortality	Relative risk: 0.93 (CI 95% 0.82 - 1.07) Basierend auf Daten von 7142 bei Patienten 4 Studien ¹	112 per 1000	104 per 1000	Moderat Due to serious risk of bias ²
Need for respiratory support (day 28)	Relative risk: 0.56 (CI 95% 0.38 - 0.82) Basierend auf Daten von 1682 bei Patienten 3 Studien ³	80 per 1000	45 per 1000	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, Due to very serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴
Serious adverse events	Relative risk: 0.75 (CI 95% 0.63 - 0.9) Basierend auf Daten von 1674 bei Patienten 3 Studien ⁵	253 per 1000	190 per 1000	Niedrig Due to very serious risk of bias ⁶
No need for oxygen (day 28)	Relative risk: 1.12 (CI 95% 1.0 - 1.26) Basierend auf Daten von 1682 bei Patienten 3 Studien ⁷	479 per 1000	536 per 1000	Moderat Due to serious risk of bias ⁸
Need for NIV/IMV if not NIV/IMV at baseline	Relative risk: 0.78 (CI 95% 0.44 - 1.39) Basierend auf Daten von 5730 bei Patienten 2 Studien ⁹	129 per 1000	101 per 1000	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, Due to very serious inconsistency ¹⁰
Neurological function/functiona l independence	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000	
Duration of hospitalisation	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000	

		Difference: minder per 1000		
Viral clearance	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000	
		Difference: minder per 1000		

1. Systematic review [7] with included studies: Wang 2020, WHO 2020, Beigel 2020, Spinner 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
2. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** 3 of 4 studies have some concerns for randomization: Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias. One study stopped earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits., Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; **Unzureichende Präzision: Keine.** Wide confidence intervals; **Publikationsbias: Keine.** The study of Spinner was commercially funded. ;
3. Systematic review [7] with included studies: Beigel 2020, Spinner 2020, Wang 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
4. **Risiko für Bias: Sehr schwerwiegend.** The study of Beigel was having an inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias. The study of Wang was stopped earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits, The study of Spinner had inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
5. Systematic review [6] with included studies: Wang 2020, Spinner 2020, Beigel 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
6. **Risiko für Bias: Sehr schwerwiegend.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits; **Unzureichende Präzision: Keine.** Wide confidence intervals;
7. Systematic review [6] with included studies: Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
8. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits; **Inkonsistenz: Keine.** The direction of the effect is not consistent between the included studies; **Unzureichende Präzision: Keine.** Wide confidence intervals;
9. Systematic review [9] with included studies: WHO 2020, Beigel 2020 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
10. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias; **Inkonsistenz: Sehr schwerwiegend.** 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 magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²:91%, The direction of the effect is not consistent between the included studies;

7.3.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	Less clear benefit/little difference
Remdesivir bei hospitalisierten COVID-19-Patienten zur COVID-19-Behandlung zeigt im Vergleich zur Standardtherapie keinen gesicherten Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte. Insbesondere ergibt sich kein Benefit bezüglich der 28-Tage-Mortalität sowie im Hinblick auf die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung bei zuvor nicht beatmeten Patienten. Aufgrund der Heterogenität der Studien lässt sich kein sicherer Vorteil für eine der Subgruppen ableiten. Anhand der Metaanalyse wurde kein Hinweis für eine organspezifische Toxizität beschrieben, wobei ein Einsatz nur bei normaler bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR > 30 ml/min) zugelassen ist.	
Qualität der Evidenz	Niedrig

Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird insbesondere aufgrund der großen Heterogenität der Studien und Inkonsistenz als niedrig eingeschätzt.	
Wertvorstellungen und Präferenzen	
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist zu vermuten, dass die Gabe von Remdesivir bei fehlendem nachweisbarem Nutzen bei gleichzeitig potenziellen Nebenwirkungen und intravenöser Verabreichungsform über mehrere Tage keine Therapieoption darstellt, die von Patienten bevorzugt wäre.	
Ressourcen	Important issues
Es liegt keine ökonomische Analyse zum Einsatz von Remdesivir vor. Bei derzeit nicht nachgewiesenem Benefit ist allerdings ein ungünstiger Verhältnis von Preis und Nutzen zu vermuten.	
Equity	No important issues with the recommended alternative
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es wird jedoch angenommen, dass Remdesivir aktuell in Deutschland für alle PatientInnen gleichermaßen und in jedem Krankenhaus zur Verfügung steht.	
Acceptability	Important issues, or potential issues not investigated
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist zu vermuten, dass die Gabe von Remdesivir bei fehlendem nachweisbarem Nutzen und möglichen unerwünschten Ereignissen von vielen PatientInnen und MedizinerInnen abgelehnt werden wird.	
Feasibility	No important issues with the recommended alternative
Die Umsetzung der Empfehlung wird als unproblematisch betrachtet.	

7.3.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Remdesivir	Vergleich Placebo/Standard-behandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Beigel 2020 (17) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 1062 - Alter: Intervention 58.6 (SD 14.6) Jahre, Vergleich 59.2 (SD 15.4) Jahre - Komorbiditäten: Fettleibigkeit = Intervention 45.6%, Vergleich 45.2% Diabetes mellitus = Intervention 30.8%, Vergleich 30.4%; respiratorische Erkrankungen = Intervention 7%, Vergleich 8%; Hypertonie = Intervention 50.6%, Vergleich 50.9%; Immunsuppression = Intervention 6%, Vergleich 8% - Klinischer Status per Studiendefinition: WHO moderate Intervention = 307 Pat.; Vergleich = 266 Pat. - WHO severe Intervention = 226 Pat., Vergleich = 252 Pat. 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 541 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 200-mg-Aufsättigungsdosis an Tag 1, danach 100-mg-Erhaltungsdosis täglich an den Tagen 2 bis 10 oder bis zur Krankenhausentlassung oder zum Tod - Intravenös 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 521 - Übereinstimmendes Placebo - An den europäischen Standorten und an einigen außereuropäischen Standorten wurde aufgrund eines Mangels an passendem Placebo ein normales Kochsalz-Placebo verwendet; an diesen Standorten wurden die Remdesivir- und Placebo-Infusionen mit einem undurchsichtigen Beutel und Schlauchabdeckungen maskiert, um die Verblindung aufrechtzuerhalten 	- Mortalität (übergeordnet)	- RR 0.74 (KI95% 0.54, 1.01) Intervention: 59/541 Pat.; Vergleich: 77/521 Pat.	- Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung
				- Bedarf an respiratorischer Unterstützung (übergeordnet)	- RR 0.58 (KI95% 0.38, 0.87) Intervention: 33/541 Pat.; Vergleich: 55/521 Pat.	- Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung
				- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (übergeordnet)	- RR 0.77 (KI95% 0.64, 0.94) Intervention: 130/532 Pat.; Vergleich: 163/516 Pat.	- Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung
				- Bedarf an NIV/IMV, wenn nicht NIV/IMV bei Baseline	- RR 0.57 (KI95% 0.42, 0.79) Intervention: 52/402 Pat.; Vergleich: 82/364 Pat.	- Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung
				- kein Bedarf an Sauerstoff (Tag 28)	- RR 1.15 (KI95% 1.05, 1.26) Intervention: 373/541 Pat.; Vergleich: 312/521 Pat.	- Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Remdesivir	Vergleich Placebo/Standard-behandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Spinner 2020 (18) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 596 - Alter: Intervention 10 Tagen 56 (IQR 45-66); 5 Tagen 58 (IQR 48-66), Vergleich 57 (IQR 45-66) - Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 10 Tagen 44%; 5 Tagen 37%, Vergleich 38%; Asthma = Intervention 10 Tagen 16%; 5 Tagen 12%, Vergleich 14%; Hypertonie = Intervention 10 Tagen 44%; 5 Tagen 43%, Vergleich 41%; - Klinischer Status per Studiendefinition: WHO moderate Intervention 10 Tagen 169; 5 Tagen 160 Pat.; Vergleich = 162 Pat. - WHO severe Intervention 10 Tagen 24; 5 Tagen 31 Pat., Vergleich = 38 Pat. 	<ul style="list-style-type: none"> - N 10 Tagen = 193 - N 5 Tagen = 191 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 200 mg Remdesivir an Tag 1, gefolgt von 100 mg Remdesivir einmal täglich für die folgenden Tage, infundiert über 30 bis 60 Minuten - Intravenös 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 200 - Standard-behandlung - Keine Information zu Standard Behandlung 	<p>Daten von 10 Tagen Intervention berichtet. Andere Studien berichten auch 10 Tagen Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität (übergeordnet) - Bedarf an respiratorischer Unterstützung (übergeordnet) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (übergeordnet) - kein Bedarf an Sauerstoff (Tag 28) 	<ul style="list-style-type: none"> - RR 0.78 (KI95% 0.18, 3.43) Intervention: 3/193 Pat.; Vergleich: 4/200 Pat. - RR 0.52 (KI95% 0.10, 2.80) Intervention: 2/193 Pat.; Vergleich: 4/200 Pat. - RR 0.58 (KI95% 0.27, 1.22) Intervention: 10/193 Pat.; Vergleich: 18/200 Pat. - RR 0.69 (KI95% 0.36, 1.32) Intervention: 14/193 Pat.; Vergleich: 21/200 Pat. 	<ul style="list-style-type: none"> - Baseline-Unterschiede bezüglich Diabetes, Medikation, Asthma - Baseline-Unterschiede bezüglich Diabetes, Medikation, Asthma; Der primäre Endpunkt wurde geändert, aber sie bezogen sich nicht auf das Protokoll und sie berechneten die Power nicht neu - Baseline-Unterschiede bezüglich Diabetes, Medikation, Asthma - Baseline-Unterschiede bezüglich Diabetes, Medikation, Asthma; Der primäre Endpunkt wurde geändert, aber sie bezogen sich nicht auf das Protokoll und sie berechneten die Power nicht neu

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Remdesivir	Vergleich Placebo/Standard-behandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Wang 2020 (19). RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 237 - Alter: Intervention 66 (IQR 57-73) Jahre, Vergleich 64 (IQR 53-70) Jahre - Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 25%, Vergleich 21%; Hypertonie = Intervention 46%, Vergleich 38%; - Klinischer Status per Studiendefinition: WHO moderate Intervention = 129 Pat.; Vergleich = 65 Pat. - WHO severe Intervention = 28 Pat., Vergleich = 10 Pat. 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 158 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 200 mg an Tag 1, gefolgt von 100 mg an den Tagen 2-10 als einmal tägliche Infusion - Intravenös 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 78 - Übereinstimmendes Placebo - das gleiche Volumen an Placebo-Infusionen wie Intervention für insgesamt 10 Tage 	- Mortalität (übergeordnet)	- RR 1.09 (KI95% 0.54, 2.18) Intervention: 22/158 Pat.; Vergleich: 10/78 Pat.	- Basislinienunterschiede bei Komorbiditäten
				- Bedarf an respiratorischer Unterstützung (übergeordnet)	- RR 0.41 (KI95% 0.11, 1.49) Intervention: 4/150 Pat.; Vergleich: 5/77 Pat.	- Basislinienunterschiede bei Komorbiditäten
				- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (übergeordnet)	- RR 0.70 (KI95% 0.43, 1.17) Intervention: 28/155 Pat.; Vergleich: 20/78 Pat.	- Basislinienunterschiede bei Komorbiditäten
				- kein Bedarf an Sauerstoff (Tag 28)	- RR 1.11 (KI95% 0.91,1.35) Intervention: 106/150 Pat.; Vergleich: 49/77 Pat.	- Basislinienunterschiede bei Komorbiditäten

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Remdesivir	Vergleich Placebo/Standard-behandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
WHO Solidarity Trial Consortium 2020 (20) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 11,330 - Alter: <ul style="list-style-type: none"> <50 Jahr: Intervention 961, Vergleich 952 50-69 Jahr: Intervention 1282, Vergleich 1287 ≥70 Jahr: Intervention 500, Vergleich 469 - Komorbiditäten: <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus = Intervention 26%, Vergleich 25%; respiratorische Erkrankungen = Intervention 11%, Vergleich 10% 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 2743 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 200mg an Tag 0 und 100mg an den Tagen 1 bis 9. - Intravenös 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 2708 - lokaler Behandlungsstandard 	- Mortalität (übergeordnet)	- RR 0.98 (KI95% 0.84, 1.14) Intervention: 301/2743 Pat.; Vergleich: 303/2708 Pat.	- Kein Risiko
				- Bedarf an NIV/IMV, wenn nicht NIV/IMV bei Baseline	- RR 1.03 (KI95% 0.89, 1.20) Intervention: 295/2489 Pat.; Vergleich: 284/2475 Pat.	- Kein Risiko

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

7.4 Rekonvaleszentenplasma

Autor*innen: Vanessa Piechotta, Claire Iannizzi, Marie Becker, Elena Dorando, Marco Kopp, Ina Monsef, Agata Mikolajewska, Oliver Peim, Andreas Kramer, Nicole Skoetz für das Autorenteam des Cochrane Living Systematic Reviews Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19

7.4.1 PICO

Population: Hospitalised patients with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention: Convalescent plasma

Vergleichsintervention: Standard of Care or Placebo

7.4.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		SoC or Placebo	Convalescent plasma		
28-day mortality	Relative risk: 0.96 (CI 95% 0.69 - 1.34) Basierend auf Daten von 898 bei Patienten 3 Studien	145 per 1000	139 per 1000	Moderat Due to serious imprecision ¹	Convalescent plasma probably has little or no difference on 28-day mortality
Serious Adverse Events	Relative risk: 1.31 (CI 95% 0.82 - 2.09) Basierend auf Daten von 333 bei Patienten 1 Studien	181 per 1000	237 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious risk of bias ²	We are uncertain whether convalescent plasma increases or decreases serious adverse events
Adverse events (any grade)	Relative risk: 1.07 (CI 95% 0.9 - 1.27) Basierend auf Daten von 333 bei Patienten 1 Studien	629 per 1000	673 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ³	Convalescent plasma may have little or no difference on adverse events (any grade)
Adverse events (grade 3 and 4)	Relative risk: 0.88 (CI 95% 0.55 - 1.41) Basierend auf Daten von 784 bei Patienten 2 Studien	64 per 1000	56 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴	Convalescent plasma may have little or no difference on adverse events (grade 3 and 4)
Viral clearance at day 3 post-intervention	Relative risk: 1.62 (CI 95% 0.83 - 3.16) Basierend auf Daten von 529 bei Patienten 3 Studien	345 per 1000	559 per 1000	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ⁵	We are uncertain whether convalescent plasma increases or decreases viral clearance at day 3 post-intervention
Need for dialysis at up to 28 days	(CI 95% -)	Difference: minder			Outcome not assessed in any study
Time to discharge from hospital	Hazard Ratio: 1.17 (CI 95% 0.76 - 1.82)	per 1000	per 1000	Niedrig	Convalescent plasma may increase time to discharge

	Basierend auf Daten von 436 bei Patienten 2 Studien	Difference: minder per 1000	Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ⁶	from hospital; intervention may be more favorable for severely ill patients.
Time to symptom resolution	(CI 95% -)	Difference: minder		Outcome not assessed in any study
Neurological function	(CI 95% -)	Difference: minder		Outcome not assessed in any study
Clinical status assessed with need for respiratory support (mean WHO score) at up to day 30	Measured by: Scale: 0-10 Lower better Basierend auf Daten von 554 bei Patienten 2 Studien	Mean Mean Difference: SMD 0.01 lower (CI 95% 0.18 lower - 0.15 higher)	Moderat Due to serious imprecision ⁷	Convalescent plasma probably has little or no difference on clinical status assessed with need for respiratory support (mean who score) at up to day 30

1. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of patients;
2. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Selective outcome reporting; one study with available results at low RoB, but further studies did only assess SAEs or transfusion-related SAEs for CP group; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients;
3. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** No concern in the study, but further studies do only report transfusion-related events; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Low number of patients, Only data from one study, Wide confidence intervals;
4. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** No concerns in the included studies; but further studies did only report transfusion-related events; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Low number of patients, Wide confidence intervals;
5. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Missing intention-to-treat analysis in one study, Incomplete data in one study; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** Point estimates vary widely, 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 magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²:87% (two studies only).; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of patients;
6. **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The direction of the effect is not consistent between the included studies, Point estimates vary widely; null effect for moderately ill, potential benefit for severely ill; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of patients;
7. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Low number of patients;

7.4.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	Important harms
<p>Für die Therapie mit rekonvaleszentem Plasma kann aufgrund der aktuellen Evidenz kein Vorteil hinsichtlich der Mortalität und des klinischen Zustands (gemäß WHO Skala) nach 28 Tagen festgestellt werden.</p> <p>PatientInnen, die mit rekonvaleszentem Plasma behandelt wurden, tendieren zu mehr unerwünschten Ereignissen, jedoch ist die diesbezügliche Evidenz als schwach bis sehr schwach einzuschätzen.</p> <p>Unabhängig von den allgemeinen unerwünschten Ereignissen muss das der Therapie immanente Risiko berücksichtigt werden, so wurden transfusionsbezogene Ereignisse für ca. 6% der transfundierten PatientInnen berichtet. TRALIs und TACOs traten dabei sehr selten auf.</p>	
Qualität der Evidenz	Moderat

<p>Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird als gering bis moderat eingeschätzt. Hinsichtlich der Hauptendpunkte 28-Tage-Mortalität und Verbesserung des klinischen Status kann eine moderate Evidenz konstatiert werden. Insbesondere die Evidenz zu unerwünschten Ereignissen mangelt an Aussagekraft.</p>	
<p>Wertvorstellungen und Präferenzen</p>	<p>Substantial variability is expected or uncertain</p>
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Eine Ablehnung aufgrund von Nebenwirkungen und fehlendem Nutzen erscheint wahrscheinlich. Es bleibt zudem zu bedenken, dass bestimmte PatientInnengruppen aus weltanschaulichen oder religiösen Gründen Fremdblutbestandteile ablehnen.</p>	
<p>Ressourcen</p>	<p>Important negative issues</p>
<p>Es wurde keine ökonomische Analyse durchgeführt. Die Ressourcen sind auf verschiedenen Ebenen als begrenzt einzuschätzen, beispielhaft seien hier nur die Terminierung der Spende, Infrastruktur zur Gewinnung, Aufbereitung, Lagerung, Distribution, finanzieller Rahmen, etc. genannt.</p>	
<p>Equity</p>	<p>Intervention likely increases inequity</p>
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist zu vermuten, dass rekonvaleszentes Plasma nicht für alle PatientInnen gleichermaßen, in jedem Krankenhaus und zu jeder Zeit zur Verfügung stehen könnte.</p>	
<p>Acceptability</p>	<p>Important issues, or potential issues not investigated</p>
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Aufgrund des fehlenden Nutzens scheint eine Akzeptanz der Negativempfehlung wahrscheinlich.</p>	
<p>Feasibility</p>	<p>Intervention is likely difficult to implement</p>
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Umsetzbarkeit ist abhängig von SpenderInnenverfügbarkeit und den anderen bei Resources genannten Punkten.</p>	

7.4.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Rekonvaleszentes Plasma	Vergleich SoC	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Agarwal 2020 (21) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 464</p> <p>Alter: Intervention 52 Jahre (IQR 42-60) Jahre, Vergleich 52 (IQR 41-60) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 48%, Vergleich 38% ; Respiratorische Erkrankungen = Intervention 3%, Vergleich 3%, Hypertonie = Intervention 39%, Vergleich = 35%</p> <p>Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, Moderat (PaO₂/FiO₂ zwischen 200 und 300 mm Hg oder eine Atemfrequenz von mehr als 24/min mit einer Sauerstoffsättigung von 93 % oder weniger an Raumluft) Gemäß der 10-Punkte-Skala der WHO: Stufe 4 und 5</p>	<p>N = 227</p> <p>Rekonvaleszentes Plasma</p> <p>Plasmatyp: von 262 Spendern, Volumen: 200 ml, 2 Dosen (Basislinie und nach 24 Stunden)</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p> <p>SoC: s. Vergleich</p>	<p>N = 224</p> <p>SoC: Beste Standardbehandlung (Virostatika (Hydroxychloroquin, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Oseltamivir), Breitspektrum-Antibiotika, Immunmodulatoren (Steroide, Tocilizumab) und unterstützendes Management (Sauerstoff über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, nicht-rückatmende Gesichtsmaske; nicht-invasive oder invasive mechanische Beatmung; waches Pronieren))</p>	<p>Mortalität (28 Tage)</p>	<p>RR 1,04 (95%KI 0,66, 1,63)</p> <p>Intervention: 34/227 Patienten gestorben</p> <p>Vergleich: 31/224 Patienten gestorben</p>	<p>9 Patienten erhielten nicht die ihnen zugewiesene Intervention, könnte auf das Wissen über die zugewiesene Intervention zurückzuführen sein</p>
			<p>Beurteilung des klinischen Status mit Bedarf an Atemunterstützung (mittlerer WHO-Score) bis zu Tag 30</p>	<p>Intervention: Mittelwert zur Basislinie: 4,24 (SD = 0,43) Mittelwert nach 30 Tagen: 1,78 (SD = 2,75)</p> <p>Vergleich: Mittelwert zur Basislinie: 4,21 (SD = 0,42) Mittelwert nach 30 Tagen: 1,77 (SD = 2,63)</p>		
			<p>virale clearance an Tag 3 nach der Intervention (Umwandlung in ein negatives Ergebnis für SARS-CoV-2-RNA an Tag 3)</p>	<p>RR 1,2 (95%KI 0,9, 1,5)</p> <p>Intervention: 79/184 Patienten hatten ein negatives Ergebnis an Tag 3</p> <p>Vergleich: 67/183 Patienten hatten ein negatives Ergebnis an Tag 3</p>		

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Rekonvaleszentes Plasma	Vergleich SoC	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Hamdy Salman 2020 (22) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 30</p> <p>Alter: Median: 57,0 (IQR 5,0, 66,0)</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention</p>	<p>N = 15</p> <p>Rekonvaleszentes Plasma</p> <p>Plasmavolumen: 250 ml, 1 Dosis (Basislinie und nach 24 Stunden)</p>	<p>N = 15</p> <p>SoC: Zu den verfügbaren Standardtherapien gehörten gegebenenfalls: zusätzlicher Sauerstoff, nicht-invasive und invasive</p>	<p>Viral clearance an Tag 3 nach der Intervention (Virus-negative Serokonversion an Tag 3)</p>	<p>Intervention: 0/15 Patienten mit viral clearance</p> <p>Vergleich: 0/15 Patienten mit viral clearance</p>	<p>Die geplanten und berichteten Ergebnisse konnten verglichen werden. Es gab einige Inkonsistenzen der Outcomes im</p>

	<p>33,33%, Vergleich 26,67% ; Respiratorische Erkrankungen = Intervention 13,33%, Vergleich 20%,</p> <p>Klinischer Status per Studiendefinition: stationär, Patienten, die zwei oder mehr der vierstufigen Krankheits-Schweregrad-Skala haben: 1. Atemfrequenz ≥ 24/min. (23/30 Patienten zu Beginn der Untersuchung) 2. Blutsauerstoffsättigung ≤ 93 % bei Raumluft, (19/30 Patienten bei Studienbeginn) 3. Partialdruck des arteriellen Sauerstoffs zur Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs im Verhältnis < 300 mmHg, (21/30 Patienten zu Beginn der Studie) 4. Lungeninfiltrate, die mehr als 50 % beider Lungenflügel einnehmen (21/30 Patienten bei Studienbeginn).</p>	<p>Intravenöse Verabreichung</p> <p>SoC: s. Vergleich</p>	<p>Beatmung, antibiotische Medikamente, inotrope Medikamente, Nierenersatztherapie, Antikoagulantien, Glukokortikoide, intravenöse Flüssigkeiten, Interferon und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).</p>			<p>Studienregister und des Volltextes.</p>
--	--	---	---	--	--	--

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Rekonvaleszentes Plasma	Vergleich SoC / Placebo	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Li, 2020 (23) RCT	<p>Stichprobengröße: N =103</p> <p>Alter: Median 70 Jahre (IQR 62-78)</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes: Intervention 17,3%, Vergleich 23,5% Bluthochdruck: Intervention: 55,8%, Vergleich 52,9% Krebs: Intervention: 5,8%; Vergleich 0%</p>	<p>N= 52</p> <p>Rekonvaleszentes Plasma</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p>	<p>N= 51</p> <p>SoC</p>	<p>Mortalität (28 Tage)</p> <p>Beurteilung des klinischen Status mit Bedarf an Atemunterstützung</p>	<p>RR=0,65 (95%KI 0,29-1,46)</p> <p>Intervention: 8/51 Patienten starben</p> <p>Vergleich: 12/50 Patienten starben</p> <p>Std. Mittelwertdifferenz: -0,12 (95%KI -0,51-0,26)</p>	<p>Keine Bedenken</p>

	Klinischer Status bei Randomisation: beatmet und schwerer Krankheitsstatus nach WHO			(mittlerer WHO-Score) bis zu Tag 30	Intervention: Mittelwert 2,86 (SD=2,09) Vergleich: Mittelwert 3,12 (SD=2,07)	
				Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	HR =1,61 (95%KI 0,88-2,94)	
				Viral Clearance	RR = 2,33 (95%KI 1,54-3,52) Intervention: 41/47 Patienten mit viral clearance Vergleich: 15/40 Patienten mit viral clearance	

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Rekonvaleszentes Plasma	Vergleich SoC / Placebo	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Simonovich, 2020 (24) RCT	Stichprobengröße: N =334 Alter: Median, Intervention: 62,5 (IQR 53-72,5); Vergleich: 62 (49-71) Komorbiditäten: 64,9% Adipositas: Intervention: 45,6%, Vergleich 49,5% Diabetes: Intervention 17,5%; Vergleich 20% COPD: Intervention 10,1%, Vergleich 1,9%, Asthma: 3,9%, Vergleich 4,8% Bluthochdruck; Intervention 48, 7%, Vergleich 45,7% Hämatologischer Krebs: Intervention 1,8%, Vergleich 4,8%; Solide Tumoren: Intervention 10,1%, Vergleich 10,5% Klinischer Status bei Randomisation: nicht beatmet, moderate Krankheitsschwere	N= 228 Rekonvaleszentes Plasma Intravenöse Verabreichung	N= 105 Placebo Intravenöse Verabreichung	Mortalität (28 Tage) Adverse Events (Grad 3,4) Serious Adverse Events Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	RR= 0,96 (95%KI 0,50-1,83) Intervention: 25/228 Patienten starben Vergleich: 12/105 Patienten starben RR= 0,88 (95%KI 0,55-1,41) RR= 1,31 (95%KI 0,82-2,09) HR=1,00 (95%KI 0,76-1,32)	Keine Bedenken

	<p>4,8% in der Interventionsgruppe und 6,7% in der Kontrollgruppe bekamen High-Flow-Sauerstoff (WHO-Score =6)</p> <p>85,5% vs. 81,9% erhielten Sauerstoff per Maske oder Nasenprongs (WHO Score =5),</p> <p>9,7% vs. 11,4% kein Sauerstoff (WHO-Score =4)</p>					
--	---	--	--	--	--	--

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

7.5 Ivermectin

AutorInnen: Stephanie Weibel, Maria Popp, Miriam Stegemann, Agata Mikolajewska, Peter Kranke

7.5.1 PICO

Population: Hospitalised patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and with moderate disease, according to the WHO clinical progression score (= WHO clinical progression score 4)

Intervention: Ivermectin

Vergleichsintervention: Placebo

7.5.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	Ivermectin		
Mortality	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at mortality.
Adverse events (any grade)	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at adverse events of any grade.
Need for dialysis	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at need for dialysis
Functional Independence	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at functional independence.
Viral clearance at day 14 14 days	Relative risk: 1.97 (CI 95% 1.13 - 3.45) Basierend auf Daten von 45 bei Patienten 1 Studien	391 per 1000 Difference: 379 more per 1000 (CI 95% 51 more - 958 more)	770 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹	Ivermectin may increase viral clearance at day 14
Mean duration to viral clearance during hospitalisation	Measured by: time to RT- PCR negative Scale: - Basierend auf Daten von 45 bei Patienten 1 Studien	12.7 daysMean Difference: MD 3.00 minder (CI 95% 5.43 minder - 0.57 minder)	9.7 daysMean	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	Ivermectin may decrease mean duration to viral clearance
Duration of hospitalisation	Measured by: time to discharge Scale: - Basierend auf Daten von 45 bei Patienten 1 Studien	9.7 daysMean Difference: MD 0.10 minder (CI 95% 2.43 minder - 2.23 more)	9.6 daysMean	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ³	Ivermectin may have little or no difference on duration of hospitalisation

Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)	Measured by: Scale: -	Difference: null higher		No studies were found that looked at time to symptom resolution.
Clinical status (deterioration assessed by requirement for oxygen support) during hospitalisation	Basierend auf Daten von 45 bei Patienten 1 Studien	None of the pts. in the Ivermectin-group and the placebo-group required oxygen support during hospitalisation.	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision ⁴	We are uncertain whether ivermectin improves or worsen clinical status (deterioration assessed by requirement for oxygen support) during hospitalisation.
Serious adverse events during hospitalisation	Basierend auf Daten von 45 bei Patienten 1 Studien	None of the pts. in the Ivermectin-group and the placebo-group had serious adverse drug events.	Sehr niedrig Due to very serious risk of bias, Due to very serious imprecision ⁵	We are uncertain whether ivermectin increases or decreases serious adverse events.

- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Unclear sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Unclear concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients, ;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Unclear sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Unclear concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients, ;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Unclear sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Unclear concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Low number of patients, Only data from one study;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Unclear sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Unclear concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Low number of patients, Only data from one study;
- Risiko für Bias: Sehr schwerwiegend.** Unclear sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Unclear concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting, Use of unvalidated outcome measures; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Low number of patients, Only data from one study

7.5.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	
<p>Für die Therapie mit Ivermectin kann aufgrund Vorliegen nur einer randomisiert kontrollierten Studie, die eine nur geringe Patientenzahl mit wenig patientenrelevanten Endpunkten untersucht hat, keine Aussage hinsichtlich Mortalität oder Verbesserung des klinischen Zustands (gemäß WHO Skala) von COVID-19-PatientInnen getroffen werden.</p> <p>Unabhängig von der unzureichenden Evidenz für die Anwendung bei COVID-19-PatientInnen müssen mögliche Nebenwirkungen von Ivermectin, die aus der klinischen Routine bei indikationsgerechtem Einsatz bekannt sind, bedacht werden.</p>	
Qualität der Evidenz	Sehr niedrig
Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird als sehr gering bis gering eingeschätzt.	
Wertvorstellungen und Präferenzen	
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Angesichts des eher geringen Einsatzes in der klinischen Routine in Deutschland kann keine Aussage zu Präferenzen getroffen werden.	

Ressourcen	No important issues with the recommended alternative
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Ressourcen werden nicht als begrenzt eingeschätzt.	
Equity	Factor not considered
Dieser Aspekt wurde nicht berücksichtigt.	
Acceptability	No important issues with the recommended alternative
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Empfehlung von den meisten PatientInnen und MedizinerInnen akzeptiert wird.	
Feasibility	No important issues with the recommended alternative
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Umsetzbarkeit erscheint unproblematisch.	

7.5.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Ivermectin	Vergleich Placebo/Standard-behandlung/kein Treatment	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Ahmed 2020 (25) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 45 - Keine näheren Angaben zu Alter oder Komorbiditäten - Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär ohne Beatmung oder Sauerstoff-Support ($\hat{=}$ WHO 4) 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 22 - Ivermectin 12 mg 1 x täglich über 5 Tage - Orale Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 23 - Placebo (keine näheren Angaben zu Dosierung / Frequenz) - Orale Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - Verbesserung des klinischen Status - Schwerwiegende unerwünschte (Arzneimittel-) Ereignisse - Dauer des Krankenhausaufenthalts - Virale Clearance an Tag 14 	<ul style="list-style-type: none"> - rein narrative Berichterstattung: <ul style="list-style-type: none"> - kein Patient (weder in der Interventions- noch der Vergleichsgruppe) habe während des Krankenhausaufenthalts Sauerstoff-Support benötigt. - rein narrative Berichterstattung: <ul style="list-style-type: none"> - kein Patient (weder in der Interventions- noch der Vergleichsgruppe) habe während des Krankenhausaufenthalts schwerwiegende unerwünschte (Arzneimittel-) Ereignisse erlitten. - Berichtet als mittlere Aufenthaltsdauer in Tagen <ul style="list-style-type: none"> - Intervention 9.7 Tage - Vergleich 9.6 Tage - Mittlere Differenz 0.1 Tag (95% KI 2.43 weniger - 2.23 mehr) - RR 1.97 (95%KI 1.13 - 3.45) <ul style="list-style-type: none"> - Intervention: 17/22 RT-PCR-Negative - Vergleich: 9/23 RT-PCR-Negative 	<ul style="list-style-type: none"> - Bedenken bzgl. Randomisierungsprozess und verdeckter Gruppenzuteilung - kein Studienprotokoll

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

7.6 SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper

AutorInnen: Nina Kreuzberger, Caroline Hirsch, Maria Popp, Agata Mikolajewska, Ina Monsef, Christoph Schmaderer, Miriam Stegemann, Nicole Skoetz, für das Autorenteam des Cochrane Living Systematic Reviews SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19

7.6.1 PICO 1 (Stationäre Patienten)

Population: All adult in-hospital patients with confirmed or suspected SARS-CoV-2 infection

Intervention: SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper (bamlanivimab)

Vergleichsintervention: Placebo

7.6.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	Bamlanivimab (mAB)		
28-day mortality 28 days	Relative risk: 1.39 (CI 95% 0.4 - 4.83) Basierend auf Daten von 314 Patienten aus 1 Studie	27 per 1000 Difference: 11 more per 1000 (CI 95% 16 minder - 103 more)	38 per 1000	Niedrig Due to very serious imprecision ¹	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies may have little or no difference on 28-day mortality
Clinical status assessed by need for intubation (WHO 7-9) 5 days	Relative risk: 1.49 (CI 95% 0.5 - 4.46) Basierend auf Daten von 311 Patienten aus 1 Studie	33 per 1000 Difference: 16 more per 1000 (CI 95% 16 minder - 114 more)	49 per 1000	Niedrig Due to very serious imprecision ²	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies may have little or no difference on clinical status assessed by need for intubation (who 7-9)
Serious adverse events 28 days	Relative risk: 0.93 (CI 95% 0.27 - 3.14) Basierend auf Daten von 314 Patienten aus 1 Studie	33 per 1000 Difference: 2 minder per 1000 (CI 95% 24 minder - 71 more)	31 per 1000	Niedrig Due to very serious imprecision ³	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies may have little or no difference on serious adverse events
Adverse events, grade 3-4 28 days	Relative risk: 1.27 (CI 95% 0.81 - 1.98) Basierend auf Daten von 314 Patienten aus 1 Studie	179 per 1000 Difference: 48 more per 1000 (CI 95% 34 minder - 175 more)	227 per 1000	Niedrig Due to very serious imprecision ⁴	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies may have little or no difference on adverse events, grade 3-4
Need for dialysis at database lock	Relative risk: 4.64 (CI 95% 0.22 - 95.83) Basierend auf Daten von 293 Patienten aus 1 Studie	0 per 1000 Difference: 0 minder per 1000 (CI 95% 0 minder - 0 minder)	13 per 1000	Niedrig Due to very serious imprecision ⁵	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies may have little or no difference on need for dialysis The absolute risk of the intervention group refers to the observed events of the study and the risk of the control group is not calculated due to a lack of events.
Neurological function: acute delirium at database lock	Relative risk: 3.71 (CI 95% 0.42 - 32.8) Basierend auf Daten von 293 Patienten aus 1 Studie	7 per 1000 Difference: 19 more per 1000 (CI 95% 4 minder - 223 more)	26 per 1000	Niedrig Due to very serious imprecision ⁶	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies may have little or no difference on neurological function: acute delirium

Neurological function: Cerebrovascular accident/stroke at database lock	Relative risk: 0.31 (CI 95% 0.01 - 7.53) Basierend auf Daten von 293 Patienten aus 1 Studie	7 per 1000	2 per 1000	Niedrig Due to very serious imprecision ⁷	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies may have little or no difference on neurological function: cerebrovascular accident/stroke
Time to hospital discharge up to day 10	Hazard Ratio: 0.97 (CI 95% 0.78 - 1.2) Basierend auf Daten von 314 Patienten aus 1 Studie	762 per 1000	752 per 1000	Moderat Due to serious imprecision ⁸	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies probably has little or no difference on time to hospital discharge
Viral clearance	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at viral clearance.
Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)	Measured by: Scale: - Lower better	Difference: null higher			No studies were found that looked at time to symptom resolution.
Clinical status at day 28 (not specified) 28 days	Basierend auf Daten von 159 Patienten aus 1 Studie	Odds ratio: 0.83; 95% CI: 0.43 - 1.63; value < 1 favours placebo (Summary odds ratio (LY-CoV555/Placebo) of being in a 'better category' (Odds ratio for clinical improvement, without specification of clinical status at follow up).		Sehr niedrig Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ⁹	We are uncertain whether SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies improves or worsens clinical status at day 28.

- Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
- Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
- Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics,;
- Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Low number of patients, imbalances in baseline characteristics, Wide confidence intervals;
- Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
- Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
- Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics, ;
- Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
- Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the outcomes of interest and those reported (clinical status reported differs from definition of outcome of interest), ; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Low number of patients, imbalances in baseline characteristics;

7.6.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	Important harms
Aus der einzigen vorliegenden Phase 3 Studie (Activ-3, DOI: 10.1056/NEJMoa2033130) lässt sich für keinen der analysierten Endpunkte ein Benefit in der Therapiegruppe feststellen. Es besteht die Sorge, dass - wegen der geringen Zahl der Events allerdings mit niedrigem Evidenzgrad - häufiger adverse events grade 3-4 und das	

Eintreten einer Dialysepflichtigkeit auftreten können. Gleiches gilt für den neurologischen Endpunkt des akuten Delirs.	
Qualität der Evidenz	Niedrig
Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird als sehr gering bis moderat eingeschätzt. Hinsichtlich der Hauptendpunkte 28-Tage-Mortalität und Verbesserung des klinischen Status kann nur eine niedrige Evidenz konstatiert werden.	
Wertvorstellungen und Präferenzen	Substantial variability is expected or uncertain
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Wir vermuten, dass es eine große Variabilität zwischen PatientInnen geben könnte, insbesondere in Hinblick auf fehlenden nachweisbaren Nutzen für hospitalisierte PatientInnen und mögliche relevante Nebenwirkungen. Gerade durch die zahlreichen Medienberichte über den Ankauf größerer Mengen an monoklonalen Antikörpern durch das BMG könnte eine große Erwartungshaltung in der Bevölkerung bestehen, mit diesen neuen Medikamenten behandelt zu werden. Ebenso könnte das BMG und die Bevölkerung ein großes Interesse daran haben, dass bereits eingekaufte Ressourcen auch eingesetzt werden. Sollten Patient*innen/Angehörige auf Grund von Berichterstattungen in den Medien nach dieser Therapieoption fragen, ist eine umfassende Aufklärung über das Nutzen/Risiko-Verhältnis notwendig.	
Ressourcen	Important negative issues
Es wurde keine ökonomische Analyse durchgeführt. Die Ressourcen werden auf verschiedenen Ebenen als begrenzt eingeschätzt. Es wurde ein begrenztes Kontingent von SARS-CoV-2-Antikörpern, u.a. Bamlanivimab staatlich erworben, ggf. könnten in Zukunft Lieferengpässe auftreten. Es wurden bislang nur Universitätskliniken beliefert, die auf Anfrage an definierte Krankenhäuser in der Region weiterliefern. Betont seien hier die sehr hohen Kosten für die Therapie, die allerdings den Krankenhäusern nicht in Rechnung gestellt werden, sondern im Rahmen der bereits eingekauften Dosen kostenfrei an die Krankenhäuser verteilt werden. Nach Verbrauch dieser „kostenlosen“ Dosen ist dieser Aspekt für Deutschland neu zu bewerten.	
Equity	No important issues with the recommended alternative
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es wird jedoch angenommen, dass monoklonale SARS-CoV-2 Antikörper aktuell in Deutschland für alle PatientInnen gleichermaßen und in jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen. Allerdings könnte die Transportlogistik mit Kühltransport von den vom BMG belieferten Universitätskliniken an die nicht-universitären Krankenhäusern zu einer möglichen Benachteiligung und verzögerter Verfügbarkeit führen. Nach Verbrauch des Kontingents kann es desweiteren zu Lieferengpässen und dadurch zu einer Priorisierung von Patientengruppen kommen.	
Acceptability	Important issues, or potential issues not investigated
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Gabe von monoklonalen SARS-CoV-2 Antikörpern bei fehlendem nachweisbarem Nutzen und möglichen unerwünschten Ereignissen in der untersuchten Patientengruppe von PatientInnen und MedizinerInnen abgelehnt werden wird, so dass eine Akzeptanz der Negativempfehlung gegeben ist.	
Feasibility	No important issues with the recommended alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Umsetzbarkeit erscheint im Wesentlichen unproblematisch, da bereits ein Kontingent eingekauft wurde und bevorratet ist. Einschränkend ist auch hier zu erwähnen, dass die zentrale Belieferung von Universitätskliniken mit Weiterverteilung an nicht-universitäre Einrichtungen zu hohen logistischen Anforderungen an die Krankenhausapotheken führen könnte.

7.6.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Monoklonale Antikörper	Vergleich SoC/Placebo	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Lundgren (ACTIV-3) 2020 (26) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 314</p> <p>Alter: Intervention 63 (IQR 50-72) Jahre, Vergleich 59 (SD 48-71) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Adipositas: Intervention: 50%, Vergleich 55% Bluthochdruck: Intervention: 50%, Vergleich: 48% Diabetes: Intervention: 33%, Vergleich: 24% Niereninsuffizienz: Intervention: 15%, Vergleich: 6% Asthma: Intervention: 9%, Vergleich: 9% Herzinsuffizienz: Intervention: 7%, Vergleich: 1% Jegliche Behandlung: Intervention: 72%, Vergleich: 65%</p> <p>Klinischer Status bei Randomisation: Stationär, leichte bis schwere Erkrankung (NIV:15% der Patienten)</p>	<p>N = 163</p> <p>SoC: s. Vergleich</p> <p>SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper: Ly-CoV555 (Bamlanivimab/LY3819253) Einzeldosis: 7g</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p>	<p>N = 151</p> <p>SoC: hochwertige unterstützende Behandlung (einschließlich Remdesivir und, wenn angezeigt, zusätzlicher Sauerstoff und Glukokortikoide)</p> <p>Placebo: Einzeldosis</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p>	Mortalität (28 Tage)	<p>RR 1,39 (95%KI 0,4, 4,83)</p> <p>Intervention: 6/163 Patienten starben</p> <p>Vergleich: 4/151 Patienten starben</p>	Keine Bedenken
				Klinischer Status gemessen als „Need for intubation“ (WHO 7-9) an Tag 5	<p>RR: 1,49 (95%KI: 0,50 –4,46)</p> <p>Intervention: 9/161 Patienten wurden intubiert oder starben</p> <p>Vergleich: 5/150 Patienten wurden intubiert</p>	
				Serious adverse events	<p>Intervention: 5/163 Patienten erlitten ein SAE</p> <p>Vergleich: 5/151 Patienten erlitten ein SAE</p>	
				Adverse events (Grad 3-4)	<p>Intervention: 37/163 Patienten erlitten ein Grad 3-4 AE</p> <p>Vergleich: 27/151 Patienten erlitten ein Grad 3-4 AE</p>	
				Notwendigkeit einer Dialyse	<p>RR 4,64 (95%KI 0,22, 95,83)</p> <p>Intervention: 2/152 Patienten benötigten eine Dialyse</p> <p>Vergleich: 0/141 Patienten benötigten eine Dialyse</p>	

				Neurologische Funktionsstörung (Tag 28) Akutes Delirium	RR 3,71 (95%KI 0,42, 32,80) Intervention: 4/152 Patienten hatten eine Funktionsstörung Vergleich: 1/141 Patienten hatten eine Funktionsstörung	
				Neurologische Funktionsstörung (Tag 28) Zerebrovaskuläres Ereignis/ Schlaganfall	RR 0,31 (95%KI 0,01, 7,53) Intervention: 0/152 Patienten hatten eine Funktionsstörung Vergleich: 1/141 Patienten hatten eine Funktionsstörung	
				Zeit bis zur Krankenhausentlassung	HR: 0,97 (95%KI: 0,78 bis 1,20) Werte < 1 favorisieren Placebo	

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

7.6.5 PICO 2: (ambulante Patienten) neu Mai 2021

Population: Adult in-hospital patients not hospitalised due to COVID-19

Intervention: SARS-CoV-2 spezific monoclonal: Bamlanivimab and etesevimab

Vergleichsintervention: Placebo

7.6.6 Evidenztabelle (Summary of Findings) neu Mai 2021

PICO (3.23)

Population: Adult in-hospital patients not hospitalised due to COVID-19

Intervention: SARS-CoV-2 specific monoclonal antibody: bamlanivimab

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	bamlanivimab		
28-day mortality, 0.7g 29 days	(CI 95% -) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien	0 per 1000	0 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, no events observed, Due to serious indirectness ¹	There were no patients who experienced 28- day mortality, it was thus not possible to determine whether the SARS-CoV-2- neutralising mab bamlanivimab, 0.7g has an effect.
28-day mortality, 2.8g 29 days	(CI 95% -) Basierend auf Daten von 263 bei Patienten 1 Studien	0 per 1000	0 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, no events observed, Due to very serious indirectness, Due to serious indirectness ¹	There were no patients who experienced 28- day mortality, it was thus not possible to determine whether the SARS-CoV-2- neutralising mab bamlanivimab, 2.8g has an effect.
28-day mortality, 7g 29 days	(CI 95% -) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien ³	0 per 1000	0 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, no events observed, Due to serious indirectness ¹	There were no patients who experienced 28- day mortality, it was thus not possible to determine whether the SARS-CoV-2- neutralising mab bamlanivimab, 7g has an effect.
60-day mortality	(CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at 60-day mortality.
Clinical progression	(CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at clinical progression.

Hospital admission; 0.7g day 29	Relative risk: 0.17 (CI 95% 0.02 - 1.33) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien5	58 per 1000	10 per 1000	Sehr niedrig Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ³	We are uncertain whether bamlanivimab 0.7g increases or decreases hospital admissions.
Hospital admission; 2.8g day 29	Relative risk: 0.32 (CI 95% 0.07 - 1.47) Basierend auf Daten von 263 bei Patienten 1 Studien7	58 per 1000	19 per 1000	Sehr niedrig Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ³	We are uncertain whether bamlanivimab 2.8g increases or decreases hospital admissions.
Hospital admission; 7.0g day 29	Relative risk: 0.34 (CI 95% 0.08 - 1.56) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien9	58 per 1000	20 per 1000	Sehr niedrig Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ³	We are uncertain whether bamlanivimab 7.0g increases or decreases hospital admissions.
Adverse events, all grades; 0.7g	Relative risk: 0.99 (CI 95% 0.66 - 1.5) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien11	269 per 1000	266 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness ⁶	We are uncertain whether bamlanivimab 0.7g improves or worsens all grade adverse events.
Adverse events, all grades; 2.8g	Relative risk: 0.9 (CI 95% 0.59 - 1.38) Basierend auf Daten von 263 bei Patienten 1 Studien13	269 per 1000	242 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness ⁷	We are uncertain whether bamlanivimab 2.8g improves or worsens all-grade adverse events.
Adverse events, all grades; 7g	Relative risk: 0.81 (CI 95% 0.52 - 1.27) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien15	269 per 1000	218 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness ⁸	We are uncertain whether bamlanivimab 7.0g improves or worsens all-grade adverse events.
Serious adverse events, 0.7g	Relative risk: 0.51 (CI 95% 0.02 - 12.47) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien17	6 per 1000	3 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision - only one event, Due to serious indirectness ⁹	There were too few who experienced the serious adverse events to determine whether bamlanivimab 0.7g made a difference.
Serious adverse events, 2.8g	Relative risk: 0.48 (CI 95% 0.02 - 11.78) Basierend auf Daten von 263 bei Patienten 1 Studien19	6 per 1000	3 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision - only one event, Due to serious indirectness ¹⁰	There were too few who experienced serious adverse events to determine whether bamlanivimab 2.8g made a difference.
Serious adverse events, 7.0g	Relative risk: 0.51 (CI 95% 0.02 - 12.47) Basierend auf Daten von 257 bei Patienten 1 Studien21	6 per 1000	3 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision - only one event, Due to serious indirectness ¹¹	There were too few who experienced the serious adverse events to determine whether bamlanivimab 7.0g made a difference.
Viral clearance, 0.7g	Relative risk: 0.92 (CI 95% 0.43 - 1.93)	110 per 1000	101 per 1000	Sehr niedrig	We are uncertain whether bamlanivimab

day 7	Basierend auf Daten von 244 bei Patienten 1 Studien23	Difference: 9 minder per 1000 (CI 95% 63 minder - 102 meer)		Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness24	0.7g increases or decreases the proportion of patients with viral clearance at day 7.
Viral clearance, 2.8g day 7	Relative risk: 1.08 (CI 95% 0.53 - 2.18) Basierend auf Daten von 246 bei Patienten 1 Studien25	110 per 1000	119 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness26	We are uncertain whether bamlanivimab 2.8g increases or decreases the proportion of patients with viral clearance at day 7.
Viral clearance, 7.0g day 7	Relative risk: 0.73 (CI 95% 0.33 - 1.65) Basierend auf Daten von 244 bei Patienten 1 Studien27	110 per 1000	80 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness28	We are uncertain whether bamlanivimab 7.0g increases or decreases the proportion of patients with viral clearance at day 7.
Viral clearance, 0.7g day 15	Relative risk: 1.07 (CI 95% 0.69 - 1.82) Basierend auf Daten von 223 bei Patienten 1 Studien29	257 per 1000	275 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness30	We are uncertain whether bamlanivimab 0.7g increases or decreases the proportion of patients with viral clearance at day 15.
Viral clearance, 2.8g day 15	Relative risk: 1.2 (CI 95% 0.79 - 1.82) Basierend auf Daten von 229 bei Patienten 1 Studien31	257 per 1000	308 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness32	We are uncertain whether bamlanivimab 2.8g increases or decreases the proportion of patients with viral clearance at day 15.
Viral clearance, 7.0g day 15	Relative risk: 1.03 (CI 95% 0.66 - 1.61) Basierend auf Daten von 226 bei Patienten 1 Studien33	257 per 1000	265 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness34	We are uncertain whether bamlanivimab 7.0g increases or decreases the proportion of patients with viral clearance at day 15.
Need for dialysis	(CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at need for dialysis.
Neurological function	(CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at neurological function.
Length of hospital stay	(CI 95% -)	Difference: minder			Not applicable, study conducted in ambulatory setting.

Quality of Life	Measured by: Scale: -	Difference: null lower	No studies were found that looked at quality of life.
-----------------	--------------------------	-------------------------------	---

- Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study was included, no deaths were observed up to the time point of the current intervention.;
- Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]
- Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals;
- Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]
- Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients - only one event;
- Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]
- Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals;
- Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]
- Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals;
- Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
- Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients;

PICO-2

Population: Adult in-hospital patients not hospitalised due to COVID-19

Intervention: SARS-CoV-2 spezific monoclonal: Bamlanivimab and etesevimab

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitrahmen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	bamlanivimab and etesevimab		
28-day mortality 29 days	(CI 95% -) Basierend auf Daten von 268 bei Patienten 1 Studien	0 per 1000	0 per 1000	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, no events observed, Due to serious indirectness ¹	There were no patients who experienced 28-day mortality, it was thus not possible to determine whether bamlanivimab and etesevimab in combination have an effect.
60-day mortality	(CI 95% -)				

				No studies were found that looked at 60-day mortality.
Clinical progression	(CI 95% -)		Difference: minder	No studies were found that looked at clinical progression.
Adverse events, all grades	Relative risk: 0.63 (CI 95% 0.63 - 1.02) Basierend auf Daten von 268 bei Patienten 1 Studien2	269 per 1000	169 per 1000 Difference: 100 minder per 1000 (CI 95% 100 minder - 5 meer)	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness ³ We are uncertain whether bamlanivimab and etesevimab in combination increase or decrease all-grade adverse events.
Serious adverse events	Relative risk: 1.39 (CI 95% 0.09 - 22.03) Basierend auf Daten von 268 bei Patienten 1 Studien4	6 per 1000	8 per 1000 Difference: 2 meer per 1000 (CI 95% 5 minder - 126 meer)	Sehr niedrig Due to very serious imprecision - only one event, Due to serious indirectness ⁵ There were too few who experienced serious adverse events to determine whether bamlanivimab and etesevimab in combination made a difference.
Viral clearance day 7	Relative risk: 1.27 (CI 95% 0.65 - 2.48) Basierend auf Daten von 245 bei Patienten 1 Studien6	110 per 1000	140 per 1000 Difference: 30 meer per 1000 (CI 95% 38 minder - 163 meer)	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness ⁷ We are uncertain whether bamlanivimab and etesevimab in combination increase or decrease the proportion of patients with viral clearance at day 7.
Viral clearance day 15	Relative risk: 1.43 (CI 95% 0.97 - 2.1) Basierend auf Daten von 230 bei Patienten 1 Studien ⁸	257 per 1000	368 per 1000 Difference: 111 meer per 1000 (CI 95% 8 minder - 283 meer)	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness ⁹ We are uncertain whether bamlanivimab and etesevimab in combination increase or decrease the proportion of patients with viral clearance at day 15.

