

CEO

Living Guideline Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

Kooperation mit dem COVID-19 Evidenzökosystem **CEOsys** im Netzwerk Universitätsmedizin

Falk Fichtner

Interdisziplinäre Operative Intensivstation, ARDS/ECMO Zentrum, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Koordinationszentrum S3-Leitlinie "Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz"







- Mitglied DGAI, DIVI, Cochrane Collaboration
- Koordinator S3-Leitlinie "Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz"
- Institutionelle Förderung durch







Living Guideline Stationäre Therapie COVID-19: Vorgeschichten

Bundesweite Forschungsförderung



Erste Experten-Leitlinie S1

Medizinische Klinik Intensiymedizin und Notfallmedizin

Leitlinien und Empfehlungen

Med Klin Intensivmed Notfmed 2020 · 115:175–177 https://doi.org/10.1007/s00063-020-00674-3 Online publiziert: 12. März 2020 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

O674-3 Gernot Marx^{2,4,5} • Christian Karagiannidis^{1,2,5}

1 Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Berlin, Deutschland

² Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Berlin, Deutschland

³ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Berlin, Deutschland

⁴Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Nürnberg, Deutschland

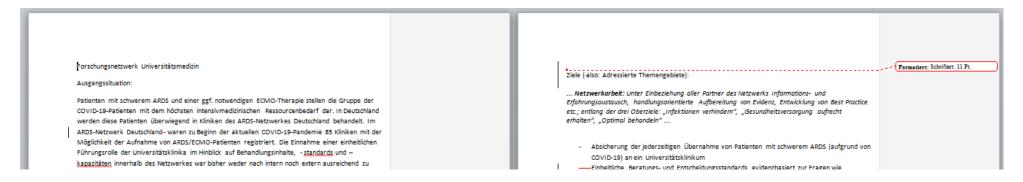
Stefan Kluge^{1,2,5,6} · Uwe Janssens^{1,2,5} · Tobias Welte^{3,5} · Steffen Weber-Carstens^{4,5} ·

ARDS Netzwerk Deutschland, Berlin, Deutschland

⁶ Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19

Living Guideline Stationäre Therapie COVID-19: Vorgeschichte Erste Projektskizze UK Leipzig 06.05.2020 für Netzwerk Universitätsmedizin



Projektidee/-inhalte:

Inhalt des Projektes ist die Erfassung und Vereinheitlichung evidenzbasierter Beratungs-, Transportund Übernahmekonzepte ("ARDS/ECMO-Hotlines") und die Erarbeitung evidenzbasierter Therapiekonzepte zum Einsatz extrakorporaler <u>Membranoxygenierung</u> für Patienten mit schwerem ARDS aufgrund von COVID-19 an den Universitätsklinika im ARDS-Netzwerk.



Netzwerk Universitätsmedizin: Aufforderung zum Vollantrag 09.06.2020

Themenbereich: Evidenzbasierte Information

Folgende Projektidee wurde zur Ausarbeitung eines Antrags ausgewählt:

Aufbau eines COVID-19 Evidenz-Oekosystems zur Verbesserung von Wissensmanagement und –translation (UK Freiburg)

Die Federführung zur Ausarbeitung des Antrags liegt beim einreichenden Universitätsklinikum Freiburg. Allerdings sollen die folgenden thematisch verwandten Projektideen in die Ausarbeitung eingebunden werden:

- Nationales Netzwerk Universitätsmedizin zur hygienischen Intervention bei SARS-CoV-2 & anderen Pandemien (FokUs), (UK Frankfurt)
- Nationales reaktionsschnelles Pandemienetzwerk standardisierte Interpretation klinischer Daten, Beratung, Schulungen (Charité)
- Identifikation, Evaluation und Implementierung differenzierter Beatmungsstrategien bei COVID-19-ARDS-Patienten (UK Göttingen)
- Evidenzbasierte Vernetzung der universitären ARDS ECMO Zentren (UK Leipzig)

Die Nationale Task Force verbindet hiermit das Ziel, ein nationales Evidenznetzwerk zu Covid-19 aufzubauen und bittet alle Beteiligten um die Ausarbeitung eines entsprechend ausgerichteten Antrags. Die Koordinierungsstelle wird sich mit dem UK Freiburg als federführendem Standort zur Abstimmung des weiteren Vorgehens in Verbindung setzen.



