



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



Stand 20.02.2021

# 1 Inhalt

1	Inhalt.....	1
2	Einführung.....	4
2.1	Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.2	Autor*innen.....	5
2.3	Finanzierung.....	6
3	Schlüsselfragen.....	6
4	Systematische Recherchen und Auswahl der Evidenz.....	8
5	Kritische Bewertung der Evidenz.....	8
6	Entscheidungskriterien für die Empfehlungsformulierung.....	9
7	Bewertungs- und Evidenzzusammenfassungen pro Thema.....	9
7.1	Beatmung (nicht-invasiv versus invasiv).....	9
7.1.1	PICO.....	9
7.1.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	10
7.1.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	11
7.1.4	Charakteristika der eingeschlossenen Reviews/Studien.....	13
7.2	Kortikosteroide.....	18
7.2.1	PICO.....	18
7.2.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	18
7.2.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	20
7.2.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	22
7.3	Remdesivir.....	29
7.3.1	PICO.....	29
7.3.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	29
7.3.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	30
7.3.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	32
7.4	Rekonvaleszentenplasma.....	36
7.4.1	PICO.....	36
7.4.2	Evidenztabelle (Summary of Findings).....	36
7.4.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	37
7.4.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	39
7.5	Ivermectin.....	43

7.5.1	PICO .....	43
7.5.2	Evidenztabelle (Summary of Findings) .....	43
7.5.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	44
7.5.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	46
7.6	SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper (Bamlanivimab).....	47
7.6.1	PICO .....	47
7.6.2	Evidenztabelle (Summary of Findings) .....	47
7.6.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	48
7.6.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	51
7.7	Tocilizumab .....	53
7.7.1	PICO .....	53
7.7.2	Evidenztabelle (Summary of Findings) .....	53
7.7.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	55
7.7.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	57
7.8	Vitamin D.....	62
7.8.1	PICO .....	62
7.8.2	Evidenztabelle (Summary of Findings) .....	62
7.8.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	63
7.8.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	65
7.9	Antikoagulation .....	66
7.9.1	PICO .....	66
7.9.2	Evidenztabelle (Summary of Findings) .....	66
7.9.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	67
7.9.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	69
7.10	Antibiotika (Azithromycin).....	70
7.10.1	PICO .....	70
7.10.2	Evidenztabelle (Summary of Findings) .....	70
7.10.3	Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung.....	72
7.10.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	74
8	Literatur .....	81
9	Anhang: Suchstrategien und Rechercheflowcharts .....	84
9.1	Suchstrategie und Rechercheflowchart zu PICO 1 (nicht-invasive vs invasive Beatmung) .....	84
9.1.1	Suchstrategie .....	84

9.1.2	Rechercheflowchart zu PICO Frage 1 (nicht-invasive vs invasive Beatmung).....	86
9.2	Suchstrategien und Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen .....	87
9.2.1	Suchstrategie für randomisierte Studien .....	87
9.2.2	Suchstrategie zu Kortikosteroiden .....	87
9.2.3	Suchstrategie zu Remdesivir .....	87
9.2.4	Suchstrategie zu Rekonvaleszentenplasma.....	88
9.2.5	Suchstrategie zu Ivermectin.....	94
9.2.6	Suchstrategie zu SARS-CoV 2 spezifischen monoklonalen Antikörper (Bamlanivimab) .....	94
9.2.7	Suchstrategie zu Tocilizumab .....	100
9.2.8	Suchstrategie zu Vitamin D .....	101
9.2.9	Suchstrategie zu Antikoagulation.....	101
9.2.10	Suchstrategie zu Azithromycin .....	101
9.2.11	Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen.....	104

## 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>). 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 Evidenzaufarbeitung.

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 Evidenzaufarbeitungen 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.

### 2.1 Abkürzungsverzeichnis

Auf eine Übersetzung englischer Abkürzungen wurde verzichtet.

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
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"

<b>Intervention</b>	<b>Autor*innenteam (jeweils Kliniker*innen und Methodiker*innen)</b>
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
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 (CEOsyst-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 (CEOsyst-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 (CEOsyst-Lead Studienidentifizierung)

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

**Team Freiburg:** Schmucker, Meerpohl (Koordination CEOsyst gesamt)

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

**Team Köln:** Piechotta, Becker, Dorando, Hirsch, Iannizzi, Kopp, Kreuzberger, Monsef, Ströhlein, Wagner, Skoetz (CEOsyst -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 (CEOsyst-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 CEOsyst 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 PICOs (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

**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



## 4 Systematische Recherchen und Auswahl der Evidenz

Informationsspezialistinnen führten eine systematische Recherche im Cochrane COVID-19 Studienregister (CCSR, verfügbar unter [covid19.cochrane.org](https://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, rekongaleszentes 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 diese Leitlinienaktualisierung 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).

## 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 Ventilation Mechanical Ventilation (without preceding Noninvasive Mechanical Ventilation attempts)

### 7.1.2 Evidenztabelle (Summary of Findings)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates  Invasive Ventilation Mechanical Ventilation  NIV	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
90-day mortality 90-days	Relative risk (CI 95% - )	per 1000      per 1000  Difference: <b>minder per 1000</b>		
28-day mortality 28-days	Relative risk (CI 95% - )	per 1000      per 1000  Difference: <b>minder per 1000</b>		
Intubation <sup>1</sup>	Relative risk (CI 95% - )	per 1000      per 1000  Difference: <b>minder per 1000</b>		
HRQL 90 days up to one year	Measured by: Scale: - High better	Mean      Mean  Difference: <b>MD null lower</b>		
duration of ventilation	Measured by: Scale: - High better	Mean      Mean  Difference: <b>MD null lower</b>		
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	<b>Sehr niedrig</b> Due to very serious risk of bias, due to very serious imprecision, due to serious indirectness <sup>2</sup>	We are uncertain whether NIV compared to early IMV improves or worsen mortality/mortality at hospital discharge. Only retrospective studies were analyzed.

		n=8) and 1/1 patients treated with IMV died at the time point of hospital discharge		
neurological function timepoint of hospital discharge				
Functional Independence				

1. im Sinne eines Gruppenwechsels / Therapieversagens
2. **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

<b>Nutzen und Schaden</b>	
<p>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, 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>	
<b>Qualität der Evidenz</b>	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>	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	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>	
<b>Ressourcen</b>	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>	
<b>Equity</b>	
<p>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.</p>	
<b>Acceptability/Feasibility</b>	Important issues, or potential issues not investigated
<p>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.</p>	

### 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"> <li>1. Mai 2020 (Schünemann)</li> <li>7. June 2020 (Update Rochweg)</li> <li>11. July 2020 (Update Thomas)</li> </ul> <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"> <li>Schünemann: 45 Studien zu COVID-19 zu allen Beatmungstechniken</li> <li>Rochweg: 6 zusätzliche Studien, davon eine relevant für die zu beantwortende Frage</li> <li>Thomas: 3 zusätzliche Studien, davon keine relevant für die zu beantwortende Frage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diverse Beatmungstechniken in der Behandlung von COVID-19 Patienten (nicht-invasive Ventilationstechniken, inklusive BiPAP, CPAP, und HFNC; invasive Ventilation via endotrachealer Intubation, Tracheostomie</li> <li>Vergleich der oben genannten Techniken untereinander, oder mit keiner Beatmung, oder ohne Vergleich</li> </ul>	<p><u>Endpunkte von Interesse in Schünemann, die auch für in CEO-SYS priorisiert wurden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalität</li> <li>Intubierung</li> <li>Nosokomiale Infektionsrate SARS-CoV2 (Patienten+Personal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es wurde nur eine Studie (Zheng 2020) identifiziert, die dem Publikationsformat entspricht und die Mortalität für beide Gruppen berichtete.</li> </ul>	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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	ROBINS-I (Risk of Bias)
Lalla et al., 2020  Retrospektive Fallserie/ Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 13</li> <li>- Alter: Nicht berichtet</li> <li>- Komorbiditäten: Nicht berichtet</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: Intensivpflichtigkeit bzw. kritisch (ARDS), keine weiteren Details</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 7</li> <li>- HFNC (keine Details)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 6</li> <li>- Intubation und mechanische Beatmung (keine Details)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität (9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention: 1/7 Patienten gestorben</li> <li>- Vergleich: 2/6 Patienten gestorben</li> <li>- CAVE! Krankheitsschwere zu Anfang der Therapie kann Endpunkt beeinflussen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine ausreichenden Informationen zu Gruppen-charakteristika, relevanten Confoundern sowie Vergleichbarkeit der Gruppen</li> <li>- Keine detaillierte Beschreibung der Interventionen</li> <li>- Zeitpunkt der Erhebung des Endpunktes nicht definiert</li> <li>- Kein Studienprotokoll</li> </ul>
Shang et al., 2020  Retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 190 (nur Subgruppen mit kritischem bzw. tödlichem Verlauf)</li> <li>- Alter: Patienten mit kritischem Verlauf Median 50 (IQR 38-60) Jahre, Patienten mit tödlichem Verlauf Median 67 (IQR 61-77) Jahre</li> <li>- Komorbiditäten (ohne Differenzierung): In 50 % der Patienten mit schwerem Verlauf, in 80% der gestorbenen Patienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 176</li> <li>- Beatmungsmaske (keine Details)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 14</li> <li>- Intubation und mechanische Beatmung (keine Details)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention: 39/176 Patienten gestorben</li> <li>- Vergleich: 12/14 Patienten gestorben</li> <li>- CAVE! Krankheitsschwere zu Anfang der Therapie kann Endpunkt beeinflussen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppen bzgl. relevanter Confounder nicht vergleichbar</li> <li>- Selektion basierend auf Patientencharakteristika</li> <li>- Keine detaillierte Beschreibung der Interventionen</li> <li>- Kein Studienprotokoll</li> </ul>



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

	<p>Intervention 5,3%, Vergleich 20% COPD = Intervention 5,3%, Vergleich 6,7%</p> <p>- Klinischer Status per Studiendefinition:  Intensivstation: Dyspnoe + Atemfrequenz von <math>\geq 30</math> pro min, Sauerstoffsättigung von <math>\leq 93\%</math> in Ruhe ohne Sauerstoffinhalation, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> von <math>\leq 300</math> mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa), Organfunktionsstörungen</p>				Endpunkt beeinflussen	
--	--	--	--	--	-----------------------	--