Need for dialysis	(CI 95% -)			No studies were found that looked at need for dialysis.
Neurological function	(CI 95% -)			No studies were found that looked at neurological function.
Length of hospital stay	(CI 95% -)			Not applicable, study conducted in ambulatory setting.
Hospital admission day 29	Relative risk: 0.15 (CI 95% 0.02 - 1.2) Basierend auf Daten von 268 bei Patienten 1 Studien ¹⁰	58 per 1000 9 per 1000 Difference: 49 minder per 1000 (CI 95% 57 minder - 12 meer)	Sehr niedrig Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness ¹¹	We are uncertain whether bamlanivimab and etesevimab in combination increases or decreases hospital admission at day 29.
Quality of Life	Measured by: Scale: -			No studies were found that looked at quality of life.

1. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study was included, no deaths were observed up to the time point of the current intervention.;
2. Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]
3. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals;
4. Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]
5. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients - only one event;
6. Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]
7. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals;
8. Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above [11]

9. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Wide confidence intervals;
10. Primary study [11] **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention above .
11. **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the population of interest and those studied: The current study explicitly excludes hospitalised patients, patients with serious infections, patients with comorbidities that require surgery within 7 days or any other serious concomitant diseases considered as ineligible for participation by the investigator.; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients;

Referenzen

[11] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Kumar P, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Durante M, Oakley G, Schade AE, Holzer TR, Ebert PJ, Higgs RE, Kallewaard NL, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Shen L, Skovronsky DM : Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(7):632-644

7.6.7 Von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden

Aus der einzigen vorliegenden Phase 3 Studie, in die ausschließlich nicht-hospitalisierte Patient*innen eingeschlossen wurden, lässt sich für keinen der analysierten Endpunkte ein Benefit durch die Gabe von Bamlanivimab oder Bamlanivimab mit Etesevimab in der Therapiegruppe feststellen. Es wurde eine nur geringe Zahl von unerwünschten Ereignissen mit niedrigem Evidenzgrad berichtet (SAE und AE).

Qualität der Evidenz

Sehr niedrig

Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird als sehr gering eingeschätzt. Hinsichtlich des Hauptendpunkts 28-Tage-Mortalität kann nur eine niedrige Evidenz konstatiert werden.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Wir vermuten, dass es eine Variabilität zwischen Patient*innen geben könnte, insbesondere in Hinblick auf fehlenden Daten für hospitalisierte Patient*innen, die sich nicht aufgrund von COVID-19 in stationärer Behandlung befinden und der fehlenden Zulassungsgenehmigung in Deutschland. Durch zahlreiche Medienberichte über den Ankauf größerer Mengen an monoklonalen Antikörpern durch das BMG könnte eine große Erwartungshaltung in der Bevölkerung bestehen, mit diesen neuen Medikamenten behandelt zu werden. Ebenso könnte das BMG und die Bevölkerung ein großes Interesse daran haben, dass bereits eingekaufte Ressourcen auch eingesetzt werden.

Ressourcen

Es wurde keine ökonomische Analyse durchgeführt. Es wurde ein begrenztes Kontingent von SARS-COV-2-Antikörpern, u.a. Bamlanivimab und Casirivimab/Imdevimab durch das BMG beschafft. Das Kombinationsprodukt Bamlanivimab/Etesevimab ist laut Berichten bestellt, aber noch nicht in Deutschland verfügbar. Nach Verbrauch dieser Dosen ist dieser Aspekt für Deutschland neu zu bewerten. Die Ressourcen werden auf verschiedenen Ebenen als begrenzt eingeschätzt, sollte die Fallzahl deutlich ansteigen.

Equity

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es wird jedoch angenommen, dass monoklonale SARS-CoV-2 Antikörper aktuell in Deutschland für alle Patient*innen gleichermaßen und in jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen. Allerdings könnte die Transportlogistik mit Kühltransport von den vom BMG belieferten Apotheken zu einer möglichen Benachteiligung und verzögerter Verfügbarkeit führen. Nach Verbrauch des Kontingents kann es des Weiteren zu Lieferengpässen und dadurch zu einer Priorisierung von Patientengruppen kommen.

Acceptability

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Gabe von monoklonalen SARS-CoV-2 Antikörpern bei fehlenden Daten zum Nutzen bei der untersuchten Patientengruppe, hospitalisierte Patient*innen, die sich nicht aufgrund von COVID-19 in stationärer Behandlung befinden, mit einer Variabilität akzeptiert werden wird, so dass eine teilweise Akzeptanz der Empfehlung gegeben ist.

Feasibility

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Umsetzbarkeit erscheint im wesentlichen unproblematisch, da bereits ein Kontingent eingekauft wurde und bevorratet ist. Einschränkend ist auch hier zu erwähnen, dass die zentrale Belieferung von ausgesuchten Kliniken mit Weiterverteilung an nicht-universitäre Einrichtungen zu hohen logistischen Anforderungen an die Krankenhausapotheken führen könnte.

7.6.8 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Gottlieb 2020 (BLAZE-1) (27) RCT Diese Studie wurde für den Vergleich „Bamlanivimab vs. Placebo“ und „Bamlanivimab mit Etesevimab vs. Placebo“ herangezogen	<p>Stichprobengröße: N = 592 randomisiert N = 574 modifiziertes Intention-to-Treat Set</p> <p>Alter (median, IQR): 0.7g: 39 (31-58) 2.8g: 45 (31-56) 7.0g: 46 (34-55) Kombi: 44 (30-60) Placebo: 46 (35-57)</p> <p>Komorbiditäten: <i>Adipositas:</i> 0.7g: 45/100 (45.0%) 2.8g: 56/106 (52.8%) 7.0g: 35/97 (36.1%) Kombi: 40/109 (36.7%) Placebo: 72/152 (47.4%)</p> <p><i>Jeglicher Risikofaktor:</i> 0.7g: 74/101 (73.3%) 2.8g: 78/107 (72.9%) 7.0g: 63/101 (62.4%) Kombi: 67/112 (59.8%) Placebo: 105/156 (67.3%)</p> <p><i>Bluthochdruck:</i> NB <i>Diabetes:</i> NB</p>	<p>N = 418</p> <p>SoC: s. Vergleich</p> <p>Intervention 1: Bamlanivimab N = 101 Dosen: einmalig 0,7g Verabreichung: intravenös</p> <p>Intervention 2: Bamlanivimab N = 104 Dosen: einmalig 2,8g Verabreichung: intravenös</p> <p>Intervention 3: Bamlanivimab N = 101 Dosen: einmalig 7,0g Verabreichung: intravenös</p> <p>Intervention 4: Bamlanivimab + Etesevimab N = 112</p>	<p>N = 156</p> <p>Placebo: Einzeldosis Verabreichung: intravenös</p> <p>SoC: unterstützende Behandlung, auch bei Weiterentwicklung des „Standard of Care“; einschließlich Remdesivir bei Hospitalisierung und schwerer Erkrankung. Acetaminophen und Kortikosteroide jederzeit erlaubt. Ansonsten lokale SoC. Rekonvaleszentenplasma war nicht erlaubt.</p>	<p>Mortalität (29 Tage)</p> <p>Hospital admission</p> <p>Adverse events (alle Grade)</p> <p>Serious adverse events</p>	<p>RR: Nicht schätzbar</p> <p>0.7g: 0/101 2.8g: 0/104 7.0g: 0/101 Kombi: 0/112 Placebo: 0/156</p> <p>0.7g: RR 0,17 (0,02 – 1,33); 1/101 2.8g: RR 0.32 (0,07 – 1,47); 2/104 7.0g: RR 0.34 (0,08 – 1,56); 2/101 Kombi: RR 0,15 (0,02 – 1,20); 1/112 Placebo: 9/156</p> <p>0.7g: RR 0.99 (0,66 – 1,50); 27/101 2.8g: RR 0.90 (0,59 – 1,38); 26/107 7.0g: RR 0.81 (0,52 – 1,27); 22/101 Kombi: RR 0,63 (0,39 – 1,02); 19/112 Placebo: 42/156</p> <p>0.7g: RR 0.51 (0,02 – 12,47); 0/101 2.8g: RR 0,48 (0,02 – 11,78); 0/104</p>	Keine Bedenken

<p><i>Niereninsuffizienz: NB</i> <i>Asthma: NB</i> <i>Herzinsuffizienz: NB</i></p> <p>Klinischer Status bei Randomisierung: ambulantes Setting</p>	<p>Dosen: einmalig 2,8g und 2,8g Verabreichung: intravenös</p>			<p>7.0g: RR 0,51 (0,02 – 12,47); 0/101 Kombi: RR 1,39 (0,09 – 22,03); 1/112 Placebo: 1/156</p>	
				<p>Viral clearance, Tag 7</p>	<p>0.7g: RR 0,92 (0,43 – 1,93); 10/101 2.8g: RR 1,08 (0,53 – 2,18); 12/104 7.0g: RR 0,73 (0,33 – 1,65); 8/101 Kombi: RR 1,27 (0,65 – 2,48); 14/112 Placebo: 16/156</p>
				<p>Viral clearance, Tag 15</p>	<p>0.7g: RR 1,07 (0,69 – 1,66); 25/101 2.8g: RR 1,20 (0,79 – 1,82); 30/104 7.0g: RR 1.03 (0,66 – 1,61); 25/101 Kombi: RR 1,43 (0,97 – 2.10); 36/112 Placebo: 34/156</p>

7.7 Tocilizumab aktualisiert Mai 2021

AutorInnen: Christine Schmucker, Joerg Meerpohl, Falk Fichtner, Anna-Lena Fischer, Sven Laudi für das AutorInnenteam des Cochrane Living Systematic Reviews Interleukin 6 blocking agents for treating COVID-19.

7.7.1 PICO

Population: All adult in-hospital patients with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention: Tocilizumab+Standard of Care

Vergleichsintervention: Standard of Care(+Placebo)

7.7.2 Evidenztabelle (Summary of Findings) aktualisiert Mai 2021

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		SoC(+Placebo)	Tocilizumab+S oC		
Mortality (D28)	Relative risk: 0.89 (CI 95% 0.8 - 0.99) Basierend auf Daten von 6481 bei Patienten 9 Studien	302 per 1000	266 per 1000	Moderat Some concerns regarding risk of bias ¹	
Progression to IMV among those without IMV at baseline	Relative risk: 0.79 (CI 95% 0.7 - 0.89) Basierend auf Daten von 4818 bei Patienten 5 Studien	209 per 1000	165 per 1000	Moderat Some concerns regarding risk of bias ²	
Need for new haemodialysis haemofiltration	Relative risk: 0.5 (CI 95% 0.14 - 1.78) Basierend auf Daten von 4238 bei Patienten 2 Studien	83 per 1000	42 per 1000	Sehr niedrig concerns regarding risk of bias, inconsistency and imprecision ³	
Number of patients discharged D28	Relative risk: 1.01 (CI 95% 0.77 - 1.33) Basierend auf Daten von 4245 bei Patienten 2 Studien	506 per 1000	511 per 1000	Sehr niedrig concerns regarding risk of bias, inconsistency and imprecision ⁴	
Liberation of additional oxygen D28 or earlier	Relative risk: 1.06 (CI 95% 0.93 - 1.2) Basierend auf Daten von 930 bei Patienten 5 Studien	685 per 1000	726 per 1000	Sehr niedrig concerns regarding risk of bias, inconsistency and imprecision ⁵	
Liberation of IMV among those with IMV at baseline	Relative risk: 1.05 (CI 95% 0.86 - 1.27) Basierend auf Daten von 730 bei Patienten 2 Studien	350 per 1000	368 per 1000	Niedrig concerns regarding risk of bias and imprecision ⁶	

Serious adverse events	Relative risk: 0.91 (CI 95% 0.76 - 1.08) Basierend auf Daten von 2441 bei Patienten 9 Studien	146 per 1000	133 per 1000	Niedrig concerns regarding risk of bias and imprecision ⁷	RECOVERY did not adequately report serious adverse events (data could not be extracted)
Adverse events (any grade)	Relative risk: 1.06 (CI 95% 0.85 - 1.32) Basierend auf Daten von 1574 bei Patienten 7 Studien	462 per 1000	490 per 1000	Sehr niedrig concerns regarding risk of bias, inconsistency and imprecision ⁸	RECOVERY did not adequately report adverse events (data could not be extracted)
		Difference: 13 fewer per 1000 (CI 95% 35 minder - 12 meer)			
		Difference: 28 meer per 1000 (CI 95% 69 minder - 148 meer)			

- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** I² = 49% (due to study with a large number of patients and a small study, effect estimate in same direction); **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results; **Inkonsistenz: Sehr schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 82%; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** I²: 54%; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported results; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** I²: 68%; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;

7.7.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung aktualisiert Mai 2021

Nutzen und Schaden

Wir sehen einen leichten positiven Effekt (Sterblichkeit, Progression zur invasiven Beatmung) für die Gesamtpopulation unter Tocilizumab Therapie. Gleichzeitig sehen wir aber Subpopulationen (Patienten mit milder bis moderater COVID-19 Pneumonie ohne respiratorischen Support, invasiv beatmete Patienten) in den Einzelstudien, bei denen keine positiven Effekte auf die Sterblichkeit nachweisbar sind. Keine negativen Effekte im Sinne von vermehrten SAEs o. AEs. Somit aus insgesamt 9 RCTs kein Hinweis für relevanten Benefit o. Harm.

Qualität der Evidenz

Niedrig

Zehn final publizierte randomisiert kontrollierte Studien berichten Daten zu den priorisierten Outcome-Variablen Sterblichkeit, Klinische Verbesserung, Unerwünschte Effekte mit einer sehr niedrig bis moderaten Studienqualität.

Zur 28d Sterblichkeit ist die Qualität der Daten als moderat einzuschätzen, die Daten zu Effekten auf den klinischen Verlauf sowie zu SAEs und AEs sind von niedriger bis sehr niedriger Qualität.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Es liegen keine Erkenntnisse zu Patientenpräferenzen hinsichtlich des Einsatzes von Tocilizumab vor.

Ressourcen

Important issues

Die Leitliniengruppe sieht die hohen Kosten der Therapie mit Tocilizumab z.B. im Vergleich mit der Therapie mit Dexamethason im Bezug auf den bisher nicht belegten therapeutischen Nutzen von Tocilizumab bei der Behandlung von COVID-19 Patienten an.

- Erstattung unklar

Equity

No important issues with the recommended alternative

Acceptability

Important issues, or potential issues not investigated

- Erstattung unklar

Feasibility

No important issues with the recommended alternative

7.7.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Tocilizumab+SoC	Vergleich SoC (+Placebo)	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Gordon 2021 (28) REMAP-CAP	<p>Stichprobengröße: N =826 (randomisiert, einschließlich N =48 Sarilumab); Follow-up:90 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (severe to critical) - Alter (MW): 61,4 – 63,4 Jahre / 583 Männlich - ICU (admitted to ICU): 100% - Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=3/ Severe: n=567/ Critical: n=233 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=570; intubiert: n=233 - C-reactive protein (median): 130-150 mg/L <p>Einschlusskriterien: 1) Adult patient admitted to hospital with acute illness due to suspected or proven pandemic (Covid-19) infection 2) Severe disease state, defined by receiving respiratory or cardiovascular organ failure support in an ICU 3) Microbiological testing for SARS-CoV-2 of upper or lower respiratory tract secretions or both has occurred or is intended to occur</p> <p>Dropouts: 34/826 (4%); withdrawal due to adverse events: NR</p>	<p>N = 366</p> <p>Tocilizumab (8 mg/kg infusion, maximum 800 mg), a 2nd infusion could be administered 12 to 24 hours after the 1st at the discretion of the treating clinician. 29% received a 2nd dose. Treatment initiated within 24 hours after starting organ support in the ICU.</p> <p><u>Cointerventions:</u> <u>Steroid</u> use at baseline or any time during the study in > 80% of participants <u>Remdesivir</u> use was recorded in 33% (265/807) of patients.</p>	<p>N = 412</p> <p>Standard care</p>	Mortalität	<p>Mortalität (Tag 28): RR 0,8; 95%KI 0,6-1,0 Absolute Zahlen: Intervention: 98/350 Vergleich: 142/397</p>	Keine Verblindung, Gruppenspezifische Angaben zur Verteilung der Cointerventionen (Remdesivir und Steroide) fehlen
				Progression to IMV (among those without IMV at baseline)	<p>Progression to IMV: RR 0,8; 95%KI 0,7-1,0 Absolute Zahlen: Intervention: 84/242 Vergleich: 116/273</p>	
				Schwere unerwünschte Wirkungen	<p>Schwere unerwünschte Wirkungen RR 0,9; 95%KI 0,4-2,2 Absolute Zahlen: Intervention: 9/353 Vergleich: 11/402</p>	
Hermine 2021 (29) CORIMUNO RCT	<p>Stichprobengröße: N = 131 (randomisiert); Follow-up 90 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (mild to severe) - Alter (MW): 64,8 Jahre / 88 Männlich - ICU: n=6 - Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=55/ Severe: n=75 / Critical: n=0 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=130; Intubiert: n=0 	<p>N = 64</p> <p>Tocilizumab (8 mg/kg infusion) on day 1, an additional fixed dose of 400 mg IV on day 3 at physician discretion.</p> <p><u>Cointervention:</u></p>	<p>N = 67</p> <p>Standardbehandlung: antibiotic agents, antiviral agents, corticosteroids, vasopressor support, anticoagulants; provided at the</p>	Mortalität	<p>Mortalität (Tag 28): RR 0,9; 95%KI 0,4-2,4 Absolute Zahlen: Intervention: 7/63 Vergleich: 8/67</p>	Keine Verblindung, Cointervention Steroid ungleich verteilt (absoluter Unterschied >10%)
Progression to IMV (among those without IMV at baseline)	<p>Progression to IMV (day 14): RR 0,4; 95%KI 0,1-1,4 Absolute Zahlen: Intervention: 3/63 Vergleich: 8/67</p>					

<p>- C-reactive protein (median): 119.5-127.0 mg/L</p> <p>Einschlusskriterien: 1) Confirmed SARS-CoV-2 infection (positive on rRT-PCR and/or typical chest CT scan); 2) requiring more than 3L/min of oxygen; 3) WHO progression scale = 5 4) no NIV or High flow !</p> <p>Dropouts: 1/131 (1%); 0 withdrawal due to adverse events</p>	<p><u>Steroids</u> at baseline or any time during the study: Tocilizumab: 21 (33%), Standard care: 41 (61%)</p>	<p>discretion of the clinicians</p>	<p>Liberation of additional oxygen D28 or earlier</p>	<p>Oxygen supply independency day 28: RR 1,2; 95%KI 1,0-1,4 Absolute Zahlen: Intervention: 55/63 Vergleich: 50/67</p>
			<p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Schwere unerwünschte Wirkungen (Tag 90): RR 0,73; 95%KI 0,5-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 20/63 Vergleich: 29/67</p>
			<p>Unerwünschte Wirkungen (jeglicher Art)</p>	<p>Unerwünschte Wirkungen (Tag 90): RR 0,83; 95%KI 0,6-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 28/63 Vergleich: 36/67</p>
			<p>Klinische Verbesserung (def. als Klinikentlassung, „cumulative incidence of oxygen independency and clinical discharge am Tag 28)</p>	<p>Klinische Verbesserung (Tag 28): RR 1,1; 95%KI 0,9-1,3 absolute Zahlen: Intervention: 52/64 Vergleich: 49/67</p>
			<p>WHO Progression Score (level 7 or above)</p>	<p>WHO-Progression Score (≥ 7, Tag 28): RR 0,9; 95%KI 0,4-2,4 Absolute Zahlen: Intervention: 7/64 Vergleich: 8/67</p>

<p>Horby 2021 (30)</p> <p>RECOVERY</p>	<p>Stichprobengröße: N =4116 (randomisiert); Follow-up: 28 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (moderate to critical) - Alter (MW): 63,6 Jahre / 2772 Männlich - ICU: n=nicht angegeben - Schweregrad: Mild: n=9 / Moderate: n=1868/ Severe: n=1686/ Critical: n=562 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=3554; intubiert: n=562 - C-reactive protein (median): 143 mg/L <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Hospitalised adults patients (including pregnant women) with clinically suspected or laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection 2) Hypoxia (oxygen saturation < 92% on air or requiring oxygen therapy); evidence of systemic inflammation (C reactive protein (CRP) ≥ 75 mg/L) 3) No medical history that might, in the opinion of the attending clinician, put patients at substantial risk if they were to participate in the trial <p>Dropouts: 0% dropout, withdrawal due to adverse events: NR</p>	<p>N = 2022</p> <p>Tocilizumab (800 mg if weight > 90 kg; 600 mg if weight > 65 and ≤ 90 kg; 400 mg if weight > 40 and ≤ 65 kg; 8 mg/kg if weight ≤ 40 kg); a 2nd infusion could be administered 12 to 24 hours after the 1st)</p> <p><u>Cointerventions:</u> <u>Steroid use</u> at baseline or any time during the study: Tocilizumab: 1664 (82%); Standard care: 1721 (82%)</p>	<p>N = 2091</p> <p>Standard care</p>	Mortalität	<p>Mortalität (Tag 28): RR 0,88; 95%KI 0,8-1,0</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention:621/2022 Vergleich: 729/2094</p>	<p>Keine Verblindung, viele Crossovers: 18,5% erhielten trotz Randomisierung kein Tocilizumab und 3,7% der Kontrollgruppe erhielten Tocilizumab. Mehrere Endpunkte nicht gemäß Analyseplan berichtet.</p>
				Progression to IMV (among those without IMV at baseline)	<p>Progression to IMV: RR 0,79; 95%KI 0,7-0,9</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 265/1754 Vergleich: 343/1800</p>	
				Need for new haemodialysis haemofiltration	<p>Need for new haemodialysis haemofiltration: RR 0,72; 95%KI 0,6-0,9</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 120/1994 Vergleich: 172/2065</p>	
				No of patients discharged D28	<p>No of patients discharged D28: RR 1,1; 95%KI 1,1-1,2</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 1150/2022 Vergleich: 1044/2094</p>	
				Liberation of IMV (among those with IMV at baseline)	<p>Libertion of IMV (among those with IMV at baseline): RR 1,06; 95%KI 0,9-1,3</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 95/268 Vergleich: 98/294</p>	

Rosas 2021 (31) COVACTA	<p>Stichprobengröße: N =452 (randomisiert); Follow-up: 60 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (mild to critical) - Alter (MW): 60,8 Jahre / 306 Männlich - ICU: 247 (56%) - Schweregrad: Mild: n=15 / Moderate: n=122/ Severe: n=133/ Critical: n=168 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=255; intubiert: n=168 - C-reactive protein (median): 150-157 mg/L <p>Einschlusskriterien: Patients 18 years or older with severe COVID-19 pneumonia confirmed by positive polymerase chain reaction test in any body fluid and evidenced by bilateral chest infiltrates on chest x-ray or CT were enrolled. Eligible patients had blood oxygen saturation \leq 93% or partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen < 300 mm/Hg. Informed consent was obtained for all enrolled patients. Patients were excluded if the treating physician determined that death was imminent and inevitable within 24 hours or if they had active tuberculosis or bacterial, fungal, or viral infection other than SARS-CoV-2.</p> <p>Dropouts: 14/452 (3%); 0 withdrawal due to adverse events</p>	N = 301	N = 151	Mortalität	Mortalität (Tag 28): RR 1,0; 95%KI 0,7-1,5 Absolute Zahlen: Intervention: 58/294 Vergleich: 28/144	Kein bedeutendes Biasrisiko identifiziert, ggf. geringer Unterschied in der Cointervention zwischen den Gruppen				
							Tocilizumab (8 mg/kg infusion, maximum 800 mg), a second infusion could be administered 8 to 24 hours after the first)	Placebo	Liberation of additional oxygen D28 or earlier	Liberation of additional oxygen D28 or earlier: RR 1,05; 95%KI 0,9-1,3 Absolute Zahlen: Intervention: 163/285 Vergleich: 75/138
							<u>Cointerventions:</u> <u>Steroid</u> use at baseline or any time during the study: Tocilizumab: 57 (19%), Placebo: 41 (28%)		Liberation of IMV (among those with IMV at baseline)	Liberation of IMV (among those with IMV at baseline): RR 1,01; 95%KI 0,7-1,5 Absolute Zahlen: Intervention: 50/113 Vergleich: 24/55
									Schwere unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen RR 0,91; 95%KI 0,7-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 103/295 Vergleich: 55/143
									Unerwünschte Wirkungen	Unerwünschte Wirkungen RR 1,0; 95%KI 0,9-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 228/295 Vergleich: 116/143
Salama 2021 (32) EMPACTA	<p>Stichprobengröße: N = 388 (randomisiert); Follow-up: 60 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (mild to severe) - Alter (MW): 55.9, 223 Männlich 	N = 259	N = 129	Mortalität	Mortalität (Tag 28): RR 1,2; 95%KI 0,6-2,4 Absolute Zahlen: Intervention: 26/249 Vergleich: 11/129	Nicht alle vordefinierten Endpunkte in der Publikation berichtet, ggf.				
		Tocilizumab (8mg/kg up to 800 mg max infusion)	Placebo							

RCT	<ul style="list-style-type: none"> - ICU: n=58 - Schweregrad: Mild: n=35 / Moderate: n=242/ Severe: n=100/ Critical: n=0 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=342; Intubiert: n=0 - C-reactive protein (median) : 124.5-143.4 mg/L <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patients ≥18 years of age 2) Hospitalized with Covid-19 pneumonia confirmed by a positive polymerase chain reaction test and radiographic imaging 3) Blood oxygen saturation <94% on ambient air <p>Dropouts: 11/388 (3%); 0 withdrawal due to adverse events</p>	<p><u>Cointervention:</u> <u>Steroids</u> at baseline or any time during the study: Tocilizumab: 200 (77%) Placebo: 112 (87%)</p>		Progression to IMV (among those without IMV at baseline)	Progression to IMV: RR 0,64; 95%KI 0,4-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 20/249 Vergleich: 16/128	geringer Unterschied in der Cointervention zwischen den Gruppen
				Schwere unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen (Tag 60): RR 0,77; 95%KI 0,5-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 38/250 Vergleich: 25/127	
				Unerwünschte Wirkungen	Unerwünschte Wirkungen (Tag 60): RR 0,9; 95%KI 0,8-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 127/250 Vergleich: 67/127	
				Klinische Verbesserung (zusammengesetzter EP) definiert als: -Time to hospital discharge or readiness for discharge -Time to 2pt improve on 7pt scale	Klinische Verbesserung (Tag 28): RR 1,0; 95%KI 0,9-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 218/259 Vergleich: 107/129	
Salvarani 2021 (33) RCT-TCZ RCT	<p>Stichprobengröße: N = 123 randomisiert; Follow-up: 30 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (severe) - Alter (MW): NR / 77 Männlich - ICU: n=0 	<p>N = 60</p> <p>Tocilizumab (8 mg/kg) on day 1 up to a maximum of 800 mg, followed by a second dose after 12 hours</p>	<p>N = 63</p> <p>Standardbehandlung: All drugs were allowed but IL-1 blockers, Jak inhibitors, and tumor</p>	Mortalität	<p>Mortalität: RR 2,1, 95%KI 0,2-22,6</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 2/60 Vergleich: 1/63</p>	Keine Verblindung, Verletzung des Studienprotokolls: Lediglich 14 Tage Beobachtungs-