About us Our reviews About us Our reviews One of our reviews is among the top 10% most downloaded Cochrane Reviews in 2018/2019

UNIXLINIX Producepostagens SCASS RWTHAPACHER Acceptant SCASS and Acceptance SCASS and Acceptance Scass and Evaluation Research Systematic Reviews Chical field Massymmet Fram Contact Fram Contact O Market Scass O Marke

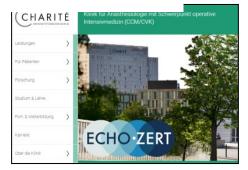




COVID-19 Evidenzökosystem CEOsys

EBM-Methodikzentren und Intensivmedizin-Zentren





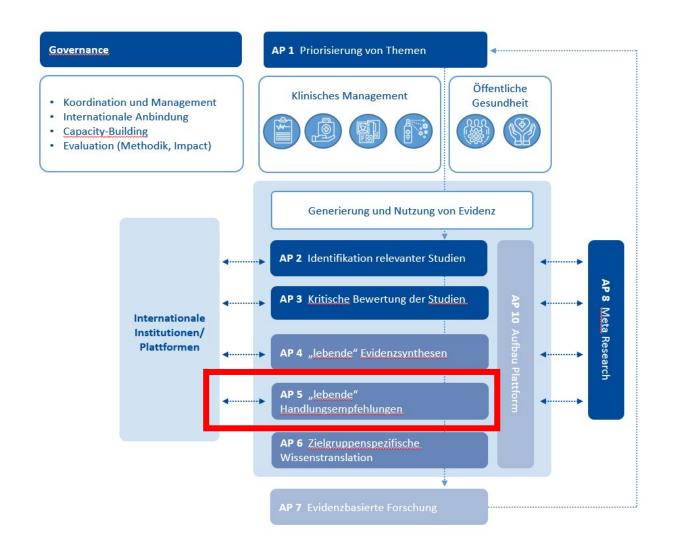




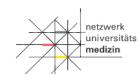


Living Guidelines im Zentrum eines Evidenz-Ökosystems

Planungsstand 30.07.2020

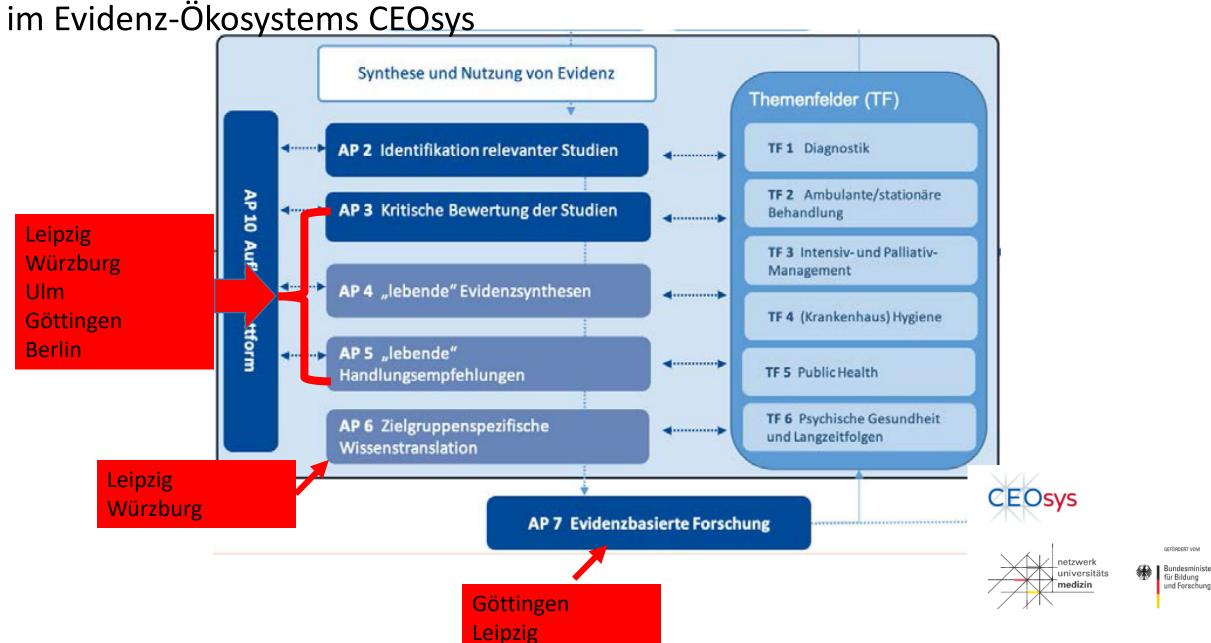








Einsatzbereiche klinischer Experten Intensivmedizin



COVID-19 Evidenz-Ökosystem AP 3/4: Studienbewertung und lebende Evidenzsynthesen





Köln: Nicole Skoetz



Leipzig: Falk Fichtner



Köln: Vanessa Piechotta



Aachen: Carina Benstöm