<sup>1</sup> 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 <sup>1</sup>	<b>275</b> per 1000	<b>247</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious risk of bias <sup>2</sup>	
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 <sup>3</sup>	<b>265</b> per 1000	<b>175</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>4</sup>	
Serious adverse events	Relative risk: 0.96 (CI 95% 0.2 - 4.66) Basierend auf Daten von 537 bei Patienten 2 Studien <sup>5</sup>	<b>40</b> per 1000	<b>38</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>6</sup>	
Adverse events	Relative risk: 0.74 (CI 95% 0.6 - 0.91) Basierend auf Daten von 510 bei Patienten 3 Studien <sup>7</sup>	<b>441</b> per 1000	<b>326</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>8</sup>	
Hospital-acquired infections	Relative risk: 0.77 (CI 95% 0.62 - 0.95) Basierend auf Daten von 510 bei Patienten 3 Studien <sup>9</sup>	<b>390</b> per 1000	<b>300</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>10</sup>	
Need for dialysis	Relative risk: 0.89 (CI 95% 0.57 - 1.41) Basierend auf Daten von 385 bei Patienten 1 Studien <sup>11</sup>	<b>170</b> per 1000	<b>151</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>12</sup>	
	(CI 95% - )				Outcome not assessed in any study

Neurological function/functionality independence		Difference: <b>minder</b>		
Duration of hospitalisation/Time to discharge from hospital	(CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>		Edalatifard: only reported as a composite outcome (time to discharge or death)
Time to symptom resolution	(CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>		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 <sup>13</sup>	<b>526</b> per 1000	<b>521</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>14</sup>
Ventilator-free days	Measured by: Scale: - Basierend auf Daten von 299 bei Patienten 1 Studien <sup>15</sup>	<b>4</b> Mean	<b>6.6</b> Mean	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>16</sup>
		Difference: <b>5 minder per 1000</b> (CI 95% 121 minder - 147 more)		
		Difference: <b>MD 2.60 higher</b> (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

<b>Nutzen und Schaden</b>	Clear benefits of strategy chosen/planned
<p><b>Benefit:</b>  Die Meta-Analyse aus fünf RCTs weist eine geringe Verminderung der Sterblichkeit bis zum Tag 28 auf (absolute Risikoreduktion 2,8%) durch die Therapie von stationären COVID-19-Patienten mit Kortikosteroiden nach. Betrachtet man die Subgruppen der unterschiedlichen Krankheitsschwere, ist Folgendes festzustellen. Für 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 kein statistisch signifikant positiver Effekt nachweisbar, jedoch eine Tendenz zur Zunahme eines positiven Effekt bei höherer Krankheitsschwere.</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. 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 der Meta-Analyse der Sterblichkeitsdaten unter Einschluss der CoDex-Studie (Tomazini et al. 2020) ist der positive Effekt nicht signifikant. In dieser zweiten 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 worden.</p> <p><b>Harms</b>  Demgegenüber steht in der Gruppe der moderaten Erkrankungsschwere (WHO 4) ein statistisch nicht sicher belegter aber möglicherweise klinisch relevanter negativer Effekt der Gabe von Dexamethason auf die 28-Tage-Sterblichkeit.  Die als allgemeine Nebenwirkung der systemischen Corticosteroidtherapie bekannte höhere Infekthäufigkeit ist in den vorliegenden Studiendaten zur Anwendung bei COVID-19- Patienten nicht nachweisbar.</p>	
<b>Qualität der Evidenz</b>	Niedrig/Moderat
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>Die Certainty of Evidence über alle betrachteten Endpunkte wird als "low" eingestuft. Für den wichtigsten Endpunkt "Sterblichkeit bis 28 Tage" wird die Certainty of Evidence jedoch als moderat bewertet.</p>	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	No substantial variability expected
<p>Es erfolgte keine systematische Erhebung von Patientenpräferenzen. Aus dem klinischen Alltag der Leitlinienautoren ist Folgendes abzuleiten: 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. 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>	
<b>Ressourcen</b>	No important issues with the recommended alternative
<p>Dexamethason ist kostengünstig und allseits verfügbar.</p>	
<b>Equity</b>	No important issues with the recommended alternative
<b>Acceptability</b>	No important issues with the recommended alternative
<p>Siehe Preferences and Values sowie Feasibility.</p>	
<b>Feasibility</b>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 sulfat, Lopinavir, Naproxen)</p>	Bedarf an IMV bei Randomisierung (nur HFNC und NIV)	<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 <sup>1</sup>	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 &lt;1%, Vergleich &lt;1%;            HIV-Infektion = Intervention 1%, Vergleich &lt;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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Tomazini, 2020 (16)  RCT	<p>Stichprobengröße: N = 299</p> <p>Alter: Intervention 60,1 (SD 15,8) Jahre, Vergleich 62,7 (SD 13,1) Jahre</p> <p>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%;</p> <p>Klinischer Status bei Randomisation: Alle IMV</p>	<p>N = 151</p> <p>Dexamethason 20 mg/Tag für 5 Tage, dann 10 mg/Tag für weitere 5 Tage oder bis Entlassung aus ICU</p> <p>Intravenöse Verabreichung</p>	<p>N = 148</p> <p>Standard of Care</p>	<p>Mortalität</p> <p>Serious adverse events</p> <p>Adverse events</p> <p>Infektionen die im Krankenhaus erworben wurden</p>	<p>RR 0,92 (95%KI 0,76, 1,11)</p> <p>Intervention: 85/151 Patienten starben</p> <p>Vergleich: 91/148 Patienten starben</p> <p>RR 0,54 (95%KI 0,19, 1,59)</p> <p>Intervention: 5/151 Patienten erlitten ein SAE</p> <p>Vergleich: 9/148 Patienten erlitten ein SAE</p> <p>RR 0,69 (95%KI 0,50, 0,96)</p> <p>Intervention: 41/151 Patienten erlitten ein AE</p> <p>Vergleich: 58/148 Patienten erlitten ein AE</p> <p>RR 0,75 (95%KI 0,52, 1,09)</p> <p>Intervention: 36/151 Patienten erlitten eine Infektion im Krankenhaus</p> <p>Vergleich: 47/148 Patienten erlitten eine Infektion im Krankenhaus</p>	<p>Unverblindet</p> <p>Protokollabweichungen: in der Kontrollgruppe erhielten 9,4% der Patienten Kortikosteroide</p>

				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 <sup>1</sup>	<b>112</b> per 1000	<b>104</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious risk of bias <sup>2</sup>
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 <sup>3</sup>	<b>80</b> per 1000	<b>45</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>4</sup>
Serious adverse events	Relative risk: 0.75 (CI 95% 0.63 - 0.9) Basierend auf Daten von 1674 bei Patienten 3 Studien <sup>5</sup>	<b>253</b> per 1000	<b>190</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to very serious risk of bias <sup>6</sup>
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 <sup>7</sup>	<b>479</b> per 1000	<b>536</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious risk of bias <sup>8</sup>
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 <sup>9</sup>	<b>129</b> per 1000	<b>101</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious inconsistency <sup>10</sup>
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: <b>minder per 1000</b>		
Viral clearance	Relative risk (CI 95% - )	per 1000	per 1000	
		Difference: <b>minder per 1000</b>		

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 I<sup>2</sup>:91%, The direction of the effect is not consistent between the included studies;

### 7.3.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

<b>Nutzen und Schaden</b>	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.	
<b>Qualität der Evidenz</b>	Niedrig

Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird insbesondere aufgrund der großen Heterogenität der Studien und Inkonsistenz als niedrig eingeschätzt.	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	
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.	
<b>Ressourcen</b>	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.	
<b>Equity</b>	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.	
<b>Acceptability</b>	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.	
<b>Feasibility</b>	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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Beigel 2020 (17)  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 1062</li> <li>- Alter: Intervention 58.6 (SD 14.6) Jahre, Vergleich 59.2 (SD 15.4) Jahre</li> <li>- 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%</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: WHO moderate Intervention = 307 Pat.; Vergleich = 266 Pat.</li> <li>- WHO severe Intervention = 226 Pat., Vergleich = 252 Pat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 541</li> <li>- Standardbehandlung (s. Vergleich)</li> <li>- 200-mg-Aufsättigungsdosis an Tag 1, danach 100-mg-Erhaltungsdosis täglich an den Tagen 2 bis 10 oder bis zur Krankenhausentlassung oder zum Tod</li> <li>- Intravenös</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 521</li> <li>- Übereinstimmendes Placebo</li> <li>- 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</li> </ul>	- 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

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

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

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

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Remdesivir	Vergleich Placebo/Standard-behandlung	Endpunkte <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Wang 2020 (19).  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 237</li> <li>- Alter: Intervention 66 (IQR 57-73) Jahre, Vergleich 64 (IQR 53-70) Jahre</li> <li>- Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 25%, Vergleich 21%; Hypertonie = Intervention 46%, Vergleich 38%;</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: WHO moderate Intervention = 129 Pat.; Vergleich = 65 Pat.</li> <li>- WHO severe Intervention = 28 Pat., Vergleich = 10 Pat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 158</li> <li>- Standardbehandlung (s. Vergleich)</li> <li>- 200 mg an Tag 1, gefolgt von 100 mg an den Tagen 2-10 als einmal tägliche Infusion</li> <li>- Intravenös</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 78</li> <li>- Übereinstimmendes Placebo</li> <li>- das gleiche Volumen an Placebo-Infusionen wie Intervention für insgesamt 10 Tage</li> </ul>	- 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

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

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Remdesivir	Vergleich Placebo/Standard-behandlung	Endpunkte <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
WHO Solidarity Trial Consortium 2020 (20)  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 11,330</li> <li>- Alter:  <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;50 Jahr: Intervention 961, Vergleich 952</li> <li>50-69 Jahr: Intervention 1282, Vergleich 1287</li> <li>≥70 Jahr: Intervention 500, Vergleich 469</li> </ul> </li> <li>- Komorbiditäten:  <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes mellitus = Intervention 26%, Vergleich 25%;</li> <li>respiratorische Erkrankungen = Intervention 11%, Vergleich 10%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 2743</li> <li>- Standardbehandlung (s. Vergleich)</li> <li>- 200mg an Tag 0 und 100mg an den Tagen 1 bis 9.</li> <li>- Intravenös</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 2708</li> <li>- lokaler Behandlungsstandard</li> </ul>	- 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