	<ul style="list-style-type: none"> - Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=0/ Severe: n=126 / Critical: n=0 - Patienten beatmet (nicht intubiert): NR; Intubiert: n=0 - C-reactive protein (median) : 6.5-10.5 mg/dL <p>Einschlusskriterien: Patients 18 years and older, with an instrumental diagnosis of COVID-19 pneumonia confirmed by a positive reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay for SARS-CoV-2 in a respiratory tract specimen. Other inclusion criteria: presence of acute respiratory failure with a partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO₂/FIO₂) ratio between 200 and 300 mm/Hg, an inflammatory phenotype defined by a temperature greater than 38 °C during the last 2 days, and/or serum CRP levels of 10mg/dL or greater and/or CRP level increased to at least twice the admission measurement.</p> <p>Dropouts: 3/126 (2%); 0 withdrawals due to adverse events</p>	<p><u>Cointervention:</u> <u>Steroids</u> at baseline or any time during the study: Tocilizumab: 6 (10%), Standard care: 7 (11%) <u>Heparin and LMWH</u> 81 Tocilizumab 41 (68.3) , SC 40 (60.6) <u>Antiretrovirals</u> Tocilizumab 21 (35.0) , SC 31 (47.0) <u>Azithromycin</u> Tocilizumab 10 (16.7), SC 16 (24.2) <u>Hydroxychloroquine</u> Tocilizumab 53 (88.3), SC 62 (93.9)</p>	necrosis factor inhibitors. Steroids were allowed if already taken before hospitalization. In case of occurrence of documented clinical worsening, patients randomized in both arms could receive any therapy, including steroids, and, for patients randomized in the control arm, tocilizumab.	<p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p> <p>Unerwünschte Wirkungen</p> <p>Klinische Verbesserung (Discharge)</p> <p>Klinische Verschlechterung innerhalb 14 Tagen: death, transfer to ICU with mechanical ventilation, PF<150mmHg **</p>	<p>Schwere unerwünschte Wirkungen: RR 0,5; 95%KI 0,1-5,6 Absolute Zahlen: Intervention: 1/60 Vergleich: 2/63</p> <p>Unerwünschte Wirkungen (nicht per Patient berichtet und daher nicht verwertbar): Absolute Zahlen: Intervention: 14/60 Vergleich: 7/63</p> <p>Klinische Verbesserung: RR 1,0; 95%KI 0,9-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 54/60 Vergleich: 58/63</p> <p>Klinische Verschlechterung (Tag 14):** RR: 1.1; 95%KI 0.6-1.9 Absolute Zahlen: Intervention 17/60 Vergleich 17/63</p>	<p>zeitraum geplant; jedoch für 28 Tage berichtet! In Studienprotokoll reichlich Crossovers erlaubt (20% der Kontrollgruppe wurden mit TCM behandelt), in Interventionsgruppe mehr Männer (absolute Differenz 10%) aber weniger Adipöse, kürzere Zeit seit Symptombeginn</p>
Soin 2021 (34) COVINTOC	<p>Stichprobengröße: N =180 (randomisiert); Follow-up: 28 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (moderate to severe) - Alter (MW): Median 56 bzw 54 Jahre(Interventions- bzw. Kontrollgruppe) / 152 Patienten männlich - ICU: n=118 - Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=xx/ Severe: n=57 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=48; intubiert: n=9 - C-reactive protein (median): 110 bzw 88 (Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe) mg/L <p>Einschlusskriterien: Patients aged 18 years or</p>	<p>N = 91</p> <p>Tocilizumab was administered as a single intravenous infusion at 6 mg/kg up to a maximum dose of 480 mg. An additional dose of 6 mg/kg (max 480 mg/kg) could be administered if clinical symptoms worsened or did not show improvement within 12 h to 7 days after administration of the first dose.</p>	<p>N = 88</p> <p>Kointerventionen balanciert (91 vs 91% Kortikoide, 43 vs 41 % Remdesivir)</p>	<p>Mortalität</p> <p>Need for new haemodialysis haemofiltration</p> <p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Mortalität (Tag 28): RR 0,71; 95%KI 0,3-1,5 Absolute Zahlen: Intervention: 11/91 Vergleich: 15/88</p> <p>Need for new haemodialysis haemofiltration: RR 0,16; 95%KI 0,0-1,3 Absolute Zahlen: Intervention: 1/91 Vergleich: 6/88</p> <p>Schwere unerwünschte Wirkungen: RR 1,17; 95%KI 0,6-2,2 Absolute Zahlen: Intervention: 18/91 Vergleich: 15/89</p>	<p>Baseline-Unterschiede: Interventionsgruppe mehr männlich, älter, mehr Diabetiker; Kontrollgruppe auf Ordinalskalenniveau kränker</p>

	<p>older admitted to hospital with SARS-CoV-2 infection confirmed by WHO criteria (positive PCR test on any specimen) and moderate to severe disease defined according to the Indian MoHFW clinical management protocol for COVID-19 (moderate defined as respiratory rate 15–30 per min [revised to 24 per min on June 13, 2020] and blood oxygen saturation [SpO₂] 90–94%; and severe defined as respiratory rate ≥30 per min or SpO₂ <90% in ambient air, or ARDS or septic shock.</p> <p>Dropouts: 1/180 (0,6%)</p>				<p>Unerwünschte Wirkungen</p> <p>Unerwünschte Wirkungen: RR 1,47; 95%KI 0,9-2,3 Absolute Zahlen: Intervention: 33/91 Vergleich: 22/89</p>	
<p>Stone 2020 (35)</p> <p>BACC-Bay</p> <p>RCT</p>	<p>Stichprobengröße: N =243 randomisiert; Follow-up: 28 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (mild to severe) - Alter (MW): NR / 141 Männlich - ICU: n=NR - Schweregrad: Mild: n=38 / Moderate: n=194/ Severe: n=10 / Critical: n=1 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=204; Intubiert: n=1 - C-reactive protein (median): 94.3-116 mg/L <p>Einschlusskriterien: Patients were eligible for enrollment if they were 19 to 85 years of age and had SARS-CoV-2 infection confirmed by either nasopharyngeal swab polymerase chain reaction or serum IgM antibody assay. Patients had to have at least two of the following signs: fever (body temperature >38°C) within 72 h before enrollment, pulmonary infiltrates, or a need for supplemental oxygen to maintain an oxygen saturation >92%. At least one of the following laboratory criteria also had to be fulfilled: C-reactive protein level >50 mg/l, ferritin level >500 ng/ml, d-dimer level >1000 ng/ml, or lactate dehydrogenase level >250 U/l.</p> <p>Exclusion if >10l/min of Oxygen, hence no HFNC, no NIV, no IMV at inclusion</p>	<p>N = 161</p> <p>Tocilizumab (8mg/kg infusion up to 800 mg max) single dose</p> <p><u>Cointervention:</u> <u>Steroids</u> at baseline or any time during the study Tocilizumab: 18 (11%) Placebo: 5 (6%)</p>	<p>N = 82</p> <p>Placebo</p>	<p>Mortalität</p> <p>Progression to IMV (among those without IMV at baseline)</p> <p>Liberation of additional oxygen D28 or earlier</p> <p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p> <p>Unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Mortalität: RR 1,13; 95%KI 0,4-3,6 Absolute Zahlen: Intervention: 9/161 Vergleich: 4/82</p> <p>Progression to IMV: RR 0,70; 95%KI 0,3-1,4 Absolute Zahlen: Intervention: 11/161 Vergleich: 9/82</p> <p>Liberation of additional oxygen D28 or earlier: RR 0,97; 95%KI 0,9-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 114/138 Vergleich: 56/66</p> <p>Schwere unerwünschte Wirkungen: RR 1,19; 95%KI 0,6-2,2 Absolute Zahlen: Intervention: 28/161 Vergleich: 12/82</p> <p>Unerwünschte Wirkungen: RR 0,63; 95%KI 0,3-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 16/161 Vergleich: 13/82</p>	<p>Baseline-Unterschiede: Interventionsgruppe mehr Männer, älter (absolute Differenz 10% im Stratum der über 65 jährigen); Kontrollgruppe auf Ordinalskalen-niveau kränker, mehr Diabetiker</p>

	Dropouts: 1/243 (1%); 0 withdrawal due to adverse events			Klinische Verbesserung (ordinal scale)	Klinische Verbesserung (ordinal scale increase) RR 1,0; 95%KI 1,0-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 147/161 Vergleich: 72/82	
				Klinische Verbesserung (discontinuation of oxygen if received at baseline)	Klinische Verbesserung (discontinuation of oxygen after receiving it at baseline) Absolute Zahlen: Intervention 114/161 Vergleich 56/82	
Veiga 2021 (36)	Stichprobengröße: N = 129 (randomisiert); Follow-up: 29 Tage	N = 65	N = 64	Mortalität	Mortalität: RR 2,3; 95%-KI 0,9-5,6 Absolute Zahlen: Intervention: 14/65 Vergleich: 6/64	Keine Verblindung Frühzeitiges Beenden der Studie, nachdem eine Interimsanalyse deutliche mehr Tote in der Interventionsgruppe erbrachte. Ungleiche Verteilung moderate und severe COVID zu Beginn zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
TOCIBRAS	- COVID-19 (moderate-critical) - Alter (MW): 57.4 / 88 Männlich - Admitted to ICU: n=NR	Tocilizumab (8 mg/kg, IV) on day 1 up to a max of 800 mg	Standardbehandlung: Lt. Protokoll, The concomitant use of hydroxychloroquine, azithromycin, corticosteroids, and antibiotics was allowed according to SoC.	No of patients discharged D28	No of patients discharged D29: RR 0,86; 95%KI 0,7-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 42/65 Vergleich: 48/64	
RCT	- Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=TCZ 39/C 28 Severe: n=TCZ 15/C 26 Critical= TCZ 11/C 10 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n= 108 (84%); Intubiert: n= 21(16%) - C-reactive protein (mean): 160-193 mg/L	<u>Cointervention:</u> Steroids at baseline or any time during the study Tocilizumab: 56 (86%) Standard care: 55 (86%)		Liberation of additional oxygen D28 or earlier	Liberation of additional oxygen at D29: RR 0,91; 95%KI 0,7-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 46/65 Vergleich: 50/64	
	Einschlusskriterien: 1. Confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection 2. Computed tomography (or chest X-ray) of the chest consistent with COVID-19 3. More than three days of symptoms related to COVID-19 4. 18 years or older; 5. Need for oxygen supplementation to maintain SpO2 > 93% OR need for mechanical ventilation less than 24 hours before the randomization 6. Two or more of the following inflammatory tests: i. D-dimer > 1,000 ng/mL; ii. C reactive			Schwere unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen: RR 1,45; 95%KI 0,6-3,5 Absolute Zahlen: Intervention: 11/67 Vergleich: 7/62	

	<p>protein > 5 mg/dL; iii. Ferritin > 300 mg/dL; iv. Lactate dehydrogenase > upper limit of normal</p> <p>Dropouts: (0%); 0 withdrawal due to to adverse events</p>			<p>Unerwünschte Wirkungen (jeglicher Art)</p> <p>Unerwünschte Wirkungen: RR 1,28; 95%KI 0,8-2,0 Absolute Zahlen: Intervention: 29/67 Vergleich: 21/62</p>	
				<p>Klinische Verbesserung</p> <p>Klinische Verbesserung: RR 0,9; 95%KI 0,7-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 42/65 Vergleich: 48/64</p>	
				<p>WHO Progression Score (level 7 or above)</p> <p>WHO Progression Score: RR 2,3; 95%KI 0,9-5,6 Absolute Zahlen: Intervention: 14/65 Vergleich: 6/64</p>	
Wang 2020 (37)	<p>Stichprobengröße: N =65 (randomisiert); Follow-up: 14 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 (moderate to severe) - Alter (MW): 63 Jahre / 33 Männlich - ICU: nicht angegeben - Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=37/ Severe: n=28/ Critical: n=0 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=65; intubiert: n=0 - C-reactive protein (median): 6,3-10,0 mg/L <p>Einschlusskriterien: 1) 18 to 85 years old 2) Plasma IL-6 levels elevated 3) Moderate (with bilateral pulmonary lesions) or severe in disease degree</p> <p>Dropouts: 0%; 0 withdrawal due to adverse events</p>	<p>N = 33</p> <p>Tocilizumab (400 mg infusion). Patients received a 2nd dose only if their condition did not improve or worsened. The number of patients received 2nd dose is not reported.</p> <p>Cointerventions Steroid use at baseline or any time during the study: Tocilizumab: 15%, Standard care: &5</p>	<p>N = 32</p> <p>Standardbehandlung</p>	<p>Liberation of additional oxygen D28 or earlier</p> <p>Liberation of additional oxygen (Tag 14): RR 1,53; 95%KI 1,1-2,2 Absolute Zahlen: Intervention: 22/24 Vergleich: 12/20</p>	<p>Keine Verblindung, Konintervention ungleich verteilt, Symptom onset to randomization (median (IQR)) TCM 20 (9–29) vs SOC 24 (19–33) days; Per Protocol Analyse, Im Studienprotokoll KEINE Untersuchung des Viruslast definiert (wird aber wie primary endpoint berichtet)</p>
				<p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Wirkungen RR nicht berechenbar Absolute Zahlen: Intervention: 0/33 Vergleich: 0/32</p>	
				<p>Unerwünschte Wirkungen</p> <p>Unerwünschte Wirkungen RR 4,71; 95%KI 1,8-12,3 Absolute Zahlen: Intervention: 20/34 Vergleich: 4/32</p>	

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

* Ergebnisse nicht dargestellt (diese Endpunkte werden ggf. noch im Verlauf relevant). ** Daten nicht in MAGICapp.

7.8 Vitamin D

Autor*innen: Julia Kristin Ströhlein, Julia Wallqvist, Claire Iannizzi, Carina Benstoem, Patrick Meybohm, Agata Mikolajewska, Miriam Stegemann, Maria-Inti Metzendorf, Nicole Skoetz, Vanessa Piechotta

7.8.1 PICO

Population: Hospitalised patients with moderate/critical COVID-19 infection (according to WHO clinical progression score 4-6)

Intervention: Vitamin D supplementation

Vergleichsintervention: Standard of Care or Placebo

7.8.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Standard of Care or Placebo	Vitamin D supplementatio n		
Overall mortality	Relative risk: 0.11 (CI 95% 0.01 - 2.13) Basierend auf Daten von 76 bei Patienten 1 Studien	77 per 1000	8 per 1000	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision, only one study, included ¹	We are uncertain whether vitamin d supplementation increases or decreases overall mortality
Need for IMV	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			
Serious adverse events	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000		
Adverse events (any grade)	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000		
Need for dialysis	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000		
Viral clearance	Relative risk (CI 95% -)	per 1000	per 1000		

Vitamin D blood levels	Measured by: Scale: -	Mean Mean Difference: MD null lower		
Duration of hospitalisation	Measured by: Scale: - Lower better	Mean Mean Difference: 0 lower		
Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)				

1. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Inadequate sequence generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events, Only data from one study;

7.8.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	
Die Vitamin D/Calcifediol-Gabe bei hospitalisierten Patienten zur COVID-19-Behandlung zeigt im Vergleich zur Standardtherapie keinen gesicherten Vorteil in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte. Als potentiell Problem wird die Gefahr der Überdosierung gesehen. Dies ist insbesondere aufgrund der freien Verfügbarkeit relevant.	
Qualität der Evidenz	Sehr niedrig
Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird aufgrund des weiten Konfidenzintervalls und dem Vorliegen nur einer Studie, die nur wenige patientenrelevante Endpunkte untersucht hat, als sehr niedrig eingeschätzt. Es bestehen relevante Bedenken bezüglich der Randomisierung der Studie. Das Vertrauen wird aufgrund der Mängel in der Studienmethodik herabgestuft (Risk of bias).	
Wertvorstellungen und Präferenzen	No substantial variability expected
Es liegt keine systematische Erfassung der Präferenzen von Patienten zu Vitamin D/Calcifediol vor. Aufgrund einer allgemeinen positiven Konnotation würden viele Patienten einer Vitamin D/Calcifediol-Gabe zustimmen, auch, da das Medikament als ungefährlich wahrgenommen wird. Sollten Patient*innen/Angehörige auf Grund von Berichterstattungen in den Medien nach dieser Therapieoption fragen, ist eine umfassende Aufklärung über das Nutzen/Risiko-Verhältnis notwendig.	
Ressourcen	No important issues with the recommended alternative
Es liegt keine systematische Erfassung der Verfügbarkeit von Vitamin D/Calcifediol oder eine ökonomische Analyse vor. Die Verfügbarkeit von Vitamin D/Calcifediol wird im deutschsprachigen Raum aktuell nicht als eingeschränkt betrachtet.	

Equity	No important issues with the recommended alternative
Es liegt keine systematische Erfassung zur Equity von Vitamin D/Calcifediol vor. Es ist anzunehmen, dass Vitamin D/Calcifediol für alle Patienten gleichermaßen, in jedem Krankenhaus und zu jeder Zeit zur Verfügung steht.	
Acceptability	No important issues with the recommended alternative
Es liegt keine systematische Erfassung zur Akzeptanz von Vitamin D/Calcifediol vor. Die Akzeptanz der Nicht-Empfehlung wird angesichts fehlendem nachweisbarem Nutzen und möglichen unerwünschten Ereignissen von den meisten Patienten und Medizinern nicht als eingeschränkt betrachtet, sondern spricht für eine Akzeptanz der Negativempfehlung.	
Feasibility	No important issues with the recommended alternative
Die Umsetzung der Empfehlung wird als unproblematisch betrachtet.	

7.8.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Vitamin D	Vergleich Placebo/Standard- behandlung/kein Treatment	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Castillo 2020 (38) RCT	<p>Stichprobengröße: N = 76</p> <p>Alter: Intervention 53,14 (SD 10,77) Jahre, Vergleich 52,77 (SD 9,35) Jahre</p> <p>Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 6%, Vergleich 19,2%; respiratorische Erkrankungen = Intervention 8%, Vergleich 7,7%, Hypertonie = Intervention 24,2%, Vergleich = 57,7%</p> <p>Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, Intervention = 346,57 (SD 73,38) PaO₂/FiO₂; Vergleich = 334,62 (SD 66,33) PaO₂/FiO₂</p>	<p>N = 50</p> <p>Standardbehandlung (s. Vergleich)</p> <p>Calcifediol 0,532 mg zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, 0,266 mg an den Tagen 3 und 7, dann 0,266 mg 1 x wöchentlich</p> <p>Orale Verabreichung</p>	<p>N = 26</p> <p>Standardbehandlung: Hydroxychloroquin (400 mg alle 12 Stunden am ersten Tag + 200 mg alle 12 Stunden für die folgenden 5 Tage, Azithromycin (500 mg oral für 5 Tage)</p> <p>Für Patienten mit Pneumonie und NEWS Score ≥ 5: Zusätzlich Breitbandantibiotikum (Ceftriaxon 2 g intravenös alle 24 Stunden für 5 Tage)</p>	Mortalität (übergeordnet)	<p>RR 0,11 (KI95% 0,01-2,13)</p> <p>Intervention: 0/50 Patienten gestorben</p> <p>Vergleich: 2/26 Patienten gestorben</p>	<p>Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung</p> <p>kein Studienprotokoll</p>

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

7.9 Antikoagulation

Autor*innen: Stephanie Weibel, Maria Popp, Benedikt Schmid, Peter Kranke, Patrick Meybohm

7.9.1 PICO

Population: Hospitalised patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and with severe disease, according to the WHO clinical progression score (≥ 6)

Intervention: Therapeutic anticoagulant

Vergleichsintervention: Standard of Care (prophylactic anticoagulant)

7.9.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Standard of Care (prophylactic anticoagulant)	Therapeutic anticoagulant		
28-day mortality 28 days	Relative risk: 0.33 (CI 95% 0.04 - 2.69) Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	300 per 1000	99 per 1000	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision ¹	We are uncertain whether therapeutic anticoagulant increases or decreases 28- day mortality.
Improvement of clinical status at 28 days (assessed by liberation from mechanical ventilation) ² 28 days	Relative risk: 2.67 (CI 95% 0.98 - 7.22) Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	300 per 1000	801 per 1000	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ³	Therapeutic anticoagulant may increase improvement of clinical symptoms at 28 days (assessed by need for respiratory support)
Serious adverse events	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at serious adverse events
Need for dialysis	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at need for dialysis
Functional Independence	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at functional independence
Major bleeding ⁴ 28 days	Relative risk: 2.0 (CI 95% 0.47 - 8.56) Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	200 per 1000	400 per 1000	Sehr niedrig Due to serious risk of bias, due to risk of indirectness, due to very serious risk of imprecision ⁵	We are uncertain whether therapeutic anticoagulant increases (or decreases) major bleeding

Any thrombotic event ⁶ 28 days	Relative risk: 1.0 (CI 95% 0.17 - 5.77) Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	200 per 1000 200 per 1000 Difference: 0 minder per 1000 (CI 95% 166 minder - 954 more)	Sehr niedrig Due to very serious risk of bias, Due to very serious imprecision ⁷	We are uncertain whether therapeutic anticoagulant increases or decreases the occurrence of any thrombotic event
Viral clearance	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder		No studies were found that looked at viral clearance
Adverse events (any grade)	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder		No studies were found that looked at any adverse events
Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)	Measured by: Scale: - Lower better	Difference: null higher		No studies were found that looked at time to symptom resolution.
Duration of hospitalisation 28 days	Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	Length of hospital stay in days; median (IQR): Intervention: 31 (22-35); Control: 30 (23-38); This outcome is only narratively reported, since the study reported data only as median with IQR.	Sehr niedrig	Only one study reported results (non-poolable)

- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients, Wide confidence intervals;
- liberation from mechanical ventilation
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting (outcome not defined in study protocol); **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients;
- defined as hemoglobin concentration decrease of \Rightarrow 2 g/dl or retroperitoneal or intracranial bleed or transfusion of 2 or more units of blood, or fatal hemorrhagic events
- Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias.; **Indirektheit: Schwerwiegend.** Differences between the outcomes of interest and those reported (Study authors used other definition of major bleeding (Bleeding was defined by the authors using the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) bleeding criteria, that are less conservative than our outcome definition; it remains unclear how many patients had a drop in the hemoglobin level between 2 and 5 g/dl).; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients, Wide confidence intervals;
- defined as occurrence of pulmonary embolism or deep vein thrombosis or venous thromboembolism or myocardial infarction
- Risiko für Bias: Sehr schwerwiegend.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Use of unvalidated and/or subjective outcome measures; **Indirektheit: Keine.** Differences between the outcomes of interest and those reported (e.g short-term/surrogate, not patient-important); **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Only data from one study, Low number of patients, Wide confidence intervals;

7.9.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	Important harms
<p>Für die Anwendung therapeutischer Antikoagulation kann aufgrund der aktuellen Evidenz kein Vorteil hinsichtlich der Mortalität und des klinischen Zustands (gemäß WHO Skala) nach 28 Tagen festgestellt werden. PatientInnen, die mit therapeutischer Antikoagulation behandelt wurden, tendieren zu einem erhöhten Blutungsrisiko, jedoch ist die diesbezügliche Evidenz als sehr schwach einzuschätzen.</p>	

<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aus pathophysiologischer Sicht begründete Rationale, da Makro- und Mikrothromben überdurchschnittlich häufig bei COVID-19 PatientInnen auftreten - Pressemeldung Dezember: Studienabbruch Remap-CAP (Heparin), Active 4 (diverse), ATT-ACC (Enoxaparin) (3 Studien gemeinsam gepoolt, Interimsanalyse) des intensivstationären Studienarms für therapeutische Antikoagulation, auf Grund des Verdachts auf ein erhöhtes Blutungsrisiko (major bleeding) - in Großbritannien wird von einer generellen therapeutischen Dosierung bei COVID-19 Patient:innen abgeraten. 	
Qualität der Evidenz	Sehr niedrig
<p>Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird als sehr gering bis gering eingeschätzt. Hinsichtlich der Hauptendpunkte 28-Tage-Mortalität und Verbesserung des klinischen Status kann ebenfalls nur eine sehr geringe bis geringe Evidenz konstatiert werden. Insbesondere die Evidenz zu unerwünschten Ereignissen, wie einem möglichen erhöhten Blutungsrisiko, mangelt an Aussagekraft.</p>	
Wertvorstellungen und Präferenzen	
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Angesichts der unklaren Evidenzlage zu Nutzen und Nebenwirkungen kann die Präferenz von PatientInnen nicht beurteilt werden.</p>	
Ressourcen	No important issues with the recommended alternative
<p>Es wurde keine ökonomische Analyse durchgeführt. Die Begrenzung von Ressourcen wird im deutschen Kontext als nicht relevant eingeschätzt.</p>	
Equity	No important issues with the recommended alternative
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass Antikoagulantien aktuell für alle PatientInnen gleichermaßen, in jedem Krankenhaus und zu jeder Zeit zur Verfügung stehen.</p>	
Acceptability	No important issues with the recommended alternative
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Nicht-Empfehlung der therapeutischen Antikoagulantien angesichts fehlendem nachweisbarem Nutzen und möglichen unerwünschten Ereignissen von den meisten PatientInnen und MedizinerInnen akzeptiert wird.</p>	
Feasibility	No important issues with the recommended alternative
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Umsetzbarkeit erscheint unproblematisch.</p>	

7.9.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Therapeutische Antikoagulation	Vergleich Prophylaktische Antikoagulation	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Lemos 2020 (39) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 20 - Alter: Intervention 55 (SD 10) Jahre, Vergleich 58 (SD 16) Jahre - Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 40 %, Vergleich 30 %; Hypertonie = Intervention 40 %, Vergleich = 30 %; Immunsuppression = Intervention 10 %, Vergleich 0 %; - Klinischer Status per Studiendefinition: intensivmedizinische Behandlung mit invasiver Beatmung ($\hat{=}$ WHO ≥ 7); PaO₂/FiO₂: Intervention = 163 (SD 41); Vergleich = 184 (SD 53); 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 10 - Enoxaparin in therapeutischer Dosierung (adaptiert an Gewicht, Alter und Kreatininclearance): 1 mg / kg kg 2 x täglich (mind. Über 96 h, max. 14 Tage), - subkutane Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 10 - N = 5: Enoxaparin in prophylaktischer Dosierung (gewichtsadaptiert: 40 mg 1x (< 120 kg kg) bzw. 2x (> 120 kg kg) täglich, - N = 5:UFH 5000 IU TID (< 120 kg) bzw. 7500 IU TID (> 120 kg) - subkutane Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> 28-Tage Mortalität (übergeordnet) Verbesserung des klinischen Status nach 28 Tagen Blutungsrisiko² Thrombotische Ereignisse Dauer der Hospitalisierung 	<ul style="list-style-type: none"> - RR 0.33 (KI 95% 0.04 - 2.69) - Intervention: 1/10 Pat. gestorben - Vergleich: 3/10 Pat. gestorben - RR 2.67 (KI 95% 0.98 - 7.22) - Intervention: 8/10 Pat. erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit - Vergleich: 3/10 PatientInnen erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit - RR 2.0 (KI 95% 0.47 - 8.56) - Intervention: 4/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen - Vergleich: 2/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen - RR 1.0 (KI 95% 0.17 - 5.77) - Intervention: 2/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen - Vergleich: 2/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen - Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen; berichtet als Median (IQR): Intervention: 31 (22-35); Vergleich: 30 (23-38); 	<ul style="list-style-type: none"> Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung und selektiver Berichterstattung von Endpunkten Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung und Verwendung nicht validierter bzw. subjektiver Ergebnismaße - Nicht anwendbar

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, zu denen Daten berichtet werden können.