Würzburg: Stephanie Weibel



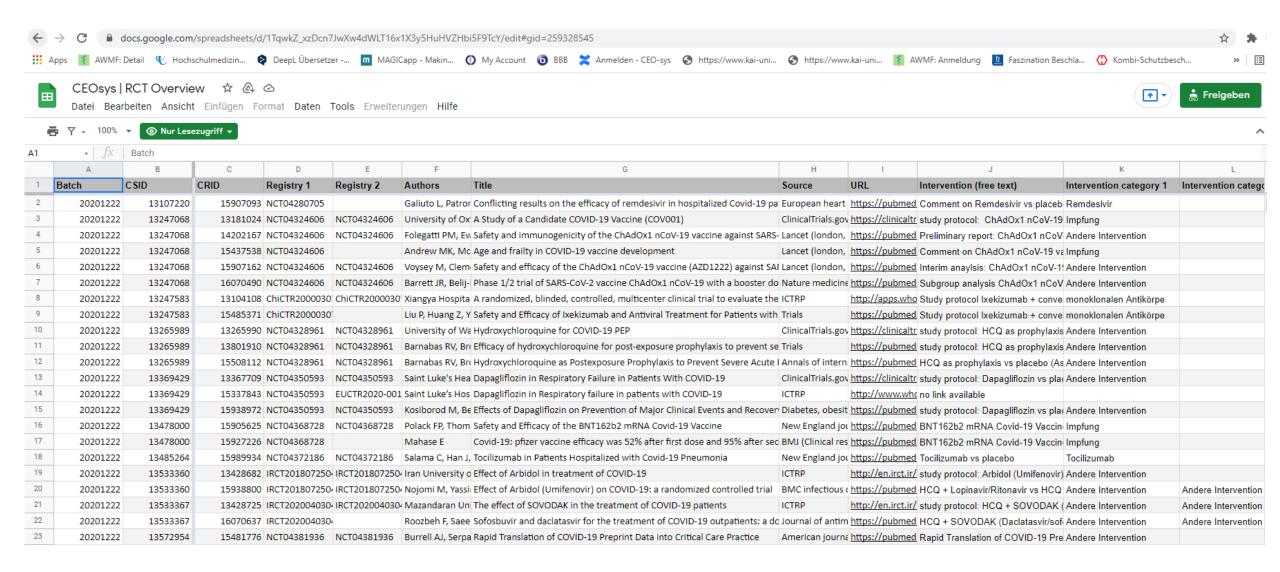
Berlin: Miriam Stegemann



München: Jacob Burns

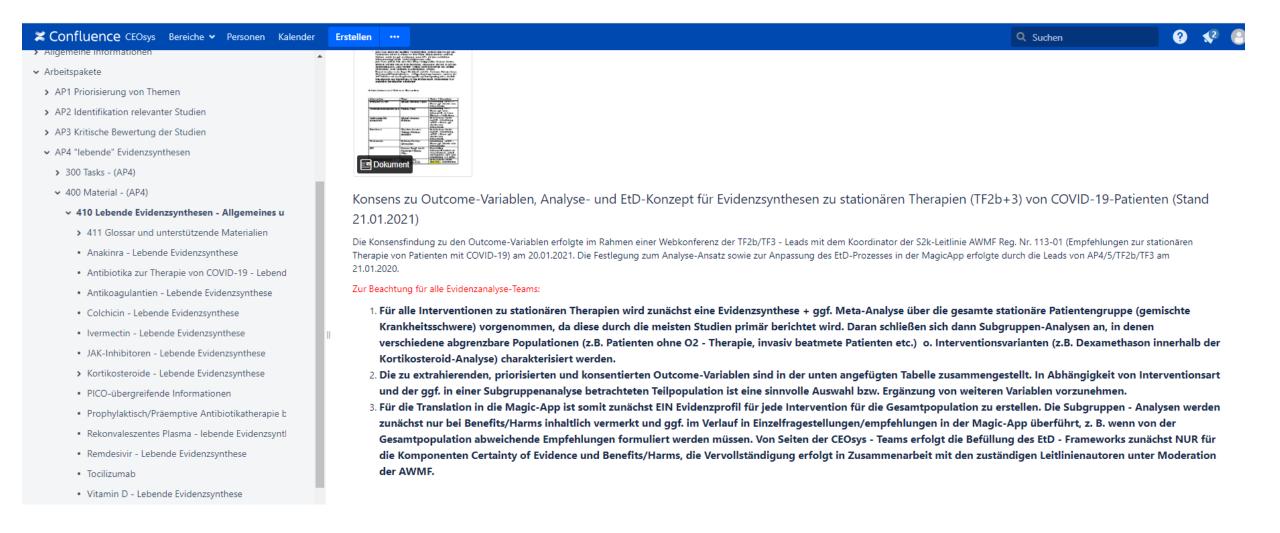


Kontinuierliche Studienerfassung auf RCT-Niveau COVID-19 Cochrane Study Registry – wöchentliche Abfrage



Start im Evidenzökosystem

PICO-spezifische Kleingruppenarbeit zur Evidenzanalyse in CEOsys



Start im Evidenzökosystem

PICO-spezifische Kleingruppenarbeit zur Evidenzanalyse in CEOsys

UNIKLINIK Producepromena SCAR (KWTH-A/CITES) Asserbeda Kessendh add Cohardon (Alanda Maranda M



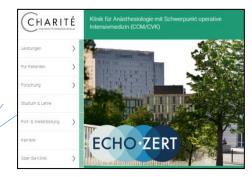


2.2 Autor*innen

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

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

Intervention	Autor*innenteam (jeweils Kliniker*innen und Methodiker*innen)
Beatmung	Falk Fichtner, Maria Popp, Julia Kristin Ströhlein, Nina Kreuzberger, Maria-Inti Metzendorf, Sven Laudi, Mirko Griesel
Kortikosteroide	Carina Wagner, Mirko Griesel, Falk Fichtner, Agata Mikolajewska, Maria-Inti Metzendorf, Karoline Kley, Nicole Skoetz
Remdesivir	Kelly Ansems, Carina Benstoem, Karolina Dahms, Felicitas Grundeis, Maria-Inti Metzendorf, Agata Mikolajewska, Miriam Stegemann, Volker Thieme, Falk Fichtner
Rekonvaleszentenplasma	Vanessa Piechotta, Claire Iannizzi, Marie Becker, Elena Dorando, Marco Kopp, Ina Monsef, Agata Mikolajewska, Oliver Peim, Andre Kramer, Nicole Skoetz
lvermectin	Stephanie Weibel, Maria Popp, Mirjam Stegemann, Agata Mikolajewska, Maria-Inti-Metzendorf, Peter Kranke
SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper (Bamlanivimab)	Nîna 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







Zusammenführung Leitlinie und Evidenz-Ökosystem: Gemeinsame Festlegung Core-Outcome-Set und Schweregrade

Liste der priorisierten und konsentierten Outcome-Variablen für das stationäre Setting:

- 1. 28-d Mortality (up to)
- 2. (Improvement of) clinical status, as assessed with need for respiratory support; incl. ventilator free days and need for intubation or IV (up to 28 days) (favorable outcomes for guideline); weaning/liberation from mechanical ventilation, increase WHO score: Need for IV i.e. WHO >=7; Need for non-IV, or high flow, i. e. WHO=6 clinical progression scale (add score on ordinal scale)
- 3. SAEs
- 4. AEs Adverse events (any grade, grade 1-2, grade 3-4, if reported) for subgroup moderate (WHO 4-5)
- 5. Need for dialysis (up to 28 days) for subgroup severe (WHO 6-9)
- 6. Neurological function/ functional independence
- 7. Duration of hospitalisation, time to discharge (for subgroup moderate (WHO 4-5)
- 8. Time to symptom resolution (no need for oxygen support; WHO Scale <=4)
- 9. viral clearance not viral load
- 10. PICO spezifisch weitere 1-2 Endpunkte z.B. Antikoagulantien: Major bleeding, thrombotic events

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \ge 150$ or $SpO_2/FiO_2 \ge 200$	7
	Mechanical ventilation pO_2/FIO_2 <150 (SpO ₂ /FiO ₂ <200) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation pO ₂ /FiO ₂ <150 and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

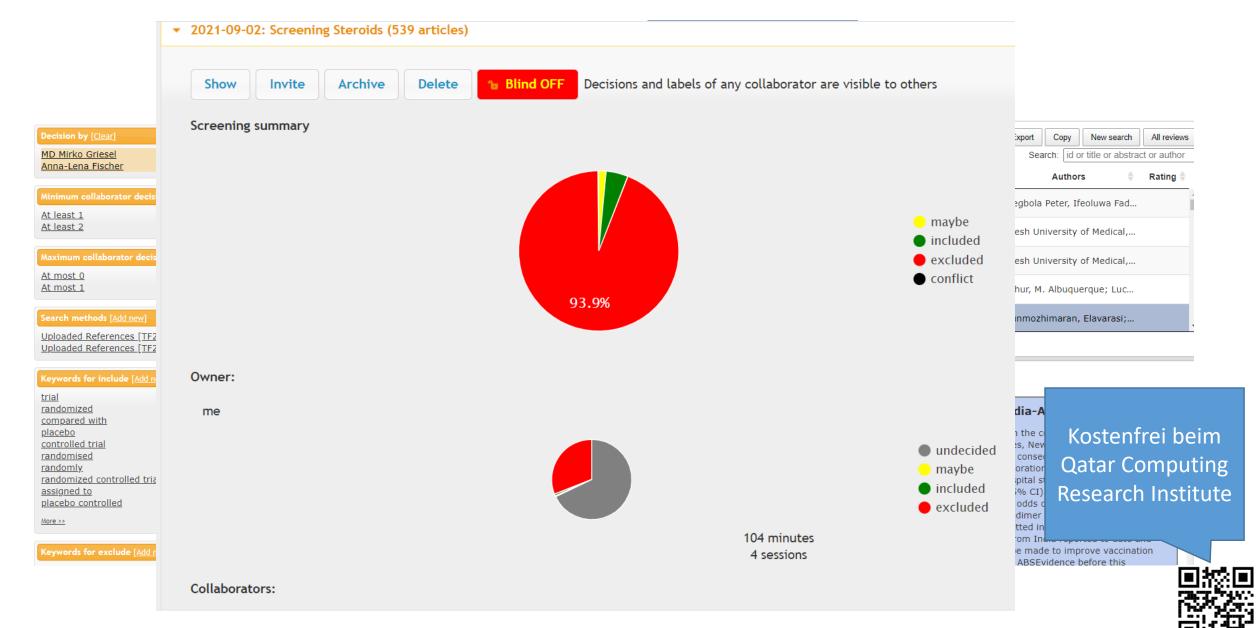
WHO clinical progression scale https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7

CEOsys-Arbeit für LL-Evidenzreport gleicht einem modernen Systematischen Review

Question	Clinically and scientifically relevant question	
PRISMA	Adherence to the PRISMA statements for design and for reporting	
Protocol	A registered and preferably published protocol including statistical analysis plan	PROSPERO-Protokoll
Systematic search	An updated systematic and reproducible search strategy	Suche Cochrane Düsseldorf
Inclusion-and exclusion criteria	Well-defined and strict inclusion- and exclusion criteria	Selektion nach Protokoll
Heterogeneity	Careful anticipation of clinical, statistical, methodological, and