<sup>1</sup> 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	<b>145</b> per 1000	<b>139</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>1</sup>	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	<b>181</b> per 1000	<b>237</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to very serious imprecision, Due to serious risk of bias <sup>2</sup>	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	<b>629</b> per 1000	<b>673</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	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	<b>64</b> per 1000	<b>56</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>4</sup>	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	<b>345</b> per 1000	<b>559</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision <sup>5</sup>	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: <b>minder</b>			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	<b>Niedrig</b>	Convalescent plasma may increase time to discharge

	Basierend auf Daten von 436 bei Patienten 2 Studien	Difference: <b>minder per 1000</b>	Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision <sup>6</sup>	from hospital; intervention may be more favorable for severely ill patients.
Time to symptom resolution	(CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>		Outcome not assessed in any study
Neurological function	(CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>		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: <b>SMD 0.01 lower</b> (CI 95% 0.18 lower - 0.15 higher)	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>7</sup>	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 I<sup>2</sup>: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

<b>Nutzen und Schaden</b>	<b>Important harms</b>
<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>	
<b>Qualität der Evidenz</b>	<b>Moderat</b>

<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><b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b></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><b>Ressourcen</b></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><b>Equity</b></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><b>Acceptability</b></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><b>Feasibility</b></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>	







	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 <sup>1</sup>	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>					
--	---	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> 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: <b>minder</b>			No studies were found that looked at mortality.
Adverse events (any grade)	Relative risk (CI 95% -)	Difference: <b>minder</b>			No studies were found that looked at adverse events of any grade.
Need for dialysis	Relative risk (CI 95% -)	Difference: <b>minder</b>			No studies were found that looked at need for dialysis
Functional Independence	Relative risk (CI 95% -)	Difference: <b>minder</b>			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	<b>391</b> per 1000	<b>770</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	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	<b>12.7</b> daysMean	<b>9.7</b> daysMean	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>2</sup>	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	<b>9.7</b> daysMean	<b>9.6</b> daysMean	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	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: <b>null higher</b>		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.	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision <sup>4</sup>	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.	<b>Sehr niedrig</b> Due to very serious risk of bias, Due to very serious imprecision <sup>5</sup>	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

<b>Nutzen und Schaden</b>	
<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>	
<b>Qualität der Evidenz</b>	Sehr niedrig
Die Sicherheit der einzelnen Effektschätzer je Endpunkt wird als sehr gering bis gering eingeschätzt.	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Angesichts des eher geringen Einsatzes in der klinischen Routine in Deutschland kann keine Aussage zu Präferenzen getroffen werden.	

<b>Ressourcen</b>	No important issues with the recommended alternative
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die Ressourcen werden nicht als begrenzt eingeschätzt.	
<b>Equity</b>	Factor not considered
Dieser Aspekt wurde nicht berücksichtigt.	
<b>Acceptability</b>	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.	
<b>Feasibility</b>	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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Ahmed 2020 (25) RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 45</li> <li>- Keine näheren Angaben zu Alter oder Komorbiditäten</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär ohne Beatmung oder Sauerstoff-Support (<math>\hat{=}</math> WHO 4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 22</li> <li>- Ivermectin 12 mg 1 x täglich über 5 Tage</li> <li>- Orale Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 23</li> <li>- Placebo (keine näheren Angaben zu Dosierung / Frequenz)</li> <li>- Orale Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbesserung des klinischen Status</li> <li>- Schwerwiegende unerwünschte (Arzneimittel-) Ereignisse</li> <li>- Dauer des Krankenhausaufenthalts</li> <li>- Virale Clearance an Tag 14</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rein narrative Berichterstattung: kein Patient (weder in der Interventions- noch der Vergleichsgruppe) habe während des Krankenhausaufenthalts Sauerstoff-Support benötigt.</li> <li>- rein narrative Berichterstattung: kein Patient (weder in der Interventions- noch der Vergleichsgruppe) habe während des Krankenhausaufenthalts schwerwiegende unerwünschte (Arzneimittel-) Ereignisse erlitten.</li> <li>- Berichtet als mittlere Aufenthaltsdauer in Tagen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention 9.7 Tage</li> <li>- Vergleich 9.6 Tage</li> <li>- Mittlere Differenz 0.1 Tag (95% KI 2.43 weniger - 2.23 mehr)</li> </ul> </li> <li>- RR 1.97 (95%KI 1.13 - 3.45) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention: 17/22 RT-PCR-Negative</li> <li>- Vergleich: 9/23 RT-PCR-Negative</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bedenken bzgl. Randomisierungsprozess und verdeckter Gruppenzuteilung</li> <li>- kein Studienprotokoll</li> </ul>

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

## 7.6 SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper (Bamlanivimab)

AutorInnen: Nina Kreuzberger, Caroline Hirsch, Maria Popp, 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

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

Intervention: SARS-CoV-2 spezifische Antikörper

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	<b>27</b> per 1000  Difference: <b>11 more per 1000</b> (CI 95% 16 minder - 103 more)	<b>38</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to very serious imprecision <sup>1</sup>	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	<b>33</b> per 1000  Difference: <b>16 more per 1000</b> (CI 95% 16 minder - 114 more)	<b>49</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to very serious imprecision <sup>2</sup>	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	<b>33</b> per 1000  Difference: <b>2 minder per 1000</b> (CI 95% 24 minder - 71 more)	<b>31</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to very serious imprecision <sup>3</sup>	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	<b>179</b> per 1000  Difference: <b>48 more per 1000</b> (CI 95% 34 minder - 175 more)	<b>227</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to very serious imprecision <sup>4</sup>	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	<b>0</b> per 1000  Difference: <b>0 minder per 1000</b> (CI 95% 0 minder - 0 minder)	<b>13</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to very serious imprecision <sup>5</sup>	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	<b>7</b> per 1000  Difference: <b>19 more per 1000</b> (CI 95% 4 minder - 223 more)	<b>26</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to very serious imprecision <sup>6</sup>	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	<b>7</b> per 1000 <b>2</b> per 1000 Difference: <b>5 minder per 1000</b> (CI 95% 7 minder - 46 more)	<b>Niedrig</b> Due to very serious imprecision <sup>7</sup>	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	<b>762</b> per 1000 <b>752</b> per 1000 Difference: <b>10 minder per 1000</b> (CI 95% 88 minder - 59 more)	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>8</sup>	SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies probably has little or no difference on time to hospital discharge
Viral clearance	Relative risk (CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>		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: <b>null higher</b>		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).	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision <sup>9</sup>	We are uncertain whether SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies improves or worsens clinical status at day 28.

1. **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
2. **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
3. **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics,;
4. **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Low number of patients, imbalances in baseline characteristics, Wide confidence intervals;
5. **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
6. **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
7. **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Wide confidence intervals, Low number of events, imbalances in baseline characteristics, ;
8. **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Low number of events, imbalances in baseline characteristics;
9. **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

<b>Nutzen und Schaden</b>	<b>Important harms</b>
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.	
<b>Qualität der Evidenz</b>	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.	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	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.	
<b>Ressourcen</b>	Important negative issues
Es wurde keine ökonomische Analyse durchgeführt. Die Ressourcen werden auf verschiedenen Ebenen als begrenzt eingeschätzt, da nur ein begrenztes Kontingent eingekauft wurden und in Zukunft Lieferengpässe auftreten könnten. Es wurden bislang nur Universitätskliniken beliefert, die auf Anfrage definierte Krankenhäuser in der Region versorgen. 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 der kostenlosen Dosen ist dieser Aspekt für Deutschland neu zu bewerten.	
<b>Equity</b>	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.	
<b>Acceptability</b>	Important issues, or potential issues not investigated
Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist zu vermuten, dass die Gabe von monoklonalen SARS-CoV-2 Antikörpern bei fehlendem nachweisbarem Nutzen und möglichen unerwünschten Ereignissen von vielen PatientInnen und MedizinerInnen abgelehnt werden wird, so dass eine Akzeptanz der Negativempfehlung gegeben ist.	
<b>Feasibility</b>	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 <sup>1</sup>	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	

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

## 7.7 Tocilizumab

AutorInnen: Christine Schmucker, Joerg Meerpohl, Falk Fichtner, Anna-Lena Fischer für das Autorenteam 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)

Endpunkt Zeitraumen	Results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		SoC(+Placebo)	Tocilizumab+So C		
Mortality (D28)	Relative risk: 1.04 (CI 95% 0.77 - 1.41) Basierend auf Daten von 2247 bei Patienten 7 Studien	<b>205</b> per 1000  Difference: <b>8 more per 1000</b> (CI 95% 47 minder - 84 more)	<b>213</b> per 1000	<b>Niedrig</b> risk of bias and imprecision (each downgraded by 1 level) <sup>1</sup>	Peer-reviewed studies (N=5) and preprints (N=2); Stone 2020, Hermine 2020, Rosas 2020 [PREPRINT], Salama 2020, Salvarani 2020, Gordon 2021 [REMA-CAP, PREPRINT], Veiga 2021
Mortality (D28)	Relative risk: 1.38 (CI 95% 0.89 - 2.12) Basierend auf Daten von 1017 bei Patienten 5 Studien	<b>71</b> per 1000  Difference: <b>27 more per 1000</b> (CI 95% 8 minder - 80 more)	<b>98</b> per 1000	<b>Niedrig</b> risk of bias and imprecision (each downgraded by 1 level) <sup>2</sup>	Without preprints
Mortality (D60 or above)	Relative risk: 0.86 (CI 95% 0.53 - 1.4) Basierend auf Daten von 519 bei Patienten 2 Studien	<b>133</b> per 1000  Difference: <b>19 minder per 1000</b> (CI 95% 63 minder - 53 more)	<b>114</b> per 1000	<b>Niedrig</b> major imprecision (downgraded by 2 levels) <sup>3</sup>	Without preprints; Hermine 2020, Salama 2020
Clinical improvement (D28) <sup>4</sup>	Relative risk: 1.03 (CI 95% 0.98 - 1.09) Basierend auf Daten von 1469 bei Patienten 6 Studien	<b>671</b> per 1000  Difference: <b>20 more per 1000</b> (CI 95% 13 minder - 60 more)	<b>691</b> per 1000	<b>Moderat</b> risk of bias (downgraded by 1 level) <sup>5</sup>	Peer-reviewed studies (N=5), preprints (N=1); Clinical improvement defined as hospital discharge or ready to discharge (CORIMUNO [Hermine 2020], RCT-TCZ [Salvarani 2020], EMPACTA [Salama 2020], TOCIBRAS [Veiga 2021]) or as improvement from baseline by at least two categories on a 7-category ordinal scale (COVACTA [Rosas 2020, PREPRINT], BACC-Bay [Stone 2020]).
Clinical improvement (D28)	Relative risk: 1.02 (CI 95% 0.97 - 1.08) Basierend auf Daten von 1017 bei Patienten 5 Studien	<b>819</b> per 1000  Difference: <b>16 more per 1000</b> (CI 95% 25 minder - 66 more)	<b>835</b> per 1000	<b>Moderat</b> risk of bias (downgraded by 1 level) <sup>6</sup>	Without preprints