² definiert als „major bleeding“ laut Schulman, S. et al. (2005). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication. J Thromb Haemost 3:692-4.

7.10 Antibiotika (Azithromycin)

Autor*innen: Stephanie Weibel, Maria Popp, Miriam Stegemann, Agata Mikolajewska, Peter Kranke

7.10.1 PICO

Population: All adult in-hospital patients with confirmed or suspected SARS-CoV-2 infection

Intervention: Azithromycin

Vergleichsintervention: Standard of Care

7.10.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Standard of Care	Azithromycin		
28/29-day mortality 28-29 days	Relative risk: 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.06) Basierend auf Daten von 8210 bei Patienten 2 Studien	230 per 1000	225 per 1000	Hoch	Azithromycin has little or no difference on 28/29- day mortality
15-day mortality 15 days	Relative risk: 0.87 (CI 95% 0.44 - 1.71) Basierend auf Daten von 885 bei Patienten 2 Studien	158 per 1000	137 per 1000	Niedrig Due to serious imprecision, Due to serious inconsistency (WHO 4-5 vs. WHO 5-9) ¹	Azithromycin may have little or no difference on 15-day mortality.
Need for IMV (WHO 7-9) at 28/29 days 28-29 days	Relative risk: 0.94 (CI 95% 0.81 - 1.09) Basierend auf Daten von 7758 bei Patienten 2 Studien	94 per 1000	88 per 1000	Hoch	Azithromycin has little or no difference on need for imv (who 7-9) at 28/29 days
Need for IMV (WHO 7-9) at 15 days 15 days	Relative risk: 1.18 (CI 95% 0.89 - 1.57) Basierend auf Daten von 885 bei Patienten 2 Studien	142 per 1000	168 per 1000	Moderat Due to serious imprecision ²	Azithromycin probably has little or no difference on need for IMV (WHO 7- 9) at 15 days
Need for non- invasive respiratory support (WHO 5- 6) ³ 15 days, only for pts. at randomisation WHO 4-5	Relative risk: 0.57 (CI 95% 0.19 - 1.66) Basierend auf Daten von 438 bei Patienten 1 Studien	41 per 1000	23 per 1000	Moderat Due to serious imprecision ⁴	Azithromycin probably has little or no difference on need for non-invasive respiratory support (WHO 5-6)
Viral clearance	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at viral clearance.
Serious adverse events, suspected	Relative risk: 1.31 (CI 95% 0.63 - 2.72)	2 per 1000	3 per 1000	Niedrig	Azithromycin may have little or no difference on

to be related to study drug 15 and 28/29 days	Basierend auf Daten von 8640 bei Patienten 3 Studien	Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 1 minder - 3 more)		Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁵	serious adverse events, suspected to be related to study drug.
Adverse events (any grade) 15 days	Relative risk: 1.13 (CI 95% 0.88 - 1.45) Basierend auf Daten von 438 bei Patienten 1 Studien	335 per 1000	379 per 1000	Moderat Due to serious imprecision ⁶	Azithromycin probably increases adverse events (any grade) slightly.
Cardiac arrhythmias 15 and 28/29 days	Relative risk: 0.93 (CI 95% 0.74 - 1.16) Basierend auf Daten von 7972 bei Patienten 4 Studien	45 per 1000	42 per 1000	Hoch RECOVERY (with low risk of bias) has 94% in the analysis	Azithromycin has little or no difference on cardiac arrhythmias
Need for dialysis 28-29 days	Relative risk: 1.01 (CI 95% 0.85 - 1.2) Basierend auf Daten von 8052 bei Patienten 2 Studien	54 per 1000	55 per 1000	Moderat Due to serious risk of bias ⁷	Azithromycin probably has little or no difference on need for dialysis
Secondary infections 29 days	Relative risk: 1.14 (CI 95% 0.89 - 1.46) Basierend auf Daten von 447 bei Patienten 1 Studien	333 per 1000	380 per 1000	Moderat Due to serious imprecision ⁸	Azithromycin probably increases secondary infections slightly
Neurological function/functionality independence	Relative risk (CI 95% -)	Difference: minder			No studies were found that looked at neurological function/functionality independence.
Improvement of clinical status at 28 days (assessed by liberation from mechanical ventilation) 28 days	Relative risk: 1.11 (CI 95% 0.85 - 1.45) Basierend auf Daten von 452 bei Patienten 1 Studien	320 per 1000	355 per 1000	Moderat Due to serious imprecision ⁹	Azithromycin probably has little or no difference on improvement of clinical status at 28 days (assessed by liberation from mechanical ventilation)
Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)	Measured by: Scale: - Lower better	Difference: null higher			No studies were found that looked at time to symptom resolution.
Clinical status (improvement) assessed as days free from respiratory support 15 days	Measured by: respiratory support (defined as WHO >= 5) Scale: - High better Basierend auf Daten von 438 bei Patienten 1 Studien	11.5 daysMean	11.7 daysMean	Hoch	Azithromycin has little or no difference on clinical status (improvement) assessed as days free from respiratory support
Length of hospital stay for pts. at randomisation WHO 4-5	Measured by: discharge from hospital Scale: - Lower better Basierend auf Daten von 549 bei Patienten 2 Studien	7.43 daysMean	6.97 daysMean	Niedrig Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency ¹⁰	Azithromycin may have little or no difference on length of hospital stay (for pts. WHO 4-5 at randomisation).

Length of hospital stay for pts. at randomisation WHO 5-9	Basierend auf Daten von 8210 bei Patienten 2 Studien	1) Furtado2020 16 vs. 25 days (mean) 2) RECOVERY 11 vs. 10 days (median)	Niedrig Due to very serious inconsistency ¹¹	Azithromycin may have little or no difference on length of hospital stay
---	--	---	---	--

1. **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was moderate, with $I^2 = 35\%$; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
2. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
3. pts. with need for oxygen support or HFNC/NIV at day 15
4. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
5. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Missing intention-to-treat analysis in 1 study; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events;
6. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
7. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Missing intention-to-treat analysis;
8. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
9. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Wide confidence intervals;
10. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** One of two studies with inadequate sequence generation resulting in potential for selection bias; deviation from the intended (co-) interventions.; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with $I^2: 78\%$;
11. **Inkonsistenz: Sehr schwerwiegend.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.;

7.10.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

Nutzen und Schaden	Important harms
<p>Die antivirale Therapie mit Azithromycin zeigt im Vergleich zur Standardbehandlung keine Vorteile im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>Azithromycin kann zu milden bis moderaten Nebenwirkungen und sekundären Infektionen führen, bezüglich kardialen Arrhythmien zeigt sich jedoch kein Unterschied. Es ist unsicher, ob Azithromycin die stationäre Aufenthaltsdauer verlängert.</p> <p>Generell ist der Einsatz von Makroliden wie Azithromycin mit der Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien assoziiert, auch wenn dieser Aspekt im Kontext COVID-19 bisher nicht systematisch untersucht wurde.</p>	
Qualität der Evidenz	Moderat
Der Sicherheitsgrad der Evidenz ist als moderat bis hoch einzuschätzen.	
Wertvorstellungen und Präferenzen	Substantial variability is expected or uncertain
Es liegt keine systematische Erfassung der Präferenzen von Patienten zu Azithromycin vor. Bei manchen Patienten bestehen Vorbehalte gegenüber systemischen Antibiotikatherapien.	
Ressourcen	No important issues with the recommended alternative
Es liegt keine systematische Erfassung der Verfügbarkeit von Azithromycin vor. Die Verfügbarkeit von Azithromycin wird aktuell nicht als eingeschränkt betrachtet.	
Equity	No important issues with the recommended alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass Azithromycin für alle PatientInnen gleichermaßen, in jedem Krankenhaus und zu jeder Zeit zur Verfügung steht.	
Acceptability	No important issues with the recommended alternative
Es liegt keine systematische Erfassung vor, ob Azithromycin akzeptiert wird. Die Akzeptanz wird nicht als eingeschränkt betrachtet.	
Feasibility	No important issues with the recommended alternative
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Umsetzung der Empfehlung wird nicht als eingeschränkt betrachtet.	

7.10.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Azithromycin	Vergleich Standardbehandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
RECOVERY Collaboration Group 2020 (40) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 7763 - Alter: Intervention 65.4 (SD 15.6) Jahre, Vergleich 65.2 (SD 15.7) Jahre - Komorbiditäten: 0.58 % in beiden Gruppen - Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, teils beatmet / Sauerstoffsupport (WHO 4-9; > 94 % WHO 4-6) - Klinischer Verdacht oder RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 2582 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 500 mg 1x täglich, über max. 10 Tage oder bis zur Entlassung - Intravenöse oder orale Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 5181 - Standardbehandlung inkl. Kortikosteroide, Remdesevir, Konvaleszentes Plasma, Monoklonale Antikörper, Hydroxychloroquin, Lopinavir 	<ul style="list-style-type: none"> 28-Tage Mortalität (übergeordnet) Verbesserung des klinischen Status nach 28 Tagen Verschlechterung des klinischen Status nach 28 Tagen (Intubation) Dauer der Hospitalisierung Schwerwiegende unerwünschte (Arzneimittel-) Ereignisse Kardiale Arrhythmien 	<ul style="list-style-type: none"> - RR 0.97 (95 % KI 0.89 - 1.06) - Intervention: 561/2582 PatientInnen gestorben - Vergleich: 1162/5181 PatientInnen gestorben - RR 1.11 (95 % KI 0.85 – 1.45) - Intervention: 54/152 Pat. erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit - Vergleich: 96/300 Pat. erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit - RR 0.92 (95 % KI 0.79-1.07) - Intervention: 211/2430 Pat. intubiert; Vergleich: 461/4881 Pat. intubiert - Berichtet in Tagen als Median mit IQR - Intervention 10 Tage, Vergleich 11 Tage, IQR 5 bis > 28 Tage für beide - RR 6.02 (95 % KI 0.25-147.69) - Intervention: 1/2585 Pat.; Vergleich: 0/5181 Pat. - RR 0.91 (95 % KI 0.72-1.14) - Intervention: 101/2314 Pat.; Vergleich: 224/4670 Pat. 	Keine Bedenken, niedriges Verzerrungspotential

				Notwendigkeit der Dialyse	<ul style="list-style-type: none"> - RR 0.94 (95 % KI 0.75-1.18) - Intervention: 105/2539 Pat.; Vergleich: 224/5102 Pat. 	
--	--	--	--	---------------------------	--	--

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Azithromycin	Vergleich Standardbehandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Furtado 2020 (41) (COALITION II) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 447 - Alter (Median mit IQR): Intervention: 59.9 (49.3-70.3 Jahre, Vergleich: 60.2 (51.8-70.6) Jahre - Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 38 %, Vergleich 39 %; Hypertonie = Intervention 59 %, Vergleich = 63 %; resp. VE = Intervention 6 %, Vergleich 7 % - Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, mind. Sauerstoffsupport, teils beatmet (WHO 5-9; 50 % WHO 7-9) - Klinischer Verdacht oder RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 237 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 500 mg 1x täglich, über max. 10 Tage oder bis zur Entlassung - Intravenöse oder orale Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 210 - Standardbehandlung: inkl. Kortikosteroide, Oseltamivir, Konvaleszentes Plasma, andere Antibiotika, Lopinavir 	<ul style="list-style-type: none"> 29-Tage Mortalität (übergeordnet) hier gäbe es noch 15 tage 15-Tage Mortalität Verschlechterung des klinischen Status nach 29 Tagen (Intubation) Verschlechterung des klinischen Status nach 15 Tagen (Intubation) Auftreten sekundärer Infektionen Dauer der Hospitalisierung 	<ul style="list-style-type: none"> - RR 1.05 (95 % KI 0.83-1.33) - Intervention: 95/237 Pat gestorben.; Vergleich: 80/210 Pat. gestorben - RR 1.03 (95 % KI 0.77-1.37) - Intervention: 71/237 Pat gestorben.; Vergleich: 61/210 Pat. gestorben - RR 1.23 (95 % KI 0.69-2.19) - Intervention: 25/237 Pat. intubiert; Vergleich: 18/210 Pat. intubiert - RR 1.14 (95 % KI 0.85-1.54) - Intervention: 71/237 Pat. intubiert; Vergleich: 55/210 Pat. intubiert - RR 1.14 (95 % KI 0.89-1.46) - Intervention: 90/237 Pat.; Vergleich: 70/210 Pat. - Berechnung der mittleren Aufenthaltsdauer in Tagen (aus dem berichteten Median/IQR) - Intervention 25 Tage (SD 13.33) - Vergleich 16 Tage (SD 14.07) 	Keine Bedenken, niedriges Verzerrungspotential

					- Mittlere Differenz 9 Tage mehr (95 % KI 6.45 mehr – 11.55 mehr)	
				Schwerwiegende unerwünschte (Arzneimittel-) Ereignisse	- RR 1.23 (95 % KI 0.51-2.96) Intervention: 12/241 Pat.; Vergleich: 8/198 Pat.	Bedenken bzgl. Analysemethode (<i>per-protocol</i> Analyse anstelle einer iTT)
				Kardiale Arrhythmien	- RR 1.31 (95 % KI 0.44-3.95) - Intervention: 8/241 Pat.; Vergleich: 5/198 Pat.	
				Notwendigkeit der Dialyse	- RR 1.14 (95 % KI 0.88-1.45) - Intervention: 86/222 Pat.; Vergleich: 64/189 Pat.	

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Azithromycin	Vergleich Standardbehandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Cavalcanti 2020 (41) (COALITION I) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 438 - Alter: Intervention 49.6 (SD 14.2) Jahre, Vergleich 51.3 (SD 14.5) Jahre - Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 18 %, Vergleich 21 %; Hypertonie = Intervention 37 %, Vergleich 43 %; resp. VE = Intervention 9 %, Vergleich 13 %, Adipositas = Intervention 13 %, Vergleich 17 % - Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, max. Sauerstoffsupport (WHO 4-5; 58 % WHO4) - Klinischer Verdacht oder RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 217 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 500 mg 1x täglich, über max. 7 Tage oder bis zur Entlassung - Intravenöse oder orale Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 221 - Standardbehandlung: inkl. Kortikosteroide, Remdesevir, Konvaleszentes Plasma, monoklonale Antikörper, Lopinavir 	15-Tage Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> - RR 0.44 (95 % KI 0.11-1.67) - Intervention: 3/217 Pat gestorben.; Vergleich: 7/221 Pat. gestorben 	Keine Bedenken, niedriges Verzerrungspotential
				Verschlechterung des klinischen Status nach 15 Tagen (Intubation)	<ul style="list-style-type: none"> - RR 0.1.70 (95 % KI 0.63-4.59) - Intervention: 10/217 Pat intubiert.; Vergleich: 6/221 Pat. intubiert 	
				Bedarf an Sauerstoffsupport oder NIV (für Pat. mit max. Sauerstoffsupport zum Randomisationszeitpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> - RR 0.57 (95 % KI 0.19-1.66) - Intervention: 5/217 Pat intubiert.; Vergleich: 9/221 Pat. intubiert 	
				Beatmungsfreie Tage	<ul style="list-style-type: none"> - Berichtet als mittlere Dauer in Tagen - Intervention 11.7 Tage (SD 4.6) - Vergleich 11.5 Tage (SD 4.8) - Mittlere Differenz 0.2 Tage mehr (95 % KI 0.68 weniger – 1.08 mehr) 	
				Dauer der Hospitalisierung	<ul style="list-style-type: none"> - Berichtet als mittlere Dauer in Tagen - Intervention 9.4 Tage (SD 7.8) - Vergleich 8.9 Tage (SD 6.2) - Mittlere Differenz 0.5 Tage mehr (95 % KI 0. 0.82 weniger– 1.82 mehr) 	
Schwerwiegende unerwünschte	<ul style="list-style-type: none"> - RR 1.02 (95 % KI 0.21-4.99) 					

				(Arzneimittel-) Ereignisse	- Intervention: 3/217 Pat.; Vergleich: 3/221 Pat.	
				Alle unerwünschten Ereignisse	- RR 1.13 (95 % KI 0.88-1.45) - Intervention: 82/217 Pat.; Vergleich: 74/221 Pat.	
				Kardiale Arrhythmien	- RR 1.02 (95 % KI 0.21-4.99) - Intervention: 3/217 Pat.; Vergleich: 3/221 Pat.	

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Azithromycin	Vergleich Standardbehandlung	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Sekhavati 2020 (42) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 111 - Alter: Intervention 54.38 (SD 15.92) Jahre, Vergleich 59.89 (SD 15.55) Jahre - Komorbiditäten: keine Angaben - Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, max. Sauerstoffsupport (WHO 4-5) - RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 56 - Standardbehandlung (s. Vergleich) - 500 mg 1x täglich, über max. 5 Tage oder bis zur Entlassung - Orale Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - N = 55 - Standardbehandlung: Hydroxychloroquin + Lopinavir/Ritonavir - Zum sonstigen Behandlungsstandard keine Details berichtet 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer der Hospitalisierung Kardiale Arrhythmien Mortalität und Intubationsbedarf 	<ul style="list-style-type: none"> - Berichtet als mittlere Dauer in Tagen - Intervention 4.61 Tage (SD 2.59) - Vergleich 5.96 Tage (SD 3.21) - Mittlere Differenz 1.35 Tage weniger (95 % KI 2.44 mehr -0.26 weniger) - rein narrative Berichterstattung: - kein Patient (weder in der Interventions- noch der Vergleichsgruppe) habe während des Krankenhausaufenthalts kardiale Arrhythmien präsentiert. - Daten berichtet, jedoch unklarer Beobachtungszeitraum → nicht extrahierbar 	<ul style="list-style-type: none"> - Bedenken bzgl. Randomisierungsprozess und verdeckter Gruppenzuteilung - Bedenken aufgrund der fehlenden Details zu Co-interventionen

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

7.11 Palliative medikamentöse Therapie neu Mai 2021

Autor*innen: Marike Andreas, Vanessa Piechotta, Gerhild Becker, Kathrin Grummich, Marie Becker, Nicole Skoetz, Winfried Meissner, Christopher Boehlke

7.11.1 PICO

Population: Patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 receiving interventions for palliative symptom control, with no age, gender or ethnicity restrictions

Intervention: Multi-modal pharmacological interventions for palliative symptom control (including but not limited to opioids, antiemetics, antimuscarinics, and benzodiazepines)

Vergleichsintervention: N/A

7.11.2 Evidenztabelle (Summary of Findings):

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates N/A Pharmacological interventions	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
Symptom relief	Basierend auf Daten von bei Patienten 4 Studien	<p>Aldermann 2020: Retrospective cohort study of 61 COVID-19 patients in a general hospital treated with morphine, haloperidol, levomepromazine and midazolam. After medication, 10 out of 16 patients did not show shortness of breath anymore and 10 out of 14 patients did not show symptoms of agitation anymore. One patient did not respond to medication for persistent audible upper airway secretions. Two patients did not have nausea at final assessment. 2) Lovell 2020: Retrospective cohort study of 101 Covid-19 patients in hospital palliative care treated with opioids. Treatment was rated as effective for 40 (of 58 patients) patients. Effectiveness was not measured on a standardized scale. 3) Hetherington 2020: Retrospective cohort study of 186 Covid-19 patients in hospital palliative care treated with opioids and benzodiazepines. Treatment was rated as effective for 99 patients (of 126 patients). Effectiveness was not measured on a standardized scale. 4) Strang 2021a: Retrospective cohort study of 390 Covid-19 patients in hospital palliative care and nursing homes treated with opioids, tranquillizers, antiemetics and antimuscarinics. The clinical impression of the effectiveness of</p>	<p>Sehr niedrig Due to uncontrolled and observational study design, and serious risk of bias¹</p>	<p>For all symptoms (breathlessness, agitation, dyspnoea, delirium, pain and others) a majority of interventions was rated as effective. We are very uncertain about the effect of palliative care including opioids, tranquillizers, antiemetics, antimuscarinics, and benzodiazepines on symptom relief.</p>

		<p>symptom relief was rated on the ELQ (end-of-life questionnaire) for each patient. A complete/partial relief was reached in 94% (31% complete relief) of patients with breathlessness (173 patients overall), 98% (66% complete relief) of patients with anxiety (197 patients overall), 78% (17% complete relief) of patients for delirium (77 patients overall), 96% (40% complete relief) of patients with death rattles (178 patients overall) and 100% (77% complete relief) of patients with pain (210 patients overall). 5) Strang 2021b: Retrospective cohort study of 2105 COVID-19 patients in hospital palliative care and nursing homes treated with opioids, tranquillizers, antiemetics and antimuscarinics. Complete/partial relief was reached in 97% (44% complete relief) of patients for breathlessness (665 patients overall), 99% (75% complete relief) of patients for anxiety (1117 patients overall), 79% (30% complete relief) of patients for delirium (486 patients overall) and 98% (53% complete relief) of patients for respiratory secretions (1053 patients overall). Strang 2021a and Strang 2021b used the same register to form their cohorts and study investigators confirmed a partial overlap of participants. Therefore, we do not know the exact number of participants.</p>		
Quality of Life		Outcome not reported		
Symptom Burden		Outcome not reported		
Satisfaction of patients, relatives, or caregivers		Outcome not reported		
Serious Adverse Events		Outcome not reported		
Grade 3-4 adverse events		Outcome not reported		

12. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** 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, Selective outcome reporting, Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Missing intention-to-treat analysis, Use of unvalidated and/or subjective outcome measures, due to [reason]; **Unzureichende Präzision: Keine.** ; **Publikationsbias: Keine.** Difficult to assess;

7.11.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung:

<p>Nutzen und Schaden</p> <p>Ein Effekt zugunsten palliativer Interventionen zur Linderung von Symptomen wie Atemnot, Angst, Delir etc. wurde in den identifizierten Studien gesehen. Jedoch sind Aussagen über die Größe des Effekts anhand der identifizierten Evidenz nicht möglich.</p> <p>Die Sicherheit der Interventionen wurde in den Studien nicht untersucht. Bekannte unerwünschte Wirkungen sind unter anderem von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opioiden: Obstipation, Bewusstseinsminderung • Benzodiazepine: Bewusstseinsminderung, Atemdepression • Anticholinergika: Mundtrockenheit • Neuroleptika: Bewusstseinsminderung <p>Mit Fokus auf die Symptomlinderung überwiegt der Nutzen bei adäquater Anwendung sehr deutlich dem möglichen Schaden.</p>	<p>Clear benefits of strategy chosen/planned</p>
<p>Qualität der Evidenz</p> <p>Die Aussagesicherheit in die identifizierte Evidenz wird als sehr gering eingeschätzt. Es bestehen methodische Bedenken aufgrund des nicht-kontrollierten Studiendesigns und Mängel in der Studienmethodik (Risk of Bias).</p>	<p>Sehr niedrig</p>
<p>Wertvorstellungen und Präferenzen</p> <p>Es liegt keine systematische Erfassung der Präferenzen von Patient*innen zu palliativen Interventionen zu Symptomlinderung vor. Palliative Interventionen zur Symptomlinderung werden von Patient*innen und Mediziner*innen als ethisch notwendig betrachtet.</p>	<p>No substantial variability expected</p>
<p>Ressourcen</p>	<p>No important issues with the recommended alternative</p>

Es wurde keine ökonomische Analyse durchgeführt. Im Deutschen Raum stehen die notwendigen Pharmaka zur Verfügung, jedoch nicht in allen Kliniken sind die strukturellen Voraussetzungen zur Vernetzung mit der Palliativmedizin gegeben. Die Einbeziehung spezialisierter Palliativversorgung unterstützt die Wahrnehmung palliativer Bedürfnisse.

Equity

No important issues with the recommended alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist anzunehmen, dass pharmakologische Interventionen zur Symptomkontrolle für alle Patient*innen gleichermaßen, in jedem Krankenhaus und zu jeder Zeit zur Verfügung steht. Die Durchführung der palliativmedizinischen Behandlung hängt von vom Vorhandensein des palliativmedizinischen Wissens ab, welches nicht überall gleichermaßen vorhanden ist.

Acceptability

Important issues, or potential issues not investigated

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Wir vermuten bei einigen Mediziner*innen und Patient*innen ein Akzeptanzproblem aufgrund von Sorge vor einer lebensverkürzenden Wirkung der pharmakologischen Interventionen; bei adäquater Anwendung gibt es dafür jedoch keine Studienevidenz.

Feasibility

No important issues with the recommended alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Für die adäquate Umsetzung werden weitere/kontinuierliche Schulungen als hilfreich eingeschätzt.