WHO progression score level 7 or above (D28) <sup>7</sup>	Relative risk: 0.99 (CI 95% 0.56 - 1.74) Basierend auf Daten von 712 bei Patienten 3 Studien	<b>262</b> per 1000	<b>260</b> per 1000	<b>Niedrig</b> risk of bias and imprecision (each downgraded by 1 level) <sup>8</sup>	Peer-reviewed studies (N=2), preprints (N=1); CORIMUNO-19 [Hermine] 2020; COVACTA (preprint) 2020; TOCIBRAS [Veiga] 2021
WHO progression score level 7 or above (D28)	Relative risk: 1.47 (CI 95% 0.6 - 3.6) Basierend auf Daten von 260 bei Patienten 2 Studien	<b>107</b> per 1000	<b>157</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> risk of bias, inconsistency and major imprecision <sup>9</sup>	Without preprints
Serious adverse events	Relative risk: 0.89 (CI 95% 0.75 - 1.06) Basierend auf Daten von 2312 bei Patienten 8 Studien	<b>149</b> per 1000	<b>132</b> per 1000	<b>Niedrig</b> risk of bias, imprecision (each downgraded by 1 level) <sup>10</sup>	Each RCT reported SAE; CORIMUNO [Hermine 2020], RCT-TCZ [Salvarani 2020], EMPACTA [Salama 2020], REMA-CAP [Gordon 2021, PREPRINT], TOCIBRAS [Veiga 2021]), COVACTA [Rosas 2020, PREPRINT], BACC-Bay [Stone 2020], Wang 2020 [PREPRINT]
Serious adverse events	Relative risk: 0.86 (CI 95% 0.66 - 1.13) Basierend auf Daten von 1017 bei Patienten 5 Studien	<b>184</b> per 1000	<b>158</b> per 1000	<b>Niedrig</b> risk of bias, imprecision (each downgraded by 1 level) <sup>11</sup>	Without preprints
Adverse events (any grade)	Relative risk: 1.23 (CI 95% 0.87 - 1.72) Basierend auf Daten von 1534 bei Patienten 7 Studien	<b>457</b> per 1000	<b>562</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> risk of bias, inconsistency, imprecision (each downgraded by 1 level) <sup>12</sup>	Peer-reviewed studies (N=5), preprints (N=2); CORIMUNO [Hermine 2020], RCT-TCZ [Salvarani 2020], EMPACTA [Salama 2020], TOCIBRAS [Veiga 2021]), COVACTA [Rosas 2020, PREPRINT], BACC-Bay [Stone 2020], Wang [PREPRINT 2020]
Adverse events (any grade)	Relative risk: 1.06 (CI 95% 0.81 - 1.37) Basierend auf Daten von 1017 bei Patienten 5 Studien	<b>363</b> per 1000	<b>385</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> risk of bias, inconsistency, imprecision (each downgraded by 1 level) <sup>13</sup>	Without preprints
Need for dialysis <sup>14</sup>	Relative risk (CI 95% - )	per 1000	per 1000		NOT YET MEASURED OR REPORTED (in primary studies)
Viral clearance	Relative risk (CI 95% - )	per 1000	per 1000		NOT YET MEASURED OR REPORTED (in primary studies)
Neurological function/functionality independence	Measured by: Scale: - High better	Mean	Mean		NOT YET MEASURED OR REPORTED (in primary studies)
		Difference: <b>minder per 1000</b>			
		Difference: <b>262 minder per 1000</b> (CI 95% 115 minder - 194 more)			
		Difference: <b>50 more per 1000</b> (CI 95% 43 minder - 278 more)			
		Difference: <b>16 minder per 1000</b> (CI 95% 37 minder - 9 more)			
		Difference: <b>26 minder per 1000</b> (CI 95% 63 minder - 24 more)			
		Difference: <b>105 more per 1000</b> (CI 95% 59 minder - 329 more)			
		Difference: <b>22 more per 1000</b> (CI 95% 69 minder - 134 more)			
		Difference: <b>MD null lower</b>			

Duration of hospitalisation	Measured by: Scale: - High better	Mean Mean Difference: <b>MD null lower</b>		Not captured by COVID-NMA (French group), data available in primary studies
Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)	Measured by: Scale: - High better	Mean Mean Difference: <b>MD null lower</b>		Not captured by COVID-NMA (French group), some data available (outcome definition heterogenous)

1. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Deviation from intended interventions and outcome measurement (concerns referring to blinding during the intervention phase). ; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
2. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Deviation from intended interventions and outcome measurement (concerns referring to blinding during the intervention phase). ; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
3. **Risiko für Bias: Keine.** Despite some concerns due to deviation from intended intervention in one study, risk of bias was not downgraded because this study contributed only 30% weight to the effect estimat; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Imprecision downgraded by 2 levels: due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm ;
4. Defined as proportion of patients discharge or showing improvement on a scale used by trialists to evaluate clinical progression and recovery (i.e., decrease in score by at least 2 points on an ordinal clinical improvement scale).
5. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviation from intended interventions and outcome measurement;
6. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviation from intended interventions and outcome measurement, Mangelnde Verblindung;
7. defined as proportion of patients with mechanical ventilation +/- additional organ support [ECMO, vasopressors or dialysis] OR death
8. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns due to deviations from intended interventions; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm;
9. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviation from intended interventions and outcome measurement; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** I<sup>2</sup>=47%, The direction of the effect is not consistent between the included studies; **Unzureichende Präzision: Sehr schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle, Wenige Teilnehmer(<100) /(100-300);
10. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** some concerns regarding randomization, deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported result; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
11. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** Some concerns regarding deviation from intended interventions and outcome measurement; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
12. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** some concerns regarding randomization, deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported result,; **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** the magnitude of statistical heterogeneity was high, with I<sup>2</sup>:86.4%.; **Indirektheit: Keine.** we presume that the adverse event rates, and the corresponding relative risks, are similar across diverse settings; therefore, not downgraded for indirectness; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** due to a wide confidence interval consistent with the possibility for no effect and the possibility for harm;
13. **Risiko für Bias: Schwerwiegend.** **Inkonsistenz: Schwerwiegend.** The direction of the effect is not consistent between the included studies, I<sup>2</sup>=51%; **Unzureichende Präzision: Schwerwiegend.** Weite Konfidenzintervalle;
14. This outcome is not reported in the studies.

### 7.7.3 Kriterien von der Evidenz zur Empfehlung

<b>Nutzen und Schaden</b>	
Keine positiven Effekte auf die kritischen Outcomeparameter Sterblichkeit, Clinical Improvement. Keine negativen Effekte im Sinne von vermehrten SAEs o. AEs. Somit aus insgesamt 5 RCTs kein Hinweis für relevanten Benefit o. Harm. Eine Berücksichtigung der aktuell in Preprints vorliegenden Daten der REMAP-CAP Studie ändert die Lage des Gesamteffektschätzers zur 28d Sterblichkeit nicht relevant.	
<b>Qualität der Evidenz</b>	Niedrig
5 final publizierte randomisiert kontrollierte Studien berichten Daten zu den priorisierten Outcome-Variablen Sterblichkeit, Klinische Verbesserung, Unerwünschte Effekte mit einer sehr niedrig bis moderaten Studienqualität. Aktuell steht die finale Veröffentlichung von 3 weiteren RCTs (COVACTA, REMAP-CAP, RECOVERY) und damit deren Bewertung noch aus.	



<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	
Es liegen keine Erkenntnisse zu Patientenpräferenzen hinsichtlich des Einsatzes von Tocilizumab vor.	
<b>Ressourcen</b>	<b>Important issues</b>
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.	
<b>Equity</b>	No important issues with the recommended alternative
<b>Acceptability</b>	No important issues with the recommended alternative
<b>Feasibility</b>	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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Hermine 2021 (27)  CORIMUNO  RCT	<p>Stichprobengröße: N = 131 (randomisiert); Follow-up 90 Tage</p> <p>- COVID-19 (mild to severe) - Alter (MW): 64,8 / 88 Männlich - ICU: n=3 - Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=55/ Severe: n=75 / Critical: n=0 - Patienten beatmet (nicht intubiert): n=130; Intubiert: n=0 - 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%)</p>	<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>Cointervention: <u>Steroids</u> at baseline or any time during the study: Tocilizumab: 21 (33%) Standard care: 41 (61%)</p>	<p>N = 67</p> <p>Standardbehandlung: antibiotic agents, antiviral agents, corticosteroids, vasopressor support, anticoagulants; provided at the discretion of the clinicians</p>	<p>Mortalität</p> <p>Klinische Verbesserung (def. als Klinikentlassung, „cumulative incidence of oxygen independency and clinical discharge am Tag 28)</p> <p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p> <p>Unerwünschte Wirkungen (jeglicher Art)</p> <p>WHO Progression Score (level 7 or above)</p>	<p>Mortalität (Tag 28): RR 0,9; 95%KI 0,4-2,4 Absolute Zahlen: Intervention: 7/64 Vergleich: 8/67</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>Schwere unerwünschte Wirkungen (Tag 90): RR 0,81; 95%KI 0,6-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 20/64 Vergleich: 29/67</p> <p>Unerwünschte Wirkungen (Tag 90): RR 0,81; 95%KI 0,6-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 28/64 Vergleich: 36/67</p> <p>WHO-Progression Score (&gt;=7, Tag 28): RR 0,9; 95%KI 0,4-2,4 Absolute Zahlen: Intervention: 7/64 Vergleich: 8/67</p>	<p>Keine Verblindung, Co-Intervention Steroid ungleich verteilt</p>
Salama 2021 (28)  EMPACTA	<p>Stichprobengröße: N = 388 (randomisiert); Follow-up: 60 Tage</p> <p>- COVID-19 (mild to severe) - Alter (MW): 55.9, 223 Männlich</p>	<p>N = 259</p> <p>Tocilizumab (8mg/kg up to 800 mg max infusion)</p>	<p>N = 129</p> <p>Placebo</p>	<p>Mortalität</p>	<p>Mortalität (Tag 28): RR 1,2; 95%KI 0,6-2,3 Absolute Zahlen: Intervention: 26/259 Vergleich: 11/129</p>	<p>Nicht alle vordefinierten Endpunkte in der</p>

RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ICU: n=58</li> <li>- Schweregrad: Mild: n=35 / Moderate: n=242/ Severe: n=100/ Critical: n=0</li> <li>- Patienten beatmet (nicht intubiert): n=342; Intubiert: n=0</li> <li>- C-reactive protein (median) : 124.5-143.4 mg/L</li> </ul> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patients ≥18 years of age</li> <li>2) Hospitalized with Covid-19 pneumonia confirmed by a positive polymerase chain reaction test and radiographic imaging</li> <li>3) Blood oxygen saturation &lt;94% on ambient air</li> </ol> <p>Dropouts: 11/388 (3%)</p>	<p>Cointervention:  <u>Steroids</u> at baseline or any time during the study:  Tocilizumab: 200 (77%)  Placebo: 112 (87%)</p>		<p>Klinische Verbesserung (zusammengesetzter EP) definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Time to hospital discharge or readiness for discharge</li> <li>2. Time to 2pt improve on 7pt scale</li> </ol> <p>Klinische Verschlechterung*</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Time to death</li> <li>2. Time to IMV, ICU</li> </ol>	<p>Klinische Verbesserung (Tag 28):  RR 1,0; 95%KI 0,9-1,1  Absolute Zahlen:  Intervention: 218/259  Vergleich: 107/129</p>	Publikation berichtet	
				Schwere unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen (Tag 60): RR 0,8; 95%KI 0,5-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 38/259 Vergleich: 25/129		
				Unerwünschte Wirkungen	Unerwünschte Wirkungen (Tag 60): RR 0,9; 95%KI 0,8-1,2 Absolute Zahlen: Intervention: 127/259 Vergleich: 67/129		
Salvarani 2020 (29)  RCT-TCZ  RCT	<p>Stichprobengröße: N = 126 randomisiert; Follow-up: 30 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COVID-19 (severe)</li> <li>- Alter (MW): NR / 77 Männlich</li> <li>- ICU: n=0</li> <li>- Schweregrad : Mild: n=0 / Moderate: n=0/ Severe: n=126 / Critical: n=0</li> <li>- Patienten beatmet (nicht intubiert): NR; Intubiert: n=0</li> <li>- C-reactive protein (median) : 6.5-10.5 mg/dL</li> </ul>	<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>Cointervention:  <u>Steroids</u> at baseline or any time during the study</p>	<p>N = 66</p> <p>Standardbehandlung: All drugs were allowed but IL-1 blockers, Jak inhibitors, and tumor necrosis factor inhibitors. Steroids were allowed if already taken before hospitalization. In case of occurrence of</p>	Mortalität	<p>Mortalität:  RR 2,2, 95%KI 0,2-23,7  Absolute Zahlen:  Intervention: 2/60  Vergleich: 1/66</p>	Keine Verblindung,	
				Klinische Verbesserung (Discharge)	<p>Klinische Verbesserung:  RR 1,0; 95%KI 0,9-1,1  Absolute Zahlen:  Intervention: 54/60  Vergleich: 58/66</p>		

	<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 (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) 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><b>Dropouts:</b> 3/126 (2%)</p>	<p>Tocilizumab: 6 (10%) Standard care: 7 (11%)</p>	<p>documented clinical worsening, patients randomized in both arms could receive any therapy, including steroids, and, for patients randomized in the control arm, tocilizumab.</p>	<p>Klinische Verschlechterung innerhalb 14 Tagen: death, transfer to ICU with mechanical ventilation, PF&lt;150mmHg **</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>Schwere unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Schwere unerwünschte Wirkungen: RR 0,6; 95%KI 0,1-5,9 Absolute Zahlen: Intervention: 1/60 Vergleich: 2/66</p>		
				<p>Unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Unerwünschte Wirkungen: RR 2,9; 95%KI 1,0-7,6 Absolute Zahlen: Intervention: 13/60 Vergleich: 5/66</p>		
<p>Stone 2020 (30)</p> <p>BACC-Bay RCT</p>	<p>Stichprobengröße: N =243 randomisiert; Follow-up: 28 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COVID-19 (mild to severe)</li> <li>- Alter (MW): NR / 141 Männlich</li> <li>- ICU: n=NR</li> <li>- Schweregrad: Mild: n=38 / Moderate: n=194/ Severe: n=10 / Critical: n=1</li> <li>- Patienten beatmet (nicht intubiert): n=204; Intubiert: n=1</li> <li>- C-reactive protein (median): 94.3-116 mg/L</li> </ul> <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</p>	<p>N = 161</p> <p>Tocilizumab (8mg/kg infusion up to 800 mg max) single dose</p> <p>Cointervention: <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>Mortalität: RR 1,5; 95%KI 0,4-5,5 Absolute Zahlen: Intervention: 9/161 Vergleich: 3/82</p>	<p>Kein Risiko für Bias identifiziert</p>	
				<p>Klinische Verbesserung (ordinal scale)</p>	<p>Klinische Verbesserung (ordinal scale increase) RR 1,0; 95%KI 1,0-1,1 Absolute Zahlen: Intervention: 147/161 Vergleich: 72/82</p>		
				<p>Klinische Verbesserung (discontinuation of oxygen if received at baseline)</p>	<p>Klinische Verbesserung (discontinuation of oxygen after receiving it at baseline) Absolute Zahlen: Intervention 114/161 Vergleich 56/82</p>		

	<p>temperature &gt;38°C) within 72 h before enrollment, pulmonary infiltrates, or a need for supplemental oxygen to maintain an oxygen saturation &gt;92%. At least one of the following laboratory criteria also had to be fulfilled: C-reactive protein level &gt;50 mg/l, ferritin level &gt;500 ng/ml, d-dimer level &gt;1000 ng/ml, or lactate dehydrogenase level &gt;250 U/l.</p> <p>Exclusion if &gt;10l/min of Oxygen, hence no HFNC, no NIV, no IMV at inclusion</p> <p>Dropouts: 1/243 (1%)</p>			<p>Initial discharge**</p> <p>Need for IMV (Beatmung, Tod ohne Beatmung, time to event)*</p> <p>Clinical worsening 7pt scale*</p>	<p>Initial discharge:**</p> <p>Absolute Zahlen Intervention 147/161 Vergleich 72/82</p>	
				<p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Schwere unerwünschte Wirkungen: RR 1,2; 95%KI 0,6-2,2</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 28/161 Vergleich: 12/82</p>	
				<p>Unerwünschte Wirkungen (jeglicher Art)</p>	<p>Unerwünschte Wirkungen: RR 1,0; 95%KI 0,6-1,6</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 37/161 Vergleich: 19/82</p>	
<p>Veiga 2021 (31)</p> <p>TOCIBRAS</p> <p>RCT</p>	<p>Stichprobengröße: N = 129 (randomisiert); Follow-up: 29 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COVID-19 (moderate-critical)</li> <li>- Alter (MW): 57.4 / 88 Männlich</li> <li>- Admitted to ICU: n=NR</li> <li>- Schweregrad: Mild: n=0 / Moderate: n=TCZ 39/C 28 Severe: n=TCZ 15/C 26 Critical= TCZ 11/C 10</li> <li>- Patienten beatmet (nicht intubiert): n= 108 (84%); Intubiert: n= 21(16%)</li> <li>- C-reactive protein (mean): 160-193 mg/L</li> </ul> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection</li> <li>2. Computed tomography (or chest X-ray) of the chest consistent with COVID-19</li> <li>3. More than three days of symptoms related to COVID-19</li> <li>4. 18 years or older;</li> <li>5. Need for oxygen supplementation to</li> </ol>	<p>N = 65</p> <p>Tocilizumab (8 mg/kg, IV) on day 1 up to a max of 800 mg</p> <p>Cointervention: Steroids at baseline or any time during the study Tocilizumab: 56 (86%) Standard care: 55 (86%)</p>	<p>N = 64</p> <p>Standardbehandlung: Lt. Protokoll, The concomitant use of hydroxychloroquine, azithromycin, corticosteroids, and antibiotics was allowed according to SoC.</p>	<p>Mortalität</p>	<p>Mortalität: RR 2,3; 95%-KI 0,9-5,6</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 14/65 Vergleich: 6/64</p>	<p>Keine Verblindung</p> <p>*The trial was terminated early after the first interim analysis owing to an excess number of deaths at 15 days in the tocilizumab group.*</p> <p>Ungleiche Verteilung moderate und severe COVID at baseline zw.</p>
				<p>Klinische Verbesserung</p>	<p>Klinische Verbesserung: RR 0,9; 95%KI 0,7-1,1</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 42/65 Vergleich: 48/64</p>	
				<p>Schwere unerwünschte Wirkungen</p>	<p>Schwere unerwünschte Wirkungen: RR 1,6; 95%KI 0,6-3,7</p> <p>Absolute Zahlen: Intervention: 11/65 Vergleich: 7/64</p>	

	<p>maintain SpO2 &gt; 93% OR need for mechanical ventilation less than 24 hours before the randomization</p> <p>6. Two or more of the following inflammatory tests: i. D-dimer &gt; 1,000 ng/mL; ii. C reactive protein &gt; 5 mg/dL; iii. Ferritin &gt; 300 mg/dL; iv. Lactate dehydrogenase &gt; upper limit of normal</p> <p>Dropouts: 0</p>			Unerwünschte Wirkungen (jeglicher Art)	Unerwünschte Wirkungen: RR 1,4; 95%KI 0,9-2,1 Absolute Zahlen: Intervention: 29/65 Vergleich: 21/64	intervention und control
				WHO Progression Score (level 7 or above)	WHO Progression Score: RR 2,3; 95%KI 0,9-5,6 Absolute Zahlen: Intervention: 14/65 Vergleich: 6/64	

<sup>1</sup> 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	<b>77</b> per 1000  Difference: <b>69 minder per 1000</b> (CI 95% 76 minder - 87 more)	<b>8</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision, only one study, included <sup>1</sup>	We are uncertain whether vitamin d supplementation increases or decreases overall mortality
Need for IMV	Relative risk (CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>			
Serious adverse events	Relative risk (CI 95% - )	per 1000	per 1000		
		Difference: <b>minder per 1000</b>			
Adverse events (any grade)	Relative risk (CI 95% - )	per 1000	per 1000		
		Difference: <b>minder per 1000</b>			
Need for dialysis	Relative risk (CI 95% - )	per 1000	per 1000		
		Difference: <b>minder per 1000</b>			
Viral clearance	Relative risk (CI 95% - )	per 1000	per 1000		
		Difference: <b>minder per 1000</b>			
Vitamin D blood levels	Measured by: Scale: -	Mean	Mean		

		Difference: <b>MD null lower</b>			
Duration of hospitalisation	Measured by: Scale: - Lower better	Mean	Mean		
		Difference: <b>0 lower</b>			
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

<b>Nutzen und Schaden</b>	
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.	
<b>Qualität der Evidenz</b>	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).	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	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.	
<b>Ressourcen</b>	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.	
<b>Equity</b>	No important issues with the recommended alternative



<p>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.</p>	
<p><b>Acceptability</b></p>	<p>No important issues with the recommended alternative</p>
<p>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.</p>	
<p><b>Feasibility</b></p>	<p>No important issues with the recommended alternative</p>
<p>Die Umsetzung der Empfehlung wird als unproblematisch betrachtet.</p>	

### 7.8.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Vitamin D	Vergleich Placebo/Standard- behandlung/kein Treatment	Endpunkte <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Castillo 2020 (32)  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) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; Vergleich = 334,62 (SD 66,33) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></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>

<sup>1</sup> 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 ( $\geq 6$ )

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	<b>300</b> per 1000	<b>99</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision <sup>1</sup>	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) <sup>2</sup> 28 days	Relative risk: 2.67 (CI 95% 0.98 - 7.22) Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	<b>300</b> per 1000	<b>801</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	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: <b>minder</b>			No studies were found that looked at serious adverse events
Need for dialysis	Relative risk (CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>			No studies were found that looked at need for dialysis
Functional Independence	Relative risk (CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>			No studies were found that looked at functional independence
Major bleeding <sup>4</sup> 28 days	Relative risk: 2.0 (CI 95% 0.47 - 8.56) Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	<b>200</b> per 1000	<b>400</b> per 1000	<b>Sehr niedrig</b> Due to serious risk of bias, due to risk of indirectness, due to very serious risk of imprecision <sup>5</sup>	We are uncertain whether therapeutic anticoagulant increases (or decreases) major bleeding

Any thrombotic event <sup>6</sup> 28 days	Relative risk: 1.0 (CI 95% 0.17 - 5.77) Basierend auf Daten von 20 bei Patienten 1 Studien	<b>200</b> per 1000 <b>200</b> per 1000 Difference: <b>0 minder per 1000</b> (CI 95% 166 minder - 954 more)	<b>Sehr niedrig</b> Due to very serious risk of bias, Due to very serious imprecision <sup>7</sup>	We are uncertain whether therapeutic anticoagulant increases or decreases the occurrence of any thrombotic event
Viral clearance	Relative risk (CI 95% -)	Difference: <b>minder</b>		No studies were found that looked at viral clearance
Adverse events (any grade)	Relative risk (CI 95% -)	Difference: <b>minder</b>		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: <b>null higher</b>		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.	<b>Sehr niedrig</b>	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 => 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

<b>Nutzen und Schaden</b>	<b>Important harms</b>
<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><b>Anmerkungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aus pathophysiologischer Sicht begründete Rationale, da Makro- und Mikrothromben überdurchschnittlich häufig bei COVID-19 PatientInnen auftreten</li> <li>- 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)</li> <li>- in Großbritannien wird von einer generellen therapeutischen Dosierung bei COVID-19 Patient:innen abgeraten.</li> </ul>	
<b>Qualität der Evidenz</b>	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>	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	
<p>Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Angesichts der unklaren Evidenzlage zu Nutzen und Nebenwirkungen kann die Präferenz von PatientInnen nicht beurteilt werden.</p>	
<b>Ressourcen</b>	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>	
<b>Equity</b>	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>	
<b>Acceptability</b>	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>	
<b>Feasibility</b>	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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Lemos 2020 (33)  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 20</li> <li>- Alter: Intervention 55 (SD 10) Jahre, Vergleich 58 (SD 16) Jahre</li> <li>- Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 40 %, Vergleich 30 %; Hypertonie = Intervention 40 %, Vergleich = 30 %; Immunsuppression = Intervention 10 %, Vergleich 0 %;</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: intensivmedizinische Behandlung mit invasiver Beatmung (<math>\hat{=}</math> WHO <math>\geq 7</math>); PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Intervention = 163 (SD 41); Vergleich = 184 (SD 53);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 10</li> <li>- Enoxaparin in therapeutischer Dosierung (adaptiert an Gewicht, Alter und Kreatininclearance): 1 mg / kg kg 2 x täglich (mind. Über 96 h, max. 14 Tage),</li> <li>- subkutane Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 10</li> <li>- N = 5: Enoxaparin in prophylaktischer Dosierung (gewichtsadaptiert: 40 mg 1x (&lt; 120 kg kg) bzw. 2x (&gt; 120 kg kg) täglich,</li> <li>- N = 5:UFH 5000 IU TID (&lt; 120 kg) bzw. 7500 IU TID (&gt; 120 kg)</li> <li>- subkutane Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>28-Tage Mortalität (übergeordnet)</li> <li>Verbesserung des klinischen Status nach 28 Tagen</li> <li>Blutungsrisiko<sup>2</sup></li> <li>Thrombotische Ereignisse</li> <li>Dauer der Hospitalisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 0.33 (KI 95% 0.04 - 2.69)</li> <li>- Intervention: 1/10 Pat. gestorben</li> <li>- Vergleich: 3/10 Pat. gestorben</li> <li>- RR 2.67 (KI 95% 0.98 - 7.22)</li> <li>- Intervention: 8/10 Pat. erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit</li> <li>- Vergleich: 3/10 PatientInnen erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit</li> <li>- RR 2.0 (KI 95% 0.47 - 8.56)</li> <li>- Intervention: 4/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen</li> <li>- Vergleich: 2/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen</li> <li>- RR 1.0 (KI 95% 0.17 - 5.77)</li> <li>- Intervention: 2/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen</li> <li>- Vergleich: 2/10 PatientInnen mit schwerwiegenden Blutungsereignissen</li> <li>- Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen; berichtet als Median (IQR): Intervention: 31 (22-35); Vergleich: 30 (23-38);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung</li> <li>Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung und selektiver Berichterstattung von Endpunkten</li> <li>Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung</li> <li>Bedenken bzgl. verdeckter Gruppenzuteilung und Verwendung nicht validierter bzw. subjektiver Ergebnismaße</li> <li>- Nicht anwendbar</li> </ul>

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

<sup>2</sup> 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	<b>230</b> per 1000	<b>225</b> per 1000	<b>Hoch</b>	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	<b>158</b> per 1000	<b>137</b> per 1000	<b>Niedrig</b> Due to serious imprecision, Due to serious inconsistency (WHO 4-5 vs. WHO 5-9) <sup>1</sup>	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	<b>94</b> per 1000	<b>88</b> per 1000	<b>Hoch</b>	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	<b>142</b> per 1000	<b>168</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>2</sup>	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) <sup>3</sup> 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	<b>41</b> per 1000	<b>23</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>4</sup>	Azithromycin probably has little or no difference on need for non-invasive respiratory support (WHO 5-6)
Viral clearance	Relative risk (CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>			No studies were found that looked at viral clearance.
Serious adverse events, suspected	Relative risk: 1.31 (CI 95% 0.63 - 2.72)	<b>2</b> per 1000	<b>3</b> per 1000	<b>Niedrig</b>	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: <b>1 more per 1000</b> (CI 95% 1 minder - 3 more)		Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>5</sup>	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	<b>335</b> per 1000	<b>379</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>6</sup>	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	<b>45</b> per 1000	<b>42</b> per 1000	<b>Hoch</b> 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	<b>54</b> per 1000	<b>55</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious risk of bias <sup>7</sup>	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	<b>333</b> per 1000	<b>380</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>8</sup>	Azithromycin probably increases secondary infections slightly
Neurological function/functionality independence	Relative risk (CI 95% - )	Difference: <b>minder</b>			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	<b>320</b> per 1000	<b>355</b> per 1000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>9</sup>	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: <b>null higher</b>			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	<b>11.5</b> daysMean	<b>11.7</b> daysMean	<b>Hoch</b>	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	<b>7.43</b> daysMean	<b>6.97</b> daysMean	<b>Niedrig</b> Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency <sup>10</sup>	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)	<b>Niedrig</b> Due to very serious inconsistency <sup>11</sup>	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