7.11.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Pharmakologische Interventionen	Vergleich	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Aldermann 2020 (43) Retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 61 - Alter (Median mit Range): 82 (53 - 98) - Komorbiditäten: Demenz (8), Neurologische Krankheiten (5), Kardiovaskuläre Krankheiten (26), Bluthochdruck (22), Atemwegserkrankungen (14), Nieren Erkrankungen (11), Diabetes Mellitus (12) und Krebs (15) - Einschlusskriterien: Gesicherte SARS-CoV2 Infektion und End-of-Life Care plan von Patient*innen die gestorben sind. 	<ul style="list-style-type: none"> - Kurzatmigkeit: 14 (34,5 %) CSCI-Morphin; 7 (11,5 %) CSCI-Morphin und Midazolam (gegen Atemnot-bedingte Angstzustände). Anfangsdosis Morphin: 10mg/24h (n=12); 15mg/24h (n=9). End-dosis Morphin: 10 mg/24h (n = 10); 15 mg/24h (n = 10); 20 mg/24h (n = 1). Anfangsdosis Midazolam: 10 mg/24 h (n = 2); 15 mg/24 h (n = 5). End-dosis Midazolam: keine Änderung. - Agitation/Delirium: 24(39,5%) CSCI für Agitation/Delirium; Haloperidol (Erstlinienbehandlung): End-dosis - 5mg/24h (n=4; Anfangsdosis); 10 mg/24 h (n = 3). Levomepromazin (Zweitlinienbehandlung): End-dosis - 75 mg/24 h (n = 14; Anfangsdosis); 150 mg/24 h (n = 1). Levomepromazin und Midazolam (Drittlinien-Behandlung): End-dosis - 	- Kein Vergleich	Symptom Erleichterung (alle vier Stunden erfasst von Pflegepersonal)	Bei 10 (von 16) Patienten, die Morphin verabreicht bekamen, wurde die Kurzatmigkeit innerhalb von 4 Stunden gelindert. Bei 14 (von 14) Patienten, die mit einer kontinuierlichen subkutanen Infusion behandelt wurden, wurde die Erregung innerhalb von 4 Stunden gelindert: 7 dieser Patienten hatten keine weiteren Erregungsepisoden. 1 Patient mit anhaltender hörbarer Sekretion der oberen Atemwege sprach nicht auf Glycopyrronium an. 2 Patienten mit Übelkeit hatten bei der Endbeurteilung keine Übelkeit.	Sehr hoch (Bedenken bezüglich des observationalen Designs, mangelnder Verblindung und Konfundierung)
				Lebensqualität	Nicht berichtet	
				Symptom Last	Nicht berichtet	

		150 mg/24 h bzw. 20 mg/24 h (n = 1). Midazolam (Erstlinien-Behandlung): End- dosis - 20 mg/24 h.		Zufriedenheit von Patient*innen, Betreuenden und dem Pflegepersonal	Nicht berichtet	
		- Art der Medikamentenverabreichung: Spritzenpumpen wurden bei 41 (67 %) Patienten verwendet.		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Nicht berichtet	
				Unerwünschte Ereignisse	Nicht berichtet	

¹ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Pharmakologische Interventionen	Vergleich	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Hetherington 2020 (44) Retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 186 - Alter (Median mit IQR): 76 (71 - 84) - Komorbiditäten: Bluthochdruck (58; 31,2%), Diabetes mellitus (52; 28%), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (50; 26,9%), Herzerkrankung (45, 24,2%), Demenz (41; 22%), chronische Nierenerkrankung (34; 18,3%), zerebrovaskuläre Erkrankung (29; 15,6%), solider Tumor - lokalisiert (28; 15. 1%), kongestive Herzinsuffizienz (19; 10,2%), Myokardinfarkt (17; 9,1%), Bindegewebserkrankung (13; 7%), degenerative neurologische Erkrankung (9; 4,8%), hämatologisches Malignom (8; 4,3%), solider Tumor (7; 3,8%), peptische Ulkuserkrankung (7; 3,8%) und Lebererkrankung (6; 3,2%) - Einschlusskriterien: Gesicherte SARS-CoV2 Infektion und palliative Behandlung 	<p>Median, (Range) [IQR] der Medikamentendosis in 24 Stunden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Opiate (n = 133) 15 mg (5-90) [10, 20] - Morphin (n = 87) 15 mg (5-90) [10, 20] - Oxycodon (n = 15) 10 mg (5-40) [8, 17. 5] - Alfentanil (n = 33) 900 mcg (300-4000) [500,1000] - Midazolam (n = 125) 10 mg (2,5-60) [10, 20] - Haloperidol (n = 4) 1,75 mg (1-2) - Hyoscinbutylbromid (n = 21) 60 mg (40 120) - Levomepromazin (n = 16) 15 (100). - Art der Medikamentenverabreichung: Kontinuierliche subkutane Infusion (CSCI) 	- Kein Vergleich	<p>Symptom Erleichterung (erfasst durch klinische Einschätzung der Effektivität)</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Symptom Last</p> <p>Zufriedenheit von Patient*innen, Betreuenden und dem Pflegepersonal</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p>	<p>Effektiv (99) (78.6%), Teilweise effektiv (24) (19%), Nicht effektiv (3) (2.4%).</p> <p>Nicht berichtet</p> <p>Nicht berichtet</p> <p>Nicht berichtet</p> <p>Nicht berichtet</p> <p>Nicht berichtet</p>	Sehr hoch (Bedenken bezüglich des observationalen Designs, mangelnder Verblindung und Konfundierung)

² Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Pharmakologische Interventionen	Vergleich	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Lovell 2020 (45) Retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: N = 101 - Alter (Median mit IQR): 82 (72 - 89) - Komorbiditäten: Bluthochdruck (54), Diabetes (36) und Demenz (31), Krebs im fortgeschrittenen Stadium (25), chronische Lungenerkrankung (22), Nierenversagen (21), Herzinsuffizienz (18), Schlaganfall/neurologische Erkrankung (12), periphere Gefäßerkrankung (4) und Lebererkrankung (2) - Einschlusskriterien: Gesicherte SARS-CoV2 Infektion und palliative Behandlung 	Median/24 Stunden (Range); - Alfentanil (Mikrogramm) 500 (150-1000) - Midazolam (mg) 10 (5-20) - Glycopyrronium (Mikrogramm) 1200 (600-2400) - Haloperidol (mg) 2 (1-2), Cyclizin (mg) 50 - Morphin (mg) 10 (5-30) - Fentanyl (Mikrogramm) 100 (100-200)	- Kein Vergleich	Symptom Erleichterung (erfasst durch klinische Einschätzung der Effektivität)	Effektiv (40), Unklar (13), Nicht effektiv (5)	Sehr hoch (Bedenken bezüglich des observationalen Designs, mangelnder Verblindung und Konfundierung)
				Lebensqualität	Nicht berichtet	
				Symptom Last	Nicht berichtet	
				Zufriedenheit von Patient*innen, Betreuenden und dem Pflegepersonal	Nicht berichtet	
				Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Nicht berichtet	
				Unerwünschte Ereignisse	Nicht berichtet	

³ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Pharmakologische Interventionen	Vergleich	Endpunkte ¹	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Strang 2021 (46, 47) Retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße: Strang 2021a und Strang 2021b verwendeten dasselbe Register zur Bildung ihrer Kohorten und die Studienleiter bestätigten eine teilweise Überschneidung der Teilnehmer. Daher kennen wir die genaue Anzahl der Teilnehmer nicht. Strang 2021a: n = 390; Strang 2021b: n = 2105. - Alter (Mittelwert mit IQR): Strang 2021a: 84,7 (47-104). Strang 2021b: 86.7 (57-107) in Pflegeeinrichtungen, 83.3 (30-107) in Krankenhäusern - Komorbiditäten: Nicht berichtet - Einschlusskriterien: Pflegeheimbewohner, die mit einer COVID-19-Diagnose und einem erwarteten Tod aufgrund ihres Krankheitsverlaufs entweder im Pflegeheim oder im Krankenhaus starben und die im schwedischen Register für Palliativmedizin registriert waren 	<ul style="list-style-type: none"> - Strang 2021a: Starkes Opioid (376), Beruhigungsmittel (376), Antiemetikum (357), Anticholinergikum (370) - Strang 2021b: Verschreibung in der letzten Lebenswoche, korrigiert für fehlende Antworten; starke Opiode: 2019 von 2095 Patienten (96%), Verschreibung von Beruhigungsmitteln: 2014 von 2094 Patienten (96%), Verschreibung von Antiemetika: 1915 von 2082 Patienten (92%), Verschreibung von Anticholinergika: 2000 von 2093 Patienten (95%) 	- Kein Vergleich	Symptom Erleichterung (erfasst durch den ELQ; End of Life Questionnaire)	Eine vollständige/teilweise Erleichterung wurde bei 94% (31% vollständige Erleichterung) der Patienten mit Atemnot (173 Patienten insgesamt), 98% (66% vollständige Erleichterung) der Patienten mit Angstzuständen (197 Patienten insgesamt), 78% (17% vollständige Erleichterung) der Patienten für Delirium (77 Patienten insgesamt), 96% (40% vollständige Erleichterung) der Patienten mit Todesröcheln (178 Patienten insgesamt) und 100% (77% vollständige Erleichterung) der Patienten mit Schmerzen (210 Patienten insgesamt) erreicht. 5) Strang 2021b: Retrospektive Kohortenstudie von 2105 COVID-19-Patienten in der stationären Palliativversorgung und in Pflegeheimen, die mit Opioiden, Tranquilizern, Antiemetika und Antimuskarinika behandelt wurden. Eine vollständige/teilweise Linderung wurde bei 97 % (44 % vollständige Linderung) der Patienten bei Atemnot (665 Patienten insgesamt), bei 99 % (75 % vollständige Linderung) der Patienten bei Angstzuständen (1117	Sehr hoch (Bedenken bezüglich des observationalen Designs, mangelnder Verblindung und Konfundierung)

					Patienten insgesamt), bei 79 % (30 % vollständige Linderung) der Patienten bei Delirium (486 Patienten insgesamt) und bei 98 % (53 % vollständige Linderung) der Patienten bei Atemwegssekretion (1053 Patienten insgesamt) erreicht.
				Lebensqualität	Nicht berichtet
				Symptom Last	Nicht berichtet
				Zufriedenheit von Patient*innen, Betreuenden und dem Pflegepersonal	Nicht berichtet
				Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Nicht berichtet
				Unerwünschte Ereignisse	Nicht berichtet

⁴ Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

8 Literatur

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
2. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
6. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *Bmj*. 2016;353:i2089.
7. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R, El-Harakeh A, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Annals of internal medicine*. 2020;173(3):204-16.
8. Rochwerg B, Solo K, Darzi A, Chen G, Khamis AM. Update Alert: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2020;173(6):W122.
9. Thomas R, Lotfi T, Morgano GP, Darzi A, Reinap M. Update Alert 2: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2020;173(11):W152-w3.
10. Zheng Y, Sun LJ, Xu M, Pan J, Zhang YT, Fang XL, et al. Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2020;21(5):378-87.
11. Dequin P, HNMFPVGBJFBACRJDESJYGA, the C-TN. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):E1-E9.
12. Edalatfard 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. *The european respiratory journal*. 2020;56(6).
13. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *New England journal of medicine*. 2020.
14. 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.
15. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, 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;324(13):E1-E13.
16. 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;324(13):E1-E10.
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *New England journal of medicine*. 2020;383(19):1813-26.
18. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez 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;324(11):1048-57.

19. 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;395(10236):1569-78.
20. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England journal of medicine*. 2020.
21. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ (Clinical research ed)*. 2020.
22. Hamdy Salman O, S. AMH. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egyptian journal of anaesthesia*. 2020;36(1):264-72.
23. Valipour A, Jager M, Wu P, Schmitt J, Bunch C, Weberschock T. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD008946.
24. Simonovich VA, Burgos PLD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020.
25. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International journal of infectious diseases*. 2020.
26. Activ-3/Tico Ly-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *New England journal of medicine*. 2020.
27. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(7):632-44.
28. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv*. 2021:2021.01.07.21249390.
29. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. 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(1).
30. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021:2021.02.11.21249258.
31. 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;384(16):1503-16.
32. 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;384(1).
33. 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(1):24-31.
34. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(5):511-21.
35. 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;383(24):2333-44.
36. Veiga V, Prats Jagg Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, Machado FR, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n84.
37. 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.
38. Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Diaz JF, Miranda JL, Bouillon R, et al. "effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and

mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study". *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;203:105751.

39. Lemos ACB, do Espirito 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(pp 359-366):359-66.
40. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605-12.
41. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Correa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet (london, england)*. 2020;396(10256):959-67.
42. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghaddamsiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: an open-label randomised trial. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;56(4):106143.
43. Alderman B, Webber K, Davies A. An audit of end-of-life symptom control in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United Kingdom. *Palliative Medicine*. 2020;34(9):1249-55.
44. Hetherington L, Johnston B, Kotronoulas G, Finlay F, Keeley P, McKeown A. COVID-19 and Hospital Palliative Care – A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. *Palliative Medicine*. 2020;34(9):1256-62.
45. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, Taylor K, Carey I, Vora V, et al. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020;60(1):e77-e81.
46. Strang P, Martinsson L, Bergström J, Lundström S. COVID-19: Symptoms in Dying Residents of Nursing Homes and in Those Admitted to Hospitals. *Journal of Palliative Medicine*. 2021.
47. Strang P, Bergström J, Lundström S. Symptom Relief Is Possible in Elderly Dying COVID-19 Patients: A National Register Study. *Journal of Palliative Medicine*. 2020;24(4):514-9.
48. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020(10).
49. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Piechotta V, Valk SJ, Estcourt LJ, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021(1).
50. Boutron I, Chaimani A, Devane D, Meerpohl JJ, Rada G, Hróbjartsson A, et al. Interventions for the prevention and treatment of COVID-19: a living mapping of research and living network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020(11).

9 Anhang: Suchstrategien und Rechercheflowcharts

9.1 Suchstrategie und Rechercheflowchart zu PICO 1 (nicht-invasive vs invasive Beatmung)

9.1.1 Suchstrategie

a) Manuelle Suche nach Evidenzsynthesen (keine „bulk“-Exporte möglich, daher Selektion):

1) Evidence Aid Coronavirus (Covid-19)

→ search and screen: ventilation; oxygen

2) Cochrane Coronavirus (COVID-19) – „Special Collections“ + „New & updated Cochrane Reviews“

→ screen, Cochrane Library Special Collection „Coronavirus (COVID-19): evidence relevant to critical care“ – Respiratory support and mechanical ventilation

3) Usher Network for COVID-19 Evidence Reviews

→ search and screen: ventilation; oxygen

4) U.S. Veterans' Affairs (VA) Evidence Synthesis Program

→ search and screen: ventilation; oxygen

5) Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19

→ screen, : „8. Respiratory support in adults“, 8.1. High-flow nasal oxygen therapy“

6) Norwegian Institute of Public Health systematic and living map on COVID-19 evidence

→ select and screen: „Covid-19 intensive care“ + „pharmacological and non-pharmacological interventions“ + screen reviews

7) COVID-19 Evidence Alerts from McMaster PLUS

→ search and screen: ventilation; oxygen; in „higher quality studies for clinical attention“

8) L*OVE

→ search and screen: (covid* AND ventilat* AND invasiv*) OR (covid* AND oxygen) + limit to 1. „systematic reviews“ + all 2. „broad synthesis“ + „scoping review“

9) TRIP

→ search and screen: (covid-19 or "novel coronavirus") and (ventilation or oxygen) + „systematic reviews“

10) ECRI COVID-19 Resource Center

→ screen

11) JBI Evidence Synthesis Covid-19 Collection

→ screen

12) NICE Coronavirus (COVID-19)

→ screen

13) KSR Evidence

→ search and screen: (covid* AND ventilat* AND invasiv*) OR (covid* AND oxygen)

b) Systematische Suche nach Evidenzsynthesen

14) Medline (Ovid)

1. covid*.mp.
2. (respiratory or ARDS or hypercapn* or hypox* or pulmonary failure or lung failure or lung injur*).ti,ab.
3. (ventilat* or NIV or HFNC or oxygen or nasal cannula or high-flow or CPAP or BiPAP or airway pressure or ETT or endotracheal or tracheostom* or respirator therapy or artificial respiration).ti,ab.
4. 1 and 2 and 3
- [5. Wong 2006 – systematic reviews filter – high specificity, 90,2% sens / 98,4% spec]
5. cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw.
6. 4 and 5

c) Komplementäre Suche nach Evidenzsynthesen

15) PubMed „similar articles“-Algorithmus von Schönemann 2020

d) Manuelle Suche nach geplanten Evidenzsynthesen

16) Oxford COVID-19 Evidence Service – Current questions under review

→ screen

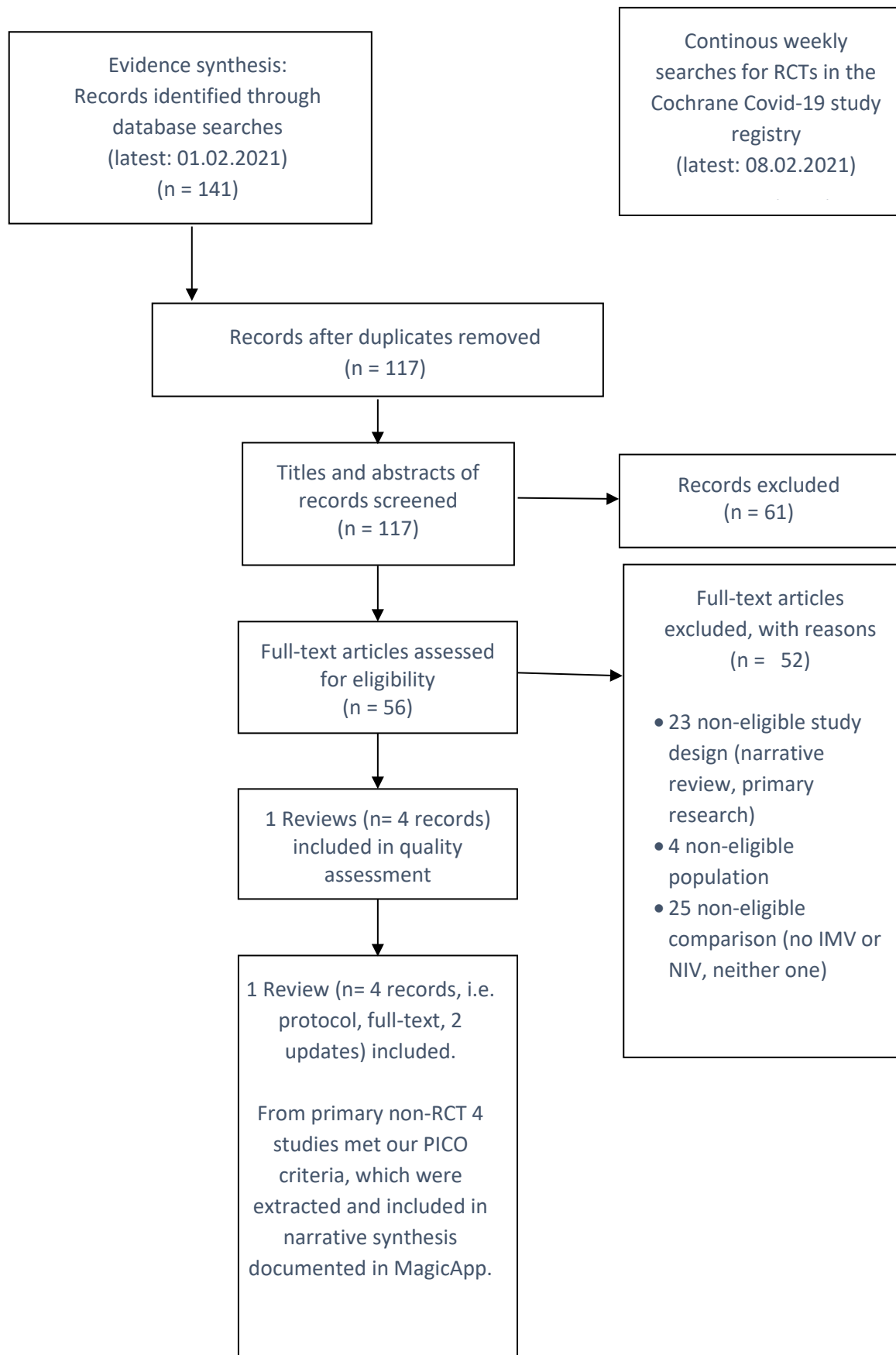
17) Cochrane COVID Review Bank

→ screen

18) PROSPERO

→ search and screen: (covid* AND ventilation AND invasive)

9.1.2 Rechercheflowchart zu PICO Frage 1 (nicht-invasive vs invasive Beatmung)



9.2 Suchstrategie und Rechercheflowchart zu PICO 11 (palliative medikamentöse Therapie)

9.2.1 Suchstrategie

a) Systematische Suche nach Evidenzsynthesen

1) Medline (Ovid): Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to November 25, 2020

1. (COVID-19 or coronavirus or "Corona virus" or 2019-nCoV or "novel CoV" or "novel coronavirus" or SARS-CoV-2 or sarscov2 or 2019nCoV or nCoV).mp.

2. ((terminal* or end of life or EOL or palliati*) adj5 (care* or cari* or nurs* or surge* or therap* or treat*)).ti,ab.

3. exp "PALLIATIVE CARE"/

4. exp "TERMINAL CARE"/

5. exp "PALLIATIVE MEDICINE"/

6. exp "HOSPICE AND PALLIATIVE CARE NURSING"/

7. or/2-6

8. cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or review.pt. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw. [8. Wong 2006 – systematic reviews filter –modified by adding review.pt]

9. 1 AND 7

10. 8 and 9

b) Komplementäre Suche nach Evidenzsynthesen

2) via PubMed „similar articles“, Export first 20 results, starting from:

Mitchell S, Maynard V, Lyons V, Jones N, Gardiner C. The role and response of primary healthcare services in the delivery of palliative care in epidemics and pandemics: A rapid review to inform practice and service delivery during the COVID-19 pandemic. *Palliat Med.* 2020 Oct;34(9):1182-1192. doi: 10.1177/0269216320947623. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32736494; PMCID: PMC7528540.

c) Manuelle Suche nach Evidenzsynthesen

3) Oxford COVID-19 Evidence Service – Current questions under review

→ screen

4) Cochrane COVID Review Bank

→ screen

5) PROSPERO

→ search and screen: (covid* AND (palliative care OR terminal care OR end of life))

d) Systematische Suche nach Primärliteratur

6) CCSR <https://covid-19.cochrane.org>

palliat* OR hospice* OR "terminal care" OR "terminal stage" OR "terminal disease" OR "terminally ill" OR "end stage" OR "end of life" OR "supportive care"

+ Filter by "Study design":

- Case Series/Case Control/Cohort
- Parallel/Crossover
- Cross-sectional
- Other
- Unclear

7) Web of Science (Science Citation Index / Emerging Sources)

AB=((COVID OR "COVID-19" OR COVID19) OR ("SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV2" OR SARSCoV2 OR "SARSCoV-2" OR "SARS coronavirus 2") OR ("2019 nCoV" OR "2019nCoV" OR "2019-novel CoV" OR "nCov 2019" OR "nCov 19") OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "novel coronavirus disease" OR "novel corona virus disease" OR "corona virus disease 2019" OR "coronavirus disease 2019" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel corona virus pneumonia")) OR TI=((COVID OR "COVID-19" OR COVID19) OR ("SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV2" OR SARSCoV2 OR "SARSCoV-2" OR "SARS coronavirus 2") OR ("2019 nCoV" OR "2019nCoV" OR "2019-novel CoV" OR "nCov 2019" OR "nCov 19") OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "novel coronavirus disease" OR "novel corona virus disease" OR "corona virus disease 2019" OR "coronavirus disease 2019" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel corona virus pneumonia")) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) AND AB=((palliat* OR hospice OR "terminal care" OR "terminal stage" OR "terminal disease" OR "terminally ill" OR "end stage" OR "end of life" OR "supportive care")) OR TI=((palliat* OR hospice OR "terminal care" OR "terminal stage" OR "terminal disease" OR "terminally ill" OR "end stage" OR "end of life" OR "supportive care"))

8) CINAHL (via EBSCO)

((TI ("SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV2" OR "SARSCoV-2" OR SARSCoV2 OR "SARS-CoV*" OR SARSCoV* OR "severe acute respiratory syndrome 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov*" OR "Covid-19" OR Covid19* OR Covid OR nCoV* OR 2019nCoV* OR 19nCoV* OR "HCoV-19" OR coronavirus* OR "corona virus*")) OR AB ("SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV2" OR "SARSCoV-2" OR SARSCoV2 OR "SARS-CoV*" OR SARSCoV* OR "severe acute respiratory syndrome 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov*" OR "Covid-19" OR Covid19* OR Covid OR nCoV* OR 2019nCoV* OR 19nCoV* OR "HCoV-19" OR coronavirus* OR "corona virus*")) OR SU ("SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV2" OR "SARSCoV-2" OR SARSCoV2 OR "SARS-CoV*" OR SARSCoV* OR "severe acute respiratory syndrome 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov*" OR "Covid-19" OR Covid19* OR Covid OR nCoV* OR 2019nCoV* OR 19nCoV* OR "HCoV-19")) AND (DT 20191117-3000)) AND (MH ("Terminal Care" OR "Palliative Care" OR "Hospice Care" OR "Terminally Ill Patients" OR "Hospice Patients")) OR TI (palliat* OR hospice OR "terminal care" OR "terminal stage" OR "terminal disease" OR "terminally ill" OR "end stage" OR "end of life" OR "supportive care")) OR AB (palliat* OR hospice OR "terminal care" OR "terminal stage" OR "terminal disease" OR "terminally ill" OR "end stage" OR "end of life" OR "supportive care"))

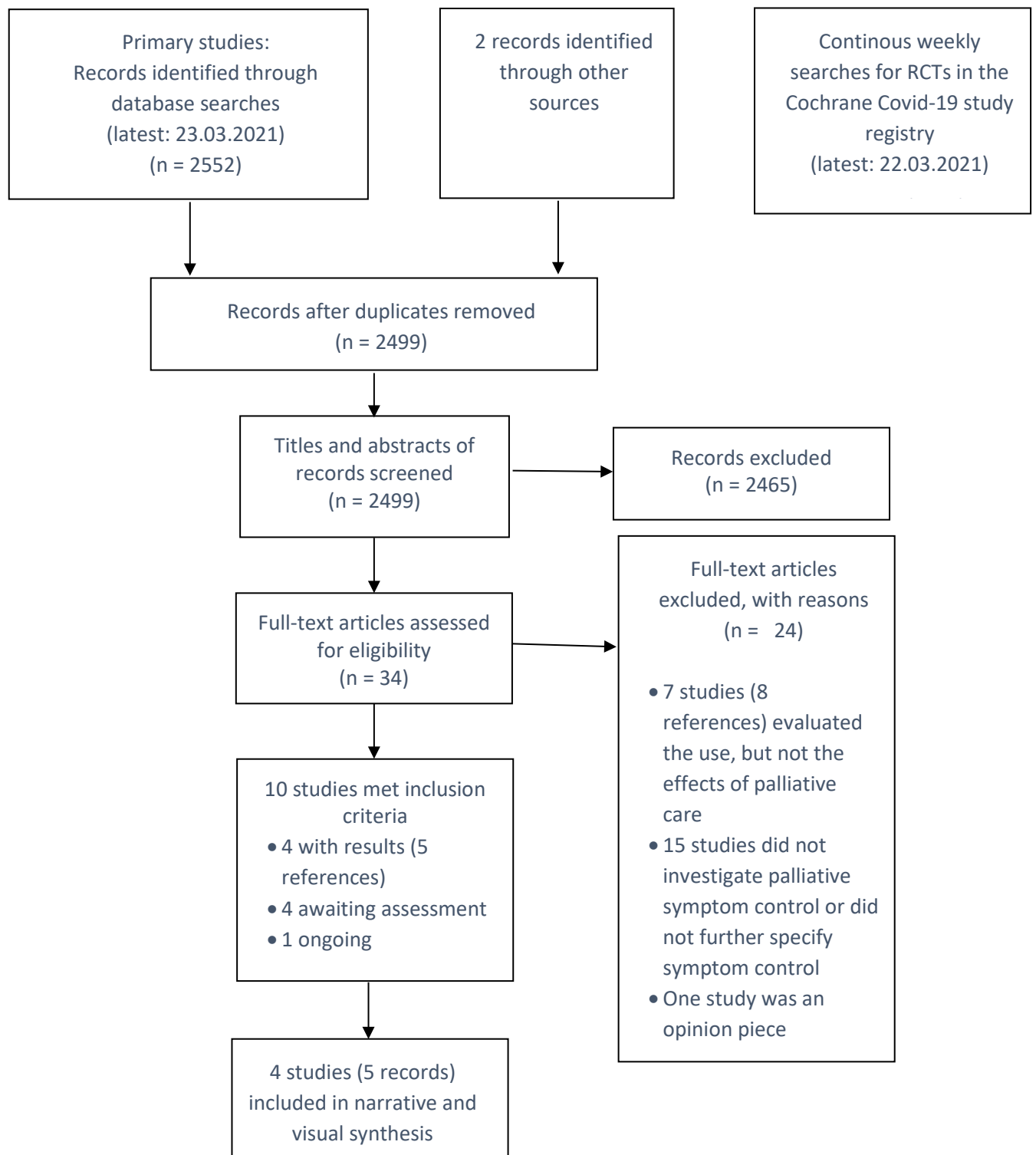
9) WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease - <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>

tw:((tw:(palliati* OR hospice* OR "terminal care" OR "terminal stage" OR "terminal disease" OR "terminally ill" OR "end stage" OR "end of life" OR "supportive care"))) AND mj:("Palliative Care" OR "Terminal Care" OR "Hospice and Palliative Care Nursing")

10) COAP Living Evidence on COVID-19 (indexed: PubMed, EMBASE, medRxiv, bioRxiv) - https://zika.ispm.unibe.ch/assets/data/pub/search_beta/

palliative OR hospice OR (terminal care) OR (terminal stage) OR (terminal disease) OR (terminally ill) OR (end stage) OR (end of life) OR (supportive care)

9.2.2 Rechercheflowchart zu PICO 11 (palliative medikamentöse Therapie)



9.3 Suchstrategien und Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen

9.3.1 Suchstrategie für randomisierte Studien

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to April 28, 2021

Limits: "randomised" und "has results"

9.3.2 Suchstrategie zu Kortikosteroiden

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to January 12, 2021

Suchstring: corticosteroid* OR corticoid* OR prednison* OR dehydrocortison* OR deltason* OR decortin* OR orasone* OR deltra* OR meticorten* OR cortancyl* OR deltacorten* OR dacortin* OR adasone* OR "delta-cortison" OR panasol* OR decorton* OR metacortandracin* OR paracort* OR predicor* OR decortisyl* OR delta-1-cortison* OR "delta-dome" OR deltadehydrocortison* OR ofisolon* OR panafcort* OR predicorten* OR predni* OR econonson* OR promifen* OR servison* OR deltison* OR lisacort* OR meproson* OR rayos OR sterapred* OR "liquid pred" OR cortan* OR rectodelt* OR predeltin* OR prednisolon* OR methylprednisolon* OR medrol OR "pred forte" OR medrone OR urbason OR wyacort OR "Delta-F" OR duralon* OR medrate OR omnipred OR adlone OR caberdelta OR depmedalon* OR "Depo Moderin" OR "Depo-Nisolone" OR Emmetipi OR esameton* OR firmacort OR medlon* OR "Mega-Star" OR meproton* OR metilbetason* OR metrocort OR metypresol OR metysolon* OR orapred OR "Predni-M-Tablinen" OR radilem OR sieropresol OR solpredon* OR "A-MethaPred" OR prelone OR medrone OR aprednislon OR pediaped OR hostacortin OR "Di-Adreson-F" OR adnisolon* OR capsoid OR cortalon* OR cortisolon* OR deltacortril OR estilsona OR panafcortelone OR sterane OR "Delta-Cortef" OR econopred OR dacortin OR decaprednil OR "Delta-Diona" OR "Delta-Phoricol" OR deltahydrocortison* OR deltasolon* OR deltidrosol OR dhasolone OR fisopred OR frisolona OR gupison* OR hydeltra OR hydeltrasol OR klismacort OR kuhlprednon OR lenisolon* OR "Lepi-Cortinolo" OR "Linola-H" OR longiprednil OR metacortandralon* OR "Meti Derm" OR meticortelon* OR opredsona OR precortisyl OR "Pred-Clysm" OR predeltilon* OR prenilone OR hydrocortancyl OR "Solu Moderin" OR predonin* OR metypred OR prednisol OR dexamethason* OR "BB 1101" OR decadron OR hexadrol OR fortocortin OR dexameth OR dexone OR hexadecadrol OR desamethason* OR ozurdex OR deronil OR baycuten OR aacidexam OR spersadex OR dexacortal OR gammacorten OR visumetazon* OR adexone OR "Alba-Dex" OR cortidexason OR decacort OR decadrol OR dectancyl OR desameton OR loverine OR millicorten OR orgadron OR alin OR auxilison OR cortisumman OR decalix OR decameth OR decasone OR decaort OR deltafluorene OR "Dexa-Mamallet" OR dexafluorene OR dexalocal OR dexamecortin OR dexamonozon OR dexapos OR dextrinoral OR fluorodelta OR lokalison OR methylfluorprednisolon* OR mymethason* OR "Dexa-Rhinosan" OR "Dexa-Scheroson" OR "Dexa-sine" OR dexacortin OR dexafarma OR dinormon OR baycadron OR "Aeroseb-Dex" OR Maxidex OR Dextenza OR dexasone OR dexpak OR hydrocortison* OR cortisol OR cortef OR hydrocorton* OR cetacort OR barseb OR aeroseb OR "Cort-Dome" OR cortenema OR cortril OR cortifan OR cortispray OR dermacort OR domolene OR eldecort OR hautosone OR "Heb-Cort" OR hytone OR Komed OR Nutracort OR Proctocort OR Rectoid OR Hydrocort OR locoid OR Solu-Glyc

9.3.3 Suchstrategie zu Remdesivir

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to January 12, 2021

Suchstring: remdesivir* OR GS5734 OR "GS 5734"

9.3.4 Suchstrategie zu Rekonvaleszentenplasma

Die Suchstrategie ist Teil eines Cochrane-Reviews von Piechotta et al. mit dem Titel „Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review“ (zuletzt veröffentlichte Version: (48)).

Databases:

1) MEDLINE (Ovid, 23 April to February 03, 2021)

1 Coronavirus Infections/ or Coronavirus/ or SARS Virus/

2 "SARS-CoV-2"/ or "COVID-19"/

3 ("2019 nCoV" or 2019nCoV or coronavir or coronavir* or COVID or COVID19 or HCoV* or "nCov 2019" or "SARS CoV2" or "SARS CoV 2" or SARSCoV2 or "SARSCoV 2").tw,kf.

4 ((corona* or corono*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).tw,kf.

5 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2".tw,kf,nm.

6 (anti-flu* or anti-influenza* or antifu* or antinfluenza*).tw,kf.

7 or/1-6

8 Plasma/

9 Immunoglobulins/

10 Immunoglobulins, Intravenous/

11 Immune Sera/

12 ((convalesc* or recovered or cured or rehabilitat* or survivor* or survived or virus-positive or virus neutrali* or virus inactivated or antibod* or high-titre* or high-titer*) adj6 (plasma or blood or serum or sera)).mp.

13 ((plasma adj1 therap*) or gamma-globulin* or "γ-Globulin" or hyper-Ig).tw,kf.

14 (hyperimmune* or hyper-immune*).mp.

15 (high-dos* adj3 (plasma or immunoglobulin* or IVIG* or immune globulin* or globulin* or IgG)).tw,kf.

16 (plasma adj5 (immun* or antibod* or exchange* or donor* or donat* or transfus* or infus*)).mp.

17 ((convalesc* or recovered or cured or rehabilitat* or survivor* or survived or virus-positive or virus inactivated or antibody-positive) adj5 (donor* or donat*)).mp.

18 (serum or sera or serotherap* or sero-therap*).tw,kf.

19 exp Immunization, Passive/

20 (passiv* adj3 (antibod* transfer* or immunization* or immunotherap* or immuno-therap*)).tw,kf.

21 ((immunoglobulin* or immune globulin*) adj2 (therap* or treat*)).tw,kf.

22 hIVIG.tw,kf.

23 (XAV-19 or SAB-185 or equine or INM005 or CSL760).tw,kf.

24 (IGY-110 or IGY110 or GIGA-2050 or GIGA2050).tw,kf.

25 (GC5131 or 5131A).tw,kf.

26 or/8-25

27 7 and 26

28 "Covid-19 Serotherapy".px.

29 (Flu-IVIG or ((anti-flu* or anti-influenza* or antifu* or antinfluenza*) adj5 plasma)).mp.

30 or/27-29

31 exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/

32 ((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.

33 or/31-32

34 (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/

35 hi.fs. or case report.mp.

36 or/34-35

37 33 not 36

38 randomized controlled trial.pt.

39 controlled clinical trial.pt.

40 randomi?ed.ab.

41 placebo.ab.

42 drug therapy.fs.

43 randomly.ab.

44 trial.ab.

45 groups.ab.

46 or/38-45
47 exp animals/ not humans/
48 46 not 47
49 clinical trial, phase iii/
50 ("Phase 3" or "phase3" or "phase III" or P3 or "PIII").ti,ab,kw.
51 (49 or 50) not 47
52 48 or 51
53 30 and (37 or 52)
54 limit 53 to yr="2019 -Current"

2) Embase (Ovid, 23 April to February 03, 2021)

1 Coronavirinae/
2 Coronaviridae infection/
3 'coronavirus disease 2019'/
4 Coronavirus infection/
5 SARS-related coronavirus/
6 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/
7 ((corona* or corono*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).tw,kw.
8 ('2019 nCoV' or 2019nCoV or coronavir or coronovir* or COVID or COVID19 or HCoV* or 'nCov 2019'
or 'SARS CoV2' or 'SARS CoV 2' or SARSCoV2 or 'SARSCoV 2').tw,kw.
9 (anti-flu* or anti-influenza* or antifu* or antinfluenza*).tw,kw.
10 or/1-9
11 Plasma Transfusion/
12 exp Immunoglobulin/
13 ((convalesc* or recovered or cured or survivor* or survived or rehabilitat* or virus-positive or virus-
neutrali* or virus inactivated or antibody-rich or high-tire* or high-titer*) adj6 (plasma or blood or serum or
sera)).mp.
14 ((plasma adj1 therap*) or gamma-globulin or "γ-Globulin" or hyper-Ig).tw,kw.

- 15 (plasma adj5 (immun* or antibod* or exchange* or donor* or donat* or transfus* or infus*)).mp.
- 16 (hyperimmune* or hyper-immune*).mp.
- 17 (high-dos* adj3 (plasma or immunoglobulin* or IVIG* or immune globulin* or globulin* or IgG)).tw,kw.
- 18 ((convalesc* or recovered or cured or rehabilitat* or survivor* or survived or virus-positive or virus inactivated or antibody-positive) adj5 (donor* or donat*)).mp.
- 19 (serum or sera or serotherap* or sero-therap*).tw,kw.
- 20 passive immunization/
- 21 (passiv* adj3 (antibod* transfer* or immuni?ation* or immunotherap* or immuno-therap* or immunit* transfer*)).tw,kw.
- 22 passive immunit*.tw,kw.
- 23 ((immunoglobulin* or immune globulin*) adj2 (therap* or treat*)).tw,kw.
- 24 hIVIG.tw,kw.
- 25 (CSL760 or INM005 or XAV-19 or SAB-185 or equine).tw,kw.
- 26 (IgY-110 or IgY110 or GIGA-2050 or GIGA2050).tw,kw.
- 27 (GC5131 or 5131A).tw,kw.
- 28 or/11-27
- 29 (Flu-IVIG or ((anti-flu* or anti-influenza* or antifu* or antinfluenza*) adj5 plasma)).mp.
- 30 (10 and 28) or 29
- 31 Clinical study/
- 32 (cross sectional adj (study or studies)).tw.
- 33 exp longitudinal study/
- 34 exp prospective study/
- 35 exp follow up/
- 36 cohort*.tw.
- 37 exp case control study/
- 38 (case* and control*).tw.
- 39 or/31-38

40 Randomized controlled trial/
41 Controlled clinical study/
42 random*.ti,ab.
43 randomization/
44 intermethod comparison/
45 placebo.ti,ab.
46 (compare or compared or comparison).ti.
47 (open adj label).ti,ab.
48 ((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.
49 double blind procedure/
50 parallel group\$1.ti,ab.
51 (crossover or cross over).ti,ab.
52 ((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.
53 (controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.
54 (volunteer or volunteers).ti,ab.
55 trial.ti.
56 or/40-55
57 phase 3 clinical trial/
58 ("Phase 3" or "phase3" or "phase III" or P3 or "PIII").tw,kw.
59 or/57-58
60 30 and (56 or 59)
61 limit 60 to yr="2019 -Current"

3) PubMed (for epublications ahead of print only; searched to February 03, 2021

((("2019 ncov"[Title/Abstract] OR "2019nCoV"[Title/Abstract] OR "novel cov"[Title/Abstract] OR "ncov"[Title/Abstract] OR "corona virus"[Title/Abstract] OR "corona viruses"[Title/Abstract] OR "Coronavirus"[Title/Abstract] OR "coronaviruses"[Title/Abstract] OR "COVID"[Title/Abstract] OR

"COVID19"[Title/Abstract] OR "ncov 2019"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV2"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "SARSCoV2"[Title/Abstract] OR "SARSCoV-2"[Title/Abstract] OR "Coronavirus"[MeSH Terms:noexp] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) AND (((("convalesc*"[Title/Abstract] OR "recovered"[Title/Abstract] OR "cured"[Title/Abstract] OR "rehabilitat*"[Title/Abstract] OR "survivor*"[Title/Abstract] OR "survived"[Title/Abstract] OR "virus-positive"[Title/Abstract] OR "virus neutrali*"[Title/Abstract] OR "virus inactivated"[Title/Abstract] OR "antibod*"[Title/Abstract] OR "high titre*"[Title/Abstract] OR "high titer*"[All Fields]) AND ("plasma"[Title/Abstract] OR "blood"[Title/Abstract] OR "donor*"[Title/Abstract] OR "donat*"[Title/Abstract])) OR ("therapeutic plasma"[All Fields] OR "plasma therapy"[All Fields] OR "immune plasma"[All Fields] OR "plasma exchange"[All Fields] OR "gamma globulin*"[All Fields] OR "gamma-Globulin"[All Fields] OR "hyper-Ig"[All Fields]) OR ("plasma"[Title] AND ("immun*"[Title/Abstract] OR "transfus*"[Title/Abstract] OR "infus*"[Title/Abstract])) OR ("high dos*"[All Fields] AND ("plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields] OR "plasmas"[All Fields] OR "plasma s"[All Fields] OR "immunoglobulin*"[All Fields] OR "ivig*"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] OR "immuned"[All Fields] OR "immunes"[All Fields] OR "immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms] OR "immunisations"[All Fields] OR "immunizations"[All Fields] OR "immunise"[All Fields] OR "immunised"[All Fields] OR "immuniser"[All Fields] OR "immunisers"[All Fields] OR "immunising"[All Fields] OR "immunities"[All Fields] OR "immunity"[MeSH Terms] OR "immunity"[All Fields] OR "immunization s"[All Fields] OR "immunize"[All Fields] OR "immunized"[All Fields] OR "immunizer"[All Fields] OR "immunizers"[All Fields] OR "immunizes"[All Fields] OR "immunizing"[All Fields]) AND "globulin*"[All Fields]) OR "globulin*"[All Fields])) OR ("hyperimmune"[All Fields] OR "hyperimmunity"[All Fields] OR "hyperimmunization"[All Fields] OR "hyperimmunized"[All Fields] OR "hyperimmunizing"[All Fields] OR "hyper-immune"[All Fields]) OR ("serum"[Title] OR "sera"[Title] OR "serotherap*"[Title/Abstract] OR "sero therap*"[Title/Abstract]) OR "immunization, passive"[MeSH Terms:noexp] OR ("passiv*"[Title/Abstract] AND (("antibod*"[All Fields] AND "transfer*"[Title/Abstract]) OR "immunisation*"[Title/Abstract] OR "immunization*"[Title/Abstract] OR "immunotherap*"[Title/Abstract] OR "immuno therap*"[Title/Abstract])) OR (("immunoglobulin*"[Title] OR "immune globulin*"[Title]) AND ("therap*"[Title/Abstract] OR "treat*"[Title/Abstract]))) OR ("equine*"[Title/Abstract] OR "hivig*"[Title/Abstract]) OR ("flu ivig*"[Title/Abstract] OR ("anti flu*"[Title/Abstract] OR "anti influenza*"[Title/Abstract] OR "antiflu*"[Title/Abstract] OR "antinfluenza*"[Title/Abstract]) AND "plasma*"[Title/Abstract])) OR "COVID-19 serotherapy"[Supplementary Concept]) AND ("publisher"[Filter] OR "inprocess"[Filter] OR "pubmednotmedline"[Filter]) Filters: from 2019/11/1 - 3000/12/12

4) World Health Organization COVID-19 Global literature on coronavirus disease (<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>, searched to February 03, 2021

(tw:(plasma OR convalesc* OR serum OR sera OR donor* OR donation* OR serotherapy OR "sero-therapy" OR "flu-IVIG" OR antiflu* OR "anti-flu" OR hyperimmune* OR hyper-immune* OR IVIG OR immunoglobulin OR immune-globulin OR globulin OR gamma-globulin OR γ -Globulin OR hyper-Ig OR immunization OR immunisation OR immunotherap* OR CSL760 OR INM005 OR equine OR "XAV-19" OR "SAB-185" OR hivig OR equine OR INOSARS OR "GIGA-2050" or "GIGA2050" OR "IGY-110" OR "IGY1109" OR GC5131 OR 5131A)) AND (tw:(random* OR placebo OR RCT))

5) Epistemonikos, L*OVE List Coronavirus disease (COVID-19)
(<https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?utm=aile>; searched to February 03, 2021

by pico search: population: Covid-19; intervention: passive immunization

Prevention or treatment: passive immunization: convalescent plasma: primary studies: RCTs

Prevention or treatment: passive immunization: Immunoglobulin therapy: primary studies: RCTs

Prevention or treatment: passive immunization: heterologous antibodies: primary studies: RCTs

Trials registries and registry platforms:

6) ClinicalTrials.gov - COVID-19 subset (included in Cochrane COVID-19 Study Register), searched to February 03, 2021

plasma OR convalesc* OR serum OR sera OR donor* OR donation* OR serotherapy OR "sero-therapy" OR "flu-IVIG" OR antifu* OR "anti-flu" OR hyperimmune* OR hyper-immune* OR IVIG OR immunoglobulin OR immune-globulin OR globulin OR gamma-globulin OR γ -Globulin OR hyper-Ig OR immunization OR immunisation OR immunotherap* OR CSL760 OR INM005 OR equine OR "XAV-19" OR "SAB-185" OR hIVIG OR equine OR INOSARS OR "GIGA-2050" or "GIGA2050" OR "IGY-110" OR "IGY1109" OR GC5131 OR 5131A

Limits: treatment and management

7) WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), searched to February 03, 2021

→ COVID-19 subset (included in Cochrane COVID-19 Study Register)

9.3.5 Suchstrategie zu Ivermectin

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to January 12, 2021

Suchstring: ivermectin* OR stromectol* OR mectizan* OR "MK 933" OR MK933 OR eqvalan* OR soolantra* OR skllice* OR stromectal* OR ivomec*

9.3.6 Suchstrategie zu SARS-CoV 2 spezifischen monoklonalen Antikörper

Die Suchstrategie ist Teil eines Cochrane-Reviews von Kreuzberger et al. mit dem Titel „SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19“ (49).

Databases:

1) Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to April 28, 2021

Search Strategy:

Searches

- 1 "spike protein, SARS-CoV-2".mp.
- 2 Coronavirus Infections/ or Coronavirus/ or SARS Virus/
- 3 "SARS-CoV-2"/ or "COVID-19"/
- 4 ("2019 nCoV" or 2019nCoV or coronavir or coronavir* or COVID or COVID19 or HCoV* or "nCov 2019" or "SARS CoV2" or "SARS CoV 2" or SARSCoV2 or "SARSCoV 2").tw,kf.
- 5 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2".tw,kf,nm.
- 6 ((corona* or corono*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).tw,kf.
- 7 or/2-6
- 8 *Antibodies, Monoclonal/
- 9 Antibodies, Neutralizing/
- 10 Antibodies, Viral/
- 11 ((antibod* or mAb* or nAb*) adj2 (therap* or treatment* or neutrali?ing)).tw,kf.
- 12 Spike Glycoprotein, Coronavirus/
- 13 Binding, Competitive/
- 14 (compet* adj1 bind*).tw,kf.
- 15 ("spike protein*" or "s protein*" or "Spike (S) protein").mp.
- 16 (cocktail* adj3 (mAb* or antibod* or nAb*)).tw,kf.
- 17 or/8-16
- 18 (LY3832479* or LY-CoV016* or LY-3832479* or LYCoV016* or LY-CoV-016* or JS016* or JS-016* or etesevimab*).mp.
- 19 (REGN-COV2* or REGN-COV-2* or REGN10933* or REGN10987* or REGN-10933* or REGN-10987* or casirivimab* or imdevimab*).mp.
- 20 (LY3819253* or LY-3819253* or LY-CoV555* or LYCoV555* or bamlanivimab* or banlanivimab*).mp.
- 21 (VIR7831* or VIR-7831* or GSK4182136* or GSK-4182136* or sotrovimab*).mp.
- 22 (AZD7442* or AZD-7442* or AZD8895* or AZD-8895* or tixagevimab* or COV2-2196 or COV22196* or AZD1061* or AZD-1061* or cilgavimab* or COV2-2130* or COV22130*).mp.
- 23 (DXP-593* or DXP593* or BGB-DXP593* or BGBDXP593* or BGB-DXP-593*).mp.
- 24 (JS016* or JS-016* or LY-CoV016* or LY-coV-016* or LYCoV-016* or LYCoV016* or CB6 or etesevimab*).mp.
- 25 (TY027* or TY-027*).mp.
- 26 (CTP59* or CTP-59* or CT-P-59* or CT-P59* or regdanvimab*).mp.

27 (STI1499* or STI-1499* or covi-shield* or covishield* or COVI-GUARD* or COVIguard*).mp.
 28 (BR1196* or BR11-196*).mp.
 29 (SCTA01* or SCTA-01*).mp.
 30 (MW33* or MW-33*).mp.
 31 (BR1198* or BR11-198*).mp.
 32 (HFB30132A* or HFB-30132A*).mp.
 33 (ADM03820* or ADM-03820*).mp.
 34 (HLX70* or HLX-70*).mp.
 35 (STI2020* or STI-2020* or COVIAMG* or COVI-AMG*).mp.
 36 (DZIF10c* or DZIF-10c* or BI767551* or BI-767551*).mp.
 37 (COV2-2381* or COV22381*).mp.
 38 (ABBV-47D11* or 47D11* or ABBV47D11*).mp.
 39 (COR-101* or COR101* or STE90-C11*).mp.
 40 (DXP-604* or DXP604* or BGB-DXP604* or BGBDXP604* or BGB-DXP-604*).mp.
 41 (Chicken egg antibod* or anti-SARS-CoV-2 IgY or egg yolk antibod* or IgY*).mp.
 42 (VIR-7832* or VIR7832* or GSK4182137* or GSK-4182137*).mp.
 43 IDB003.mp.
 44 or/18-43
 45 7 and (17 or 44)
 46 1 or 45
 47 (exp Animals/ or exp Animal Experimentation/ or exp Models, Animal/) not Humans/
 48 46 not 47
 49 limit 48 to yr="2020 -Current"

2) PubMed

Search: (((((2019 nCoV[tiab] OR 2019nCoV[tiab] OR corona virus[tiab] OR corona viruses[tiab] OR coronavirus[tiab] OR coronaviruses[tiab] OR COVID[tiab] OR COVID19[tiab] OR nCov 2019[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR SARS CoV-2[tiab] OR SARSCoV2[tiab] OR SARSCoV-2[tiab] OR "COVID-19"[Mesh] OR "Coronavirus"[Mesh:NoExp] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[nm] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[nm])) AND ((((((antibod*[Title/Abstract] OR mAb[Title/Abstract] OR mAbs[Title/Abstract] OR nAb[Title/Abstract] OR nAbs[Title/Abstract]) AND (therap*[Title/Abstract] OR treat*[Title/Abstract] OR neutrali*[Title/Abstract]))) OR ((compet*[Title/Abstract] AND bind*[Title/Abstract]) OR (cocktail*[Title/Abstract] AND (mAb*[Title/Abstract] OR mAbs[Title/Abstract] OR antibod*[Title/Abstract] OR nAb*[Title/Abstract] OR nAbs[Title/Abstract]))) OR (((("spike protein"[Title/Abstract] OR "s protein"[Title/Abstract] OR "Spike (S) protein"[Title/Abstract])) OR (LY-3832479 OR LY3832479 OR LY-CoV016 OR REGN-COV2 OR REGN10933 OR REGN10987 OR casirivimab OR imdevimab OR LY-3819253 OR

LY3819253 OR LY-CoV555 OR Bamlanivimab OR Banlanivimab OR VIR-7831 OR VIR7831 OR GSK4182136 OR GSK-4182136 OR sotrovimab OR AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD8895 OR AZD-8895 OR tixagevimab OR cilgavimab OR DXP593 OR DXP-593 OR BGB-DXP-593 OR BGBDXP593 OR JS016 OR JS-016 OR LY-CoV016 OR etesevimab OR TY027 OR TY-027 OR CTP59 OR CTP-59 OR CT-P59 OR regdanvimab OR STI1499 OR STI-1499 OR COVI-shield OR COVishield OR COVI-guard OR COVlguard OR BR1196 OR BR11-196 OR SCTA01 OR SCTA-01 OR MW33 OR MW-33 OR BR1198 OR BR11-198 OR HFB30132A OR HFB-30132A OR ADM03820 OR ADM-03820 OR ADM03820 OR ADM-03820 OR HLX70 OR HLX-70 OR STI2020 OR STI-2020 OR COVIAMG OR COVI-AMG OR DZIF10c OR DZIF-10c OR BI767551 OR BI-767551 COV2-2381 OR COV22381 OR ABBV-47D11 OR 47D11 OR ABBV47D11 OR COR-101 OR COR101 OR STE90-C11 OR DXP-604 OR DXP604 OR BGB-DXP604 OR BGBDXP604 OR BGB-DXP-604 OR „chicken egg antibod*" OR "anti-SARS-CoV-2 IgY*" OR "anti-SARS-CoV-2 IgYs" OR "egg yolk antibod*" OR IgY OR IgYs)))) OR ("spike protein, SARS-CoV-2"[nm])) NOT (("animals"[mh] NOT "humans"[mh])) AND ((publisher[sb] OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb]))

3) Embase 1974 to present

Search Strategy:

#	Searches
1	coronavirinae/ or coronavirinae/ or coronaviridae infection/
2	"coronavirus disease 2019"/
3	Coronavirus infection/
4	sars-related coronavirus/
5	"Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"/
6	((corona* or corono*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).tw,kw.
7	('2019 nCoV' or 2019nCoV or coronavir or coronavir* or COVID or COVID19 or HCoV* or 'nCov 2019' or 'SARS CoV2' or 'SARS CoV 2' or SARSCoV2 or 'SARSCoV 2').tw,kw.
8	or/1-7
9	Antibodies, Monoclonal/
10	Antibodies, Neutralizing/
11	Antibodies, Viral/
12	((antibod* or mAb* or nAb*) adj2 (therap* or treatment* or neutrali?ing)).tw,kw.
13	Spike Glycoprotein, Coronavirus/
14	Binding, Competitive/
15	(compete* adj1 bind*).tw,kw.
16	("spike protein*" or "s protein*" or "Spike (S) protein").mp.
17	[(cocktail* adj3 (mAb* or antibod* or nAb*)).tw,kf.]

18 or/9-17

19 (LY3832479* or LY-CoV016* or LY-3832479* or LYCoV016* or LY-CoV-016* or JS016* or JS-016*
or etesevimab*).mp.