<b>Nutzen und Schaden</b>	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>	
<b>Qualität der Evidenz</b>	Moderat
Der Sicherheitsgrad der Evidenz ist als moderat bis hoch einzuschätzen.	
<b>Wertvorstellungen und Präferenzen</b>	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.	
<b>Ressourcen</b>	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.	
<b>Equity</b>	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.	
<b>Acceptability</b>	No important issues with the recommended alternative
Es liegt keine systematische Erfassung vor, ob Azithromycin akzeptiert wird. Die Akzeptanz wird nicht als eingeschränkt betrachtet.	
<b>Feasibility</b>	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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
RECOVERY Collaboration Group 2020 (34)  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 7763</li> <li>- Alter: Intervention 65.4 (SD 15.6) Jahre, Vergleich 65.2 (SD 15.7) Jahre</li> <li>- Komorbiditäten: 0.58 % in beiden Gruppen</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, teils beatmet / Sauerstoffsupport (WHO 4-9; &gt; 94 % WHO 4-6)</li> <li>- Klinischer Verdacht oder RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 2582</li> <li>- Standardbehandlung (s. Vergleich)</li> <li>- 500 mg 1x täglich, über max. 10 Tage oder bis zur Entlassung</li> <li>- Intravenöse oder orale Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 5181</li> <li>- Standardbehandlung inkl. Kortikosteroide, Remdesevir, Konvaleszentes Plasma, Monoklonale Antikörper, Hydroxychloroquin, Lopinavir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>28-Tage Mortalität (übergeordnet)</li> <li>Verbesserung des klinischen Status nach 28 Tagen</li> <li>Verschlechterung des klinischen Status nach 28 Tagen (Intubation)</li> <li>Dauer der Hospitalisierung</li> <li>Schwerwiegende unerwünschte (Arzneimittel-) Ereignisse</li> <li>Kardiale Arrhythmien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 0.97 (95 % KI 0.89 - 1.06)</li> <li>- Intervention: 561/2582 PatientInnen gestorben</li> <li>- Vergleich: 1162/5181 PatientInnen gestorben</li> <li>- RR 1.11 (95 % KI 0.85 – 1.45)</li> <li>- Intervention: 54/152 Pat. erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit</li> <li>- Vergleich: 96/300 Pat. erfolgreich von invasiv-mechanischer Beatmung befreit</li> <li>- RR 0.92 (95 % KI 0.79-1.07)</li> <li>- Intervention: 211/2430 Pat. intubiert; Vergleich: 461/4881 Pat. intubiert</li> <li>- Berichtet in Tagen als Median mit IQR</li> <li>- Intervention 10 Tage, Vergleich 11 Tage, IQR 5 bis &gt; 28 Tage für beide</li> <li>- RR 6.02 (95 % KI 0.25-147.69)</li> <li>- Intervention: 1/2585 Pat.; Vergleich: 0/5181 Pat.</li> <li>- RR 0.91 (95 % KI 0.72-1.14)</li> <li>- Intervention: 101/2314 Pat.; Vergleich: 224/4670 Pat.</li> </ul>	Keine Bedenken, niedriges Verzerrungspotential

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

<sup>1</sup> Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention Azithromycin	Vergleich Standardbehandlung	Endpunkte <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Furtado 2020 (35) (COALITION II)  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 447</li> <li>- Alter (Median mit IQR): Intervention: 59.9 (49.3-70.3 Jahre, Vergleich: 60.2 (51.8-70.6) Jahre</li> <li>- Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 38 %, Vergleich 39 %; Hypertonie = Intervention 59 %, Vergleich = 63 %; resp. VE = Intervention 6 %, Vergleich 7 %</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, mind. Sauerstoffsupport, teils beatmet (WHO 5-9; 50 % WHO 7-9)</li> <li>- Klinischer Verdacht oder RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 237</li> <li>- Standardbehandlung (s. Vergleich)</li> <li>- 500 mg 1x täglich, über max. 10 Tage oder bis zur Entlassung</li> <li>- Intravenöse oder orale Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 210</li> <li>- Standardbehandlung: inkl. Kortikosteroide, Oseltamivir, Konvaleszentes Plasma, andere Antibiotika, Lopinavir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>29-Tage Mortalität (übergeordnet) hier gäbe es noch 15 tage</li> <li>15-Tage Mortalität</li> <li>Verschlechterung des klinischen Status nach 29 Tagen (Intubation)</li> <li>Verschlechterung des klinischen Status nach 15 Tagen (Intubation)</li> <li>Auftreten sekundärer Infektionen</li> <li>Dauer der Hospitalisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 1.05 (95 % KI 0.83-1.33)</li> <li>- Intervention: 95/237 Pat gestorben.; Vergleich: 80/210 Pat. gestorben</li> <li>- RR 1.03 (95 % KI 0.77-1.37)</li> <li>- Intervention: 71/237 Pat gestorben.; Vergleich: 61/210 Pat. gestorben</li> <li>- RR 1.23 (95 % KI 0.69-2.19)</li> <li>- Intervention: 25/237 Pat. intubiert; Vergleich: 18/210 Pat. intubiert</li> <li>- RR 1.14 (95 % KI 0.85-1.54)</li> <li>- Intervention: 71/237 Pat. intubiert; Vergleich: 55/210 Pat. intubiert</li> <li>- RR 1.14 (95 % KI 0.89-1.46)</li> <li>- Intervention: 90/237 Pat.; Vergleich: 70/210 Pat.</li> <li>- Berechnung der mittleren Aufenthaltsdauer in Tagen (aus dem berichteten Median/IQR)</li> <li>- Intervention 25 Tage (SD 13.33)</li> <li>- Vergleich 16 Tage (SD 14.07)</li> </ul>	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.	

<sup>1</sup> Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

Referenz, Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Cavalcanti 2020 (36)  (COALITION I)  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 438</li> <li>- Alter: Intervention 49.6 (SD 14.2) Jahre, Vergleich 51.3 (SD 14.5) Jahre</li> <li>- Komorbiditäten: Diabetes mellitus = Intervention 18 %, Vergleich 21 %; Hypertonie = Intervention 37 %, Vergleich 43 %; resp. VE = Intervention 9 %, Vergleich 13 %, Adipositas = Intervention 13 %, Vergleich 17 %</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, max. Sauerstoffsupport (WHO 4-5; 58 % WHO4)</li> <li>- Klinischer Verdacht oder RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 217</li> <li>- Standardbehandlung (s. Vergleich)</li> <li>- 500 mg 1x täglich, über max. 7 Tage oder bis zur Entlassung</li> <li>- Intravenöse oder orale Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 221</li> <li>- Standardbehandlung: inkl. Kortikosteroide, Remdesevir, Konvaleszentes Plasma, monoklonale Antikörper, Lopinavir</li> </ul>	15-Tage Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 0.44 (95 % KI 0.11-1.67)</li> <li>- Intervention: 3/217 Pat gestorben.; Vergleich: 7/221 Pat. gestorben</li> </ul>	Keine Bedenken, niedriges Verzerrungspotential
				Verschlechterung des klinischen Status nach 15 Tagen (Intubation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 0.1.70 (95 % KI 0.63-4.59)</li> <li>- Intervention: 10/217 Pat intubiert.; Vergleich: 6/221 Pat. intubiert</li> </ul>	
				Bedarf an Sauerstoffsupport oder NIV (für Pat. mit max. Sauerstoffsupport zum Randomisationszeitpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 0.57 (95 % KI 0.19-1.66)</li> <li>- Intervention: 5/217 Pat intubiert.; Vergleich: 9/221 Pat. intubiert</li> </ul>	
				Beatmungsfreie Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Berichtet als mittlere Dauer in Tagen</li> <li>- Intervention 11.7 Tage (SD 4.6)</li> <li>- Vergleich 11.5 Tage (SD 4.8)</li> <li>- Mittlere Differenz 0.2 Tage mehr (95 % KI 0.68 weniger – 1.08 mehr)</li> </ul>	
				Dauer der Hospitalisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Berichtet als mittlere Dauer in Tagen</li> <li>- Intervention 9.4 Tage (SD 7.8)</li> <li>- Vergleich 8.9 Tage (SD 6.2)</li> <li>- Mittlere Differenz 0.5 Tage mehr (95 % KI 0.0.82 weniger– 1.82 mehr)</li> </ul>	
Schwerwiegende unerwünschte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 1.02 (95 % KI 0.21-4.99)</li> </ul>					

				(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 <sup>1</sup>	Ergebnisse per Endpunkt	Risk of Bias
Sekhavati 2020 (37)  RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stichprobengröße: N = 111</li> <li>- Alter: Intervention 54.38 (SD 15.92) Jahre, Vergleich 59.89 (SD 15.55) Jahre</li> <li>- Komorbiditäten: keine Angaben</li> <li>- Klinischer Status per Studiendefinition: Stationär, max. Sauerstoffsupport (WHO 4-5)</li> <li>- RT-RCT-gesicherte SARS-CoV2 Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 56</li> <li>- Standardbehandlung (s. Vergleich)</li> <li>- 500 mg 1x täglich, über max. 5 Tage oder bis zur Entlassung</li> <li>- Orale Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N = 55</li> <li>- Standardbehandlung: Hydroxychloroquin + Lopinavir/Ritonavir</li> <li>- Zum sonstigen Behandlungsstandard keine Details berichtet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dauer der Hospitalisierung</li> <li>Kardiale Arrhythmien</li> <li>Mortalität und Intubationsbedarf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Berichtet als mittlere Dauer in Tagen</li> <li>- Intervention 4.61 Tage (SD 2.59)</li> <li>- Vergleich 5.96 Tage (SD 3.21)</li> <li>- Mittlere Differenz 1.35 Tage weniger (95 % KI 2.44 mehr -0.26 weniger)</li> <li>- rein narrative Berichterstattung:</li> <li>- kein Patient (weder in der Interventions- noch der Vergleichsgruppe) habe während des Krankenhausaufenthalts kardiale Arrhythmien präsentiert.</li> <li>- Daten berichtet, jedoch unklarer Beobachtungszeitraum → nicht extrahierbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bedenken bzgl. Randomisierungsprozess und verdeckter Gruppenzuteilung</li> <li>- Bedenken aufgrund der fehlenden Details zu Co-interventionen</li> </ul>

<sup>1</sup> Nur Darstellung der in CEOSys priorisierten Endpunkte, die in das Evidenzprofil eingeflossen sind.

<sup>1</sup> 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 (Clinical research ed)*. 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 (Clinical research ed)*. 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. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):204-16.
8. Rochweg B, Solo K, Darzi A, Chen G, Khamis AM. Update Alert: Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19. *Ann Intern Med*. 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. *Ann Intern Med*. 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, HNMFGVGBJFBACRJDESJYGA, 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. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(5):460-70.
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. 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).
28. 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).
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcala 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.
33. 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.
34. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605-12.
35. 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.
36. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England journal of medicine*. 2020;383(21):2041-52.
37. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghadasiahkali 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.
38. 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 of Systematic Reviews*. 2020(10).
39. 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 of Systematic Reviews*. 2021(1).
40. 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 of Systematic Reviews*. 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

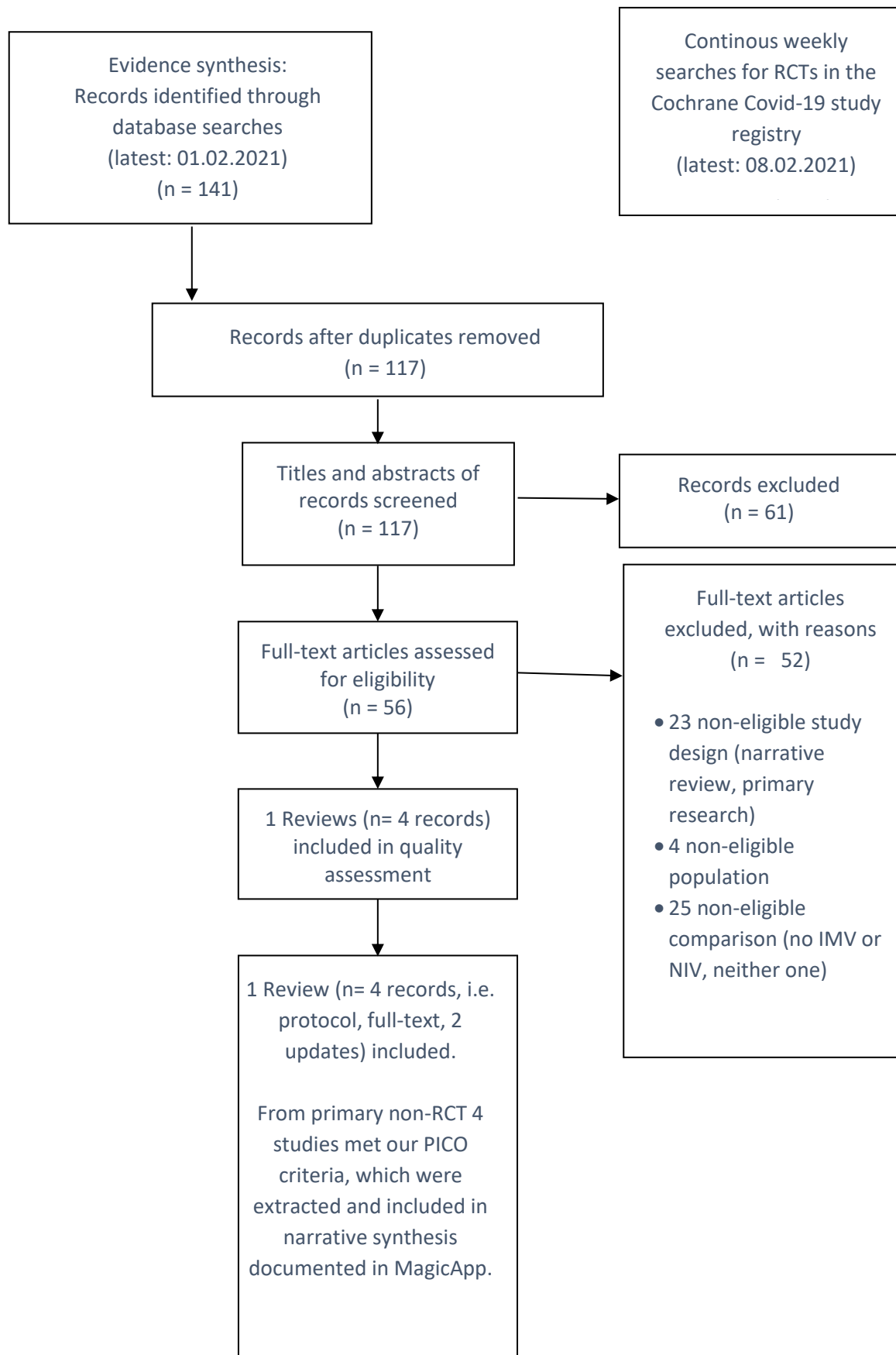
17) Cochrane COVID Review Bank

→ 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 Suchstrategien und Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen

### 9.2.1 Suchstrategie für randomisierte Studien

1) Cochrane COVID-19 Study Register, searched to February 08, 2021

Limits: "randomised" und "has results"

### 9.2.2 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 meproson\* 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 opredsone 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 orgadrone OR alin OR auxiloson 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

### 9.2.3 Suchstrategie zu Remdesivir

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

Suchstring: remdesivir\* OR GS5734 OR "GS 5734"



#### 9.2.4 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: (38)).

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 antiflu\* 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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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)

### 9.2.5 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 sklice\* OR stromectal\* OR ivomec\*

### 9.2.6 Suchstrategie zu SARS-CoV 2 spezifischen monoklonalen Antikörper (Bamlanivimab)

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“ (39).

Databases:

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

6) Epistemonikos

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

### 9.2.7 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“ (40).

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"

### 9.2.8 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

### 9.2.9 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 Refludan 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 Octaparin 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

### 9.2.10 Suchstrategie zu Azithromycin

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

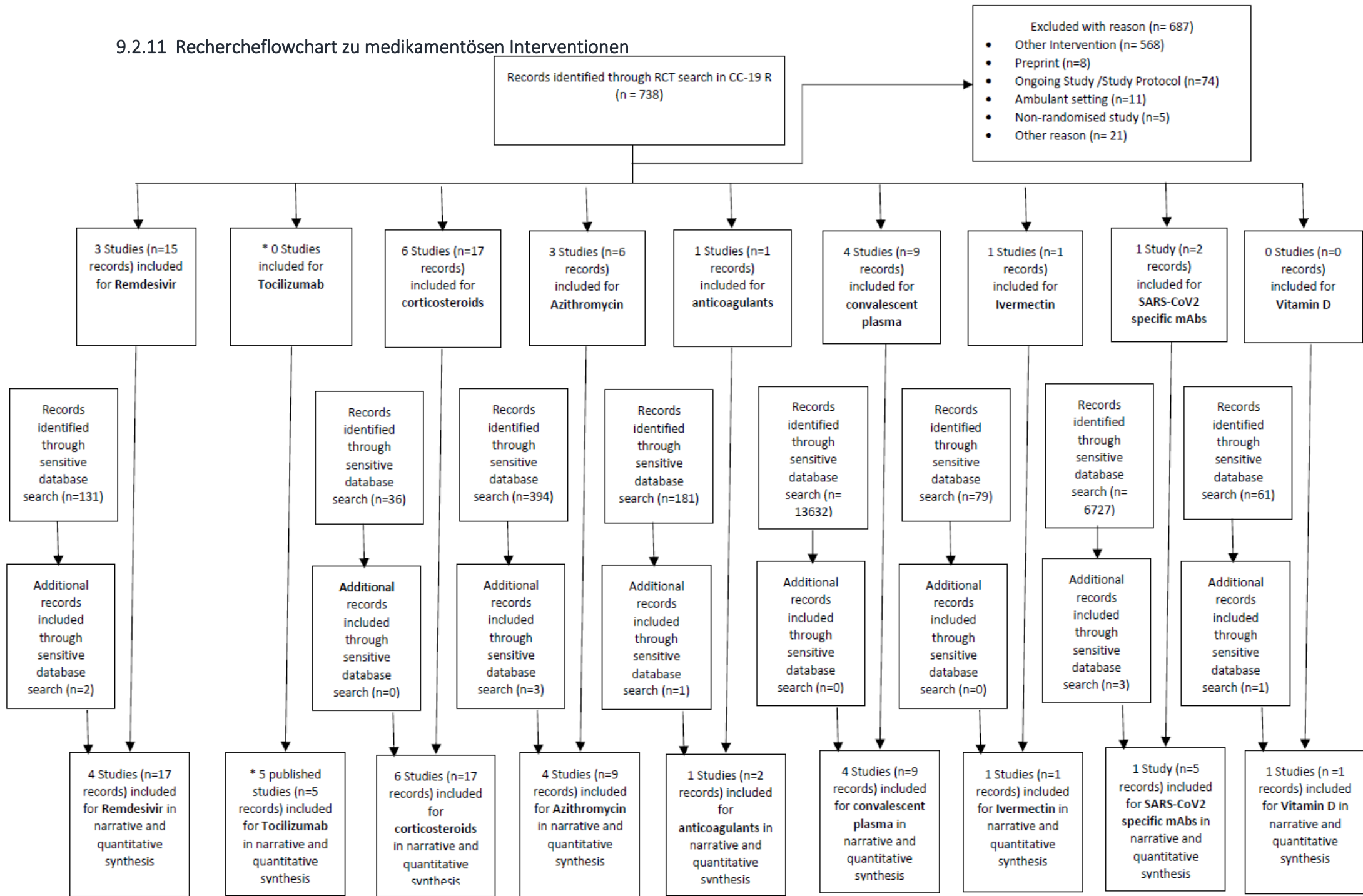
Suchstring: Antibio\* OR lactam\* OR monobactam\* OR penicillin\* OR Penizillin\* OR cephalospor\* OR macrolid\* OR tetrac\* OR Abramycin\* OR Abriacycline OR Achromycin OR Agromicina OR Ambramicina OR Ambramycin OR Amycin OR "Bio-tetra" OR Biocycline OR Cefracycline OR Centet OR Ciclibion OR Copharlan 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 Ampicil\* 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 Norobritin OR Nuvapen OR "Olin Kid" OR Omnipen OR Orbicilina OR "Pen Ampil" OR Penbri\* OR Penbrock OR Peniciline 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 Cephotoxim\* OR Claforan OR Omntax OR Taxim OR Clarithromycin\* OR Abbotic OR Abbott OR Adel OR Astromen OR Biaxin OR Bicolid 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 Azitrocine 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 Doxycen 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 Ceftaz 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 Lynamycin OR Oksitselanim OR Refobacin OR "Refobacin TM" OR Septigen OR Uromycine OR Tobra\* OR Epiobramycin 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 Lincomicin\* OR Epilincosmycin OR Lincocin



### 9.2.11 Rechercheflowchart zu medikamentösen Interventionen



\*The literature search (last search date January 22, 2021) and study selection process for Tocilizumab is based on a Cochrane review (resubmitted, after revision) by Ghosn et al. 2021 entitled Interleukin 6 blocking agents for treating COVID-19. A living systematic review. The reference will be completed as soon as the review is officially published. Beside the 5 published studies we have identified 3 preprints (3 records).