20 (REGN-COV2* or REGN-COV-2* or REGN10933* or REGN10987* or REGN-10933* or REGN-
10987* or casirivimab* or imdevimab*).mp.

21 (LY3819253* or LY-3819253* or LY-CoV555* or LYCoV555* or bamlanivimab* or
banlanivimab*).mp.

22 (VIR7831* or VIR-7831* or GSK4182136* or GSK-4182136* or sotrovimab*).mp.

23 (AZD7442* or AZD-7442* or AZD8895* or AZD-8895* or tixagevimab* or COV2-2196 or
COV22196* or AZD1061* or AZD-1061* or cilgavimab* or COV2-2130* or COV22130*).mp.

24 (DXP-593* or DXP593* or BGB-DXP593* or BGBDXP593* or BGB-DXP-593*).mp.

25 (JS016* or JS-016* or LY-CoV016* or LY-coV-016* or LYcoV-016* or LYcoV016* or CB6 or
etesevimab*).mp.

26 (TY027* or TY-027*).mp.

27 (CTP59* or CTP-59* or CT-P-59* or CT-P59* or regdanvimab*).mp.

28 (STI1499* or STI-1499* or COVI-shield* or COVIshield* or COVI-GUARD* or COVIguard*).mp.

29 (BR1196* or BR11-196*).mp.

30 (SCTA01* or SCTA-01*).mp.

31 (MW33* or MW-33*).mp.

32 (BR1198* or BR11-198*).mp.

33 (HFB30132A* or HFB-30132A*).mp.

34 (ADM03820* or ADM-03820*).mp.

35 (HLX70* or HLX-70*).mp.

36 (STI2020* or STI-2020* or COVIAMG* or COVI-AMG*).mp.

37 (DZIF10c* or DZIF-10c* or BI767551* or BI-767551*).mp.

38 (COV2-2381* or COV22381*).mp.

39 (ABBV-47D11* or 47D11* or ABBV47D11*).mp.

40 (COR-101* or COR101* or STE90-C11*).mp.

41 (DXP-604* or DXP604* or BGB-DXP604* or BGBDXP604* or BGB-DXP-604*).mp.

42 (Chicken egg antibod* or anti-SARS-CoV-2 IgY or egg yolk antibod* or IgY*).mp.

43 (VIR-7832* or VIR7832* or GSK4182137* or GSK-4182137*).mp.

44 IDB003.mp.
 45 or/19-44
 46 8 and (18 or 45)
 47 (exp animal/ or nonhuman/) not exp human/
 48 Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)
 49 47 or 48
 50 46 not 49
 51 limit 50 to yr="2020 -Current"
 52 limit 51 to medline
 53 51 not 52

4) Cochrane Covid-19 study register

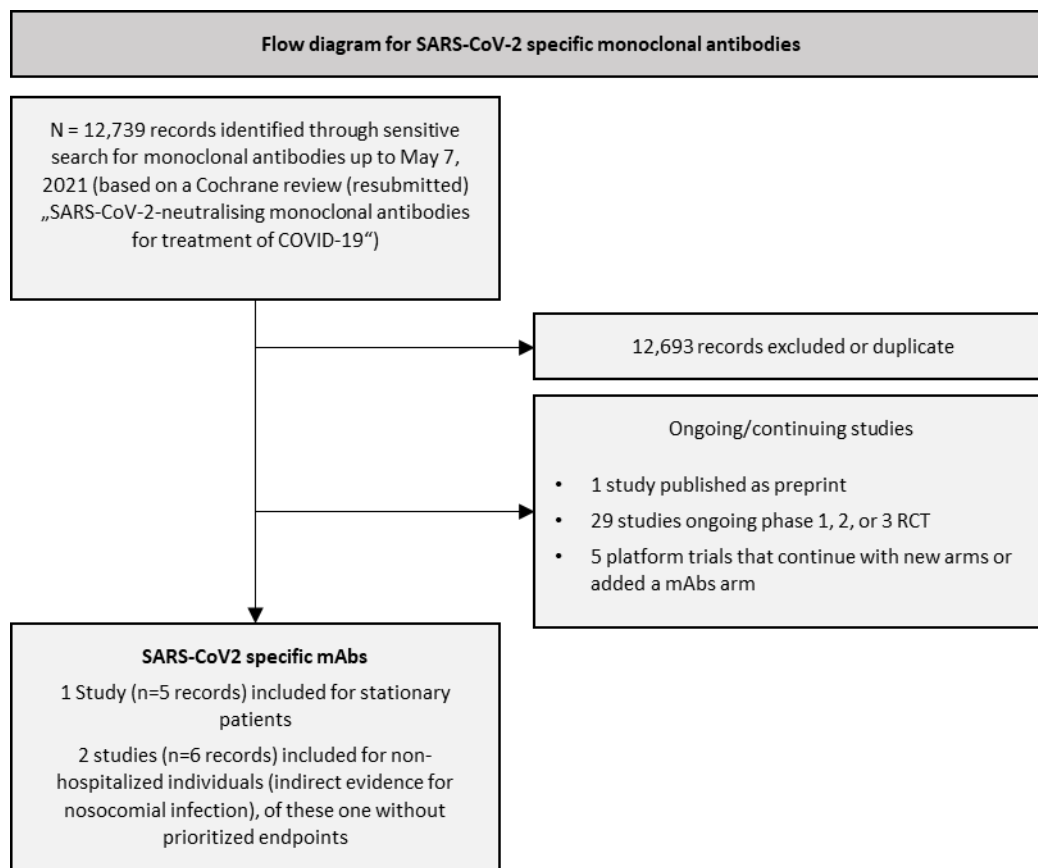
"Ly-3832479" OR "Ly3832479" OR "LY-3832479" OR LY3832479 OR "LY-CoV016" OR "REGN-COV2" OR REGN10933 OR REGN10987 OR casirivimab OR imdevimab OR "LY-3819253" OR LY3819253 OR "LY-CoV555" OR Bamlanivimab OR Banlanivimab OR "VIR-7831" OR VIR7831 OR GSK4182136 OR "GSK-4182136" OR sotrovimab OR AZD7442 OR "AZD-7442" OR AZD8895 OR "AZD-8895" OR tixagevimab OR "COV2-2196" OR COV22196 OR AZD1061 OR "AZD-1061" OR cilgavimab OR "COV2-2130" OR COV22130 OR DXP593 OR "DXP-593" OR "BGB-DXP-593" OR BGBDXP593 OR JS016 OR "JS-016" OR "LY-CoV016" OR etesevimab OR TY027 OR "TY-027" OR CTP59 OR "CTP-59" OR regdanvimab OR "CT-P59" OR STI1499 OR "STI-1499" OR "COVI-shield" OR COVIshield OR "COVI-guard" OR COVIguard OR BRII196 OR "BRII-196" OR SCTA01 OR "SCTA-01" OR MW33 OR "MW-33" OR BRII198 OR "BRII-198" OR HFB30132A OR "HFB-30132A" OR ADM03820 OR "ADM-03820" OR HLX70 OR "HLX-70" OR STI2020 OR "STI-2020" OR COVIAMG OR "COVI-AMG" OR DZIF10c OR "DZIF-10c" OR "BI767551" OR "BI-767551" OR "COV2-2381" OR COV22381 OR "ABBV-47D11" OR 47D11 OR ABBV47D11 OR "COR-101" OR COR101 OR "STE90-C11" OR "DXP-604" OR DXP604 OR "BGB-DXP604" OR BGBDXP604 OR "BGB-DXP-604" OR "chicken egg antibod*" OR "anti-SARS-CoV-2 IgY*" OR "egg yolk antibod*" OR IgY* OR "VIR-7832" OR VIR7832 OR GSK4182137 OR "GSK-4182137" OR IDB003

5) WHO Covid-19 global literature on coronavirus disease search strategy

LY-3832479 OR LY3832479 OR LY-CoV016 OR REGN-COV2 OR REGN10933 OR REGN10987 OR casirivimab OR imdevimab OR LY-3819253 OR LY3819253 OR LY-CoV555 OR Bamlanivimab OR Banlanivimab OR VIR-7831 OR VIR7831 OR GSK4182136 OR GSK-4182136 OR sotrovimab OR AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR AZD8895 OR AZD-8895 OR tixagevimab OR cilgavimab OR AZD7442 OR AZD-7442 OR AZD8895 OR AZD-8895 OR tixagevimab OR COV2-2196 OR COV22196 OR AZD1061 OR AZD-1061 OR cilgavimab OR COV2-2130 OR COV22130 OR DXP593 OR DXP-593 OR BGB-DXP-593 OR BGBDXP593 OR JS016 OR JS-016 OR LY-CoV016 OR etesevimab OR TY027 OR TY-027 OR CTP59 OR CTP-59 OR regdanvimab OR CTP59* OR CTP-59* or CT-P-59* OR CT-P59 OR regdanvimab* OR STI1499 OR STI-1499 OR COVI-shield OR COVIshield OR COVI-guard OR COVIguard OR BRII196 OR BRII-196 OR SCTA01 OR SCTA-01 OR MW33 OR MW-33 OR BRII198 OR BRII-198 OR HFB30132A OR HFB-30132A OR ADM03820 OR ADM-03820 OR HLX70 OR HLX-70 OR STI2020 OR

STI-2020 OR COVIAMG OR COVI-AMG OR DZIF10c OR DZIF-10c OR BI767551 OR BI-767551 OR COV2-2381 OR COV22381 OR ABBV-47D11 OR 47D11 OR ABBV47D11 OR COV2-2381 OR COV22381 OR ABBV-47D11 OR 47D11 OR ABBV47D11 OR COR-101 OR COR101 OR STE90-C11 OR DXP-604 OR DXP604 OR BGB-DXP604 OR BGBDXP604 OR BGB-DXP-604 OR chicken egg antibod OR anti-SARS-CoV-2 IgY OR egg yolk antibod OR IgY OR VIR-7832 OR VIR7832 OR GSK4182137 OR GSK-4182137 OR IDB003

Diese Suchstrategie wurde wöchentlich weitergescreent bis zum 07.05.2021, es wurden keine neuen Studien für hospitalisierte Patient*Innen als Volltextpublikationen identifiziert. Für das ambulante Setting wurde dieselbe Suchstrategie verwendet, es wurden 2 Studien identifiziert.



6) Epistemonikos

Covid-19 → prevention or treatment → procedures → passive immunization → Anti-SARS-CoV-2 MaB

9.3.7 Suchstrategie zu Tocilizumab

Die Suchstrategie ist Teil eines Cochrane-Reviews von Ghosn et al. mit dem Titel „Interleukin 6 blocking agents for treating COVID-19. A living systematic review“ (50). Folgende Datenbanken wurden initial durchsucht. Nach der initialen Suche wurden Search Alerts erstellt, um neue Publikationen sofort zu identifizieren.

1) PubMed, last search December 11, 2020:

(2019 nCoV[tiab] OR 2019nCoV[tiab] OR corona virus[tiab] OR corona viruses[tiab] OR coronavirus[tiab] OR coronaviruses[tiab] OR COVID[tiab] OR COVID19[tiab] OR nCov 2019[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR SARS CoV-2[tiab] OR SARSCoV2[tiab] OR SARSCoV-2[tiab] OR "COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "Coronavirus"[Mesh:NoExp] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[nm] OR "COVID-19 drug treatment"[nm] OR "COVID-19 diagnostic testing"[nm] OR "COVID-19 serotherapy"[nm] OR "COVID-19 vaccine"[nm] OR "LAMP assay"[nm] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[nm] OR "spike protein, SARS-CoV-2"[nm]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh]) NOT (editorial[pt] OR newspaper article[pt])

2) CENTRAL, last updated Dec 11, 2020:

(i) ("2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "corona virus*" OR coronavirus* OR COVID OR COVID19 OR "nCov 2019" OR "SARS-CoV2" OR "SARS CoV-2" OR SARSCoV2 OR "SARSCoV-2"):TI,AB AND CENTRAL:TARGET; (ii) Coronavirus:MH AND CENTRAL:TARGET; (iii) Coronavirus:EH AND CENTRAL:TARGET; (iv) #1 OR #2 OR #3; (v) 2019 TO 2021:YR AND CENTRAL:TARGET; (vi) #5 AND #4; (vii) INSEGMENT;(viii) #6 NOT #7

3) ClinicalTrials.gov, last search Dec 11, 2020:

COVID-19 OR 2019-nCoV OR SARS-CoV-2 OR coronavirus

4) WHO ICTRP, last search January 20, 2021:

World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, <https://www.who.int/ictrp/en/>) to identify ongoing and completed clinical trials on COVID-19. We used the List By Health Topic: 2019-nCoV / COVID-19 filter and retrieved all studies identified.

5) The L-OVE platform (<https://app.iloveevidence.com/covid19>) last search January 22, 2021

coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related"

6) Cochrane COVID-19 Study Register, last search January 22, 2021:

Limits: "randomised"

9.3.8 Suchstrategie zu Vitamin D

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to January 12, 2021

Suchstring: "vitamin d" OR "vitamin d3" OR "vitamin d2" OR cholecalciferol* OR colecalcifer* OR ergocalciferol* OR calciferol* + filter "Study characteristics": "Intervention assignment": Randomised/quasi-randomised/unclear

9.3.9 Suchstrategie zu Antikoagulation

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to January 14, 2021

Suchstring: anticoagula* OR antithromb* OR "Thrombin Inhibitor" OR "Thrombin Inhibitors" OR Dabigatran OR Pradaxa OR Argatroban OR Novastan OR Acova OR Lepirudin OR Recludan OR Desirudin OR Iprivask OR Revasc OR desulfatohirudin* OR "recombinant HV1 hirudin" OR Bivalirudin OR Hirulog* OR Angiomax OR Angiox OR "Xa inhibitor" OR "Xa inhibitors" OR Xaban* OR Rivaroxaban OR Xarelto OR Apixaban OR Eliquis OR Edoxaban OR Lixiana OR Savaysa OR coumar* OR cumar* OR kumar* OR Benzopyrone* OR Benzopyran* OR Hydroxycinnamic OR "Tonka bean camphor" OR "Vitamin K antagonist" OR "Vitamin K antagonists" OR phenprocoumon* OR henylpropylhydroxycoumarin* OR Falithrom OR Fencumar OR Fenprocoumon* OR Liquamar OR Marcoumar OR Marcumar OR Phenprogramma OR Warfarin* OR Warfarat OR Aldocumar OR Warfant OR Brumolin OR Coumefene OR Dethmor OR Dethnel OR Kypfarin OR Marevan OR Panwarfin OR Prothromadin OR Tedicumar OR Zoocoumarin OR Heparin* OR Liquaemin OR Adomiparin OR Ardeparin OR Arteven OR Bemiparin* OR Certoparin OR Clexane OR Klexane OR Clivarin* OR Dalteparin OR Eparina OR Fluxum OR "Fragmin A" OR "Fragmin B" OR Fraxiparin OR Hepathrom OR "Lipo-hepin" OR Liquemin OR Multiparin OR Nadroparin* OR Novoheparin OR Octoparin OR Pabyrin OR Parnaparin* OR Parvoparin OR Pularin OR Reviparin OR Sandoparin OR Semuloparin OR Subeparin OR Sublingula OR Thromboliquine OR Tinzaparin* OR Triofiban OR Vetren OR "Vitrum AB" OR UFH OR LMWH OR Alphaparin* OR "Mono-Embolex" OR Enoxaparin* OR Lovenox OR Danaparoid OR Danaproid OR Orgaran OR Lomoparan OR Fondaparinux OR Penta OR Quixidar OR Arixtra OR Sulodexid* OR aterina OR "glucuronyl glucosamine glycan sulfate" OR Dociparastat

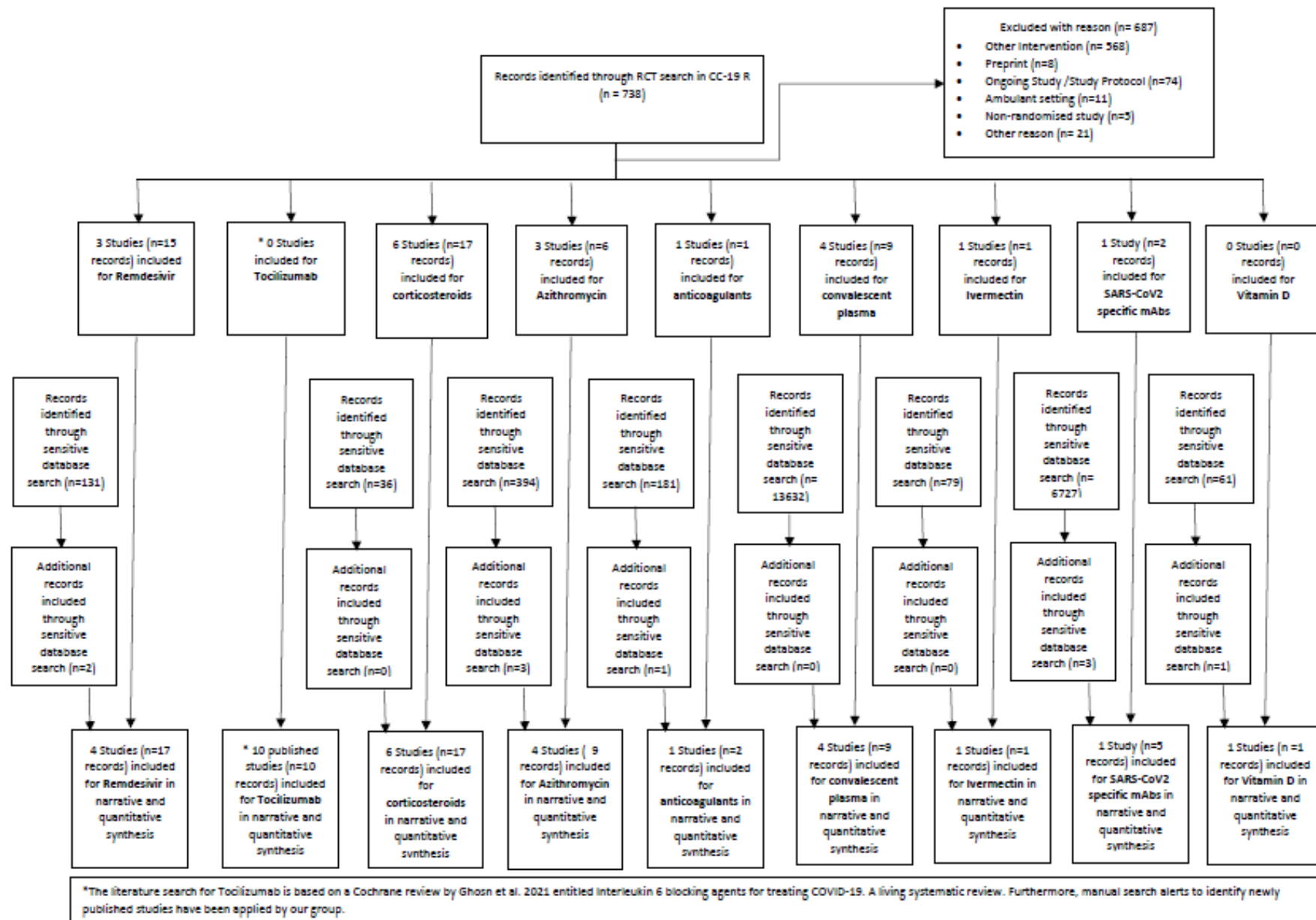
9.3.10 Suchstrategie zu Azithromycin

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to January 20, 2021

Suchstring: Antibio* OR lactam* OR monobactam* OR penicillin* OR Penizillin* OR cephalospor* OR macrolid* OR tetrac* OR Abramycin* OR Abricycline OR Achromycin OR Agromicina OR Ambramicina OR Ambramycin OR Amycin OR "Bio-tetra" OR Biocycline OR Cefracycline OR Centet OR Ciclibion OR Copharlan OR Criseociclina OR Cyclomycin OR Cyclopar OR Democracin OR Deschlorobiomycin OR Hostacyclin OR Lexacycline OR Limecycline OR Liqumycin OR Mericycline OR Micycline OR Neocycline OR Omegamycin* OR Orlycyclin* OR Panmycin OR Piracaps OR Polycyclin* OR Polyotic OR Purocyclina OR Robitet OR Roviciclina OR Solvocin OR Sumycin OR Tetrabon OR Tetradecin OR Tetrafil OR Tetraverin OR Tsiklomistsin OR Tsiklomitsin OR Veracin OR Vetacyclinum OR Vetquamyc* OR aminoglycosid* OR lincosamid* OR glycopeptid* OR Amoxi* OR Alfamox OR Amodex OR Amoksicillin* OR Amophar OR Amoran OR Benzoral OR Ciblor OR Clamoxyl OR Dispermox OR Flemoxine OR Galenamox OR Gramidil OR Hiconcil OR Himinomax OR Imacillin OR Izoltil OR Kentrocyllin OR Larotid OR Matasedrin OR Metifarma OR Moxal* OR Novabritine OR Pacetocin OR Pamocil OR Paradroxil OR Polymox OR Robamox OR Siganopen OR Simplamox OR Sintopen OR Trimox OR Utimox OR Velamox OR Wymox OR Zamocillin* OR Zimox OR clavulanic* OR Clavulansäure OR Ampicil* OR Acillin OR Adobacillin OR Alpen OR Amblosin OR Amcill OR Amfipen OR "Amfipen V" OR Aminobenzylpenicillin OR "Amipenix S" OR Ampic* OR Amplacilina OR Ampli* OR Ampy-Penyl OR Austrapen OR Binotal OR Bonapicillin OR Britacil OR Campicillin OR Cimex OR Copharcilin OR "D-Cillin" OR Delcillin OR Deripen OR Divercillin OR Doktacillin OR Duphacillin OR Grampenil OR Guicitrina OR Lifeampil OR Morepen OR Norobrittin OR Nuvapen OR "Olin Kid" OR Omnipen OR Orbicilina OR "Pen Ampil" OR Penbri* OR Penbrock OR Penicline OR Penimic OR Pensyn OR Pentrex* OR "Pfizerpen A" OR Polycillin OR Ponecil OR Princillin OR Principen OR Qidamp OR Sulbactam* OR Piperacillin OR Tazobactam* OR Ceftriaxon* OR Biotrakson OR Rocephin OR Cefotaxim* OR Cephotaxim* OR Claforan OR Omntax OR Taxim OR Clarithromycin* OR Abbotc OR Abbott OR Adel OR Astromen OR Biaxin OR Bicrolid OR Clacine OR Clambiotic OR Claribid OR Claricide OR

Clarith OR Claritromicina OR Clathromycin OR Cyllid OR Helas OR Heliclar OR Klacid OR Klaciped OR Klaricid OR Klarid OR Klarin OR Klax OR Kofron OR Mabicrol OR Macladin OR Maclar OR Mavid OR Naxy OR Veclam OR Zeclar OR Azithromycin* OR Aritromicina OR Azasite OR Azenil OR Azithromycin OR Azitrocin OR Azitromax OR Azitromicin* OR Aziwok OR Aztrin OR Hemomycin OR Misultina OR Mixoterin OR Setron OR Sumamed OR Tobil OR Tromix OR Trulimax OR "Z-Pak" OR Zeto OR Zifin OR Zithrax OR Zithromax OR Zitrim OR Zitromax OR Zitrotek OR Zmas OR Zmax OR Doxycyclin* OR Azudoxat OR Deoxymykoin OR Dossiciclina OR Doxiciclina OR Doxitarid OR Doxivetin OR "Doxy-Caps" OR "Doxy-Puren" OR "Doxy-Tabs" OR Doxyacen OR Doxychel OR Doxysol OR Doxytetracycline OR Investin OR Liviatin OR Monodox OR Nordox OR Oracea OR Ronaxan OR Spanor OR "Vibra-tabs" OR Vibramycin* OR Vibravenos OR Zenavod OR Moxifloxacin* OR Avolex OR Moxeza OR Levofloxacin* OR Ofloxacin OR Cravit OR Elequine OR Iquix OR Levaquin OR Loxof OR Oftaquix OR Quixin OR Tavanic OR Unibiotic OR Venaxan OR Cefepim* OR Maxipime OR Ceftazidim* OR Ceptaz OR Fortaz OR Pentacef OR Tazicef OR Tazidime OR Imipenem* OR Zienam OR Cilastatin* OR Meropenem* OR Merrem OR Ciprofloxacin OR "Alcon Cilox" OR AuriPro OR Bacquinor OR Baflox OR Bernoflox OR "Bi-Cipro" OR Cetraxal OR Cifloxin OR Cilab OR Ciplus OR Ciprecu OR Ciriak OR Citopcin OR Cixan OR Corsacin OR Cycin OR Cyprobay OR Eni OR Fimoflox OR Ipiflox OR Italnik OR Linhaliq OR Loxan OR Otiprio OR Probiox OR Proflaxin OR Proflox OR Proksi OR Quinolid OR Quintor OR Rancif OR Roxytal OR Septicide OR "Sophixin Ofteno" OR Spitacin OR Superocin OR Unex OR Zumaflox OR Gentamycin* OR Centicin OR Cidomycin OR Garamycin OR Garasol OR Gentacycol OR Gentalline OR Gentamicin* OR Gentavet OR Gentocin OR Lyracyclin OR Oksitselanim OR Refobacin OR "Refobacin TM" OR Septigen OR Uromycine OR Tobra* OR Eptobramycin OR Aktob OR Bethkis OR "Deoxykanamycin B" OR Gotabiotic OR "Kitabis Pak" OR "Lilly 47663" OR Nebramycin OR Tenebrimycin OR Tenemycin OR Tobacin OR Tobi OR Tobrex OR Amikaci* OR Amicaci* OR Amiglyde OR Amikavet OR Amikozit OR Amukin OR Arikace OR Kaminax OR Lukadin OR Mikavir OR Pierami OR Potentox OR Metro* OR Acromona OR Anagiardil OR Arilin OR Atrivyl OR Bexon OR Clont OR CONT OR Danizol OR Deflamon OR Efloran OR Elyzol OR Entizol OR Eumin OR Flagemona OR Flagesol OR Flagil OR Flagyl OR Fossyol OR Giatricol OR Gineflavir OR Klion OR Klont OR Meronidal OR Mexibol OR Monagyl OR Monasin OR Nalox OR "Neo-tric" OR NIDA OR Noritate OR Novonidazol OR Orvagil OR Protostat OR Sanatrichom OR Satric OR Takimetol OR Trichazol OR Trichex OR Tricho* OR Tricocet OR Tricom OR "Tricowas B" OR Trikacide OR Trikamon OR Trikojol OR Trikozol OR Trimeks OR Trivazol OR Vagilen OR Vagimid OR Vandazole OR Vertisal OR Wagitran OR Lincomycin* OR Cillimycin OR Jiemycin OR Lincolcina OR Lincolnensin OR Lincomycin* OR Epilincmoycin OR Lincocin

9.3.11 Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen für die Leitlinie vom 11.02.2021



Versions-Nummer: 5.0

Erstveröffentlichung: 03/2020

Überarbeitung von: 05/2021

Nächste Überprüfung geplant: 12/2021

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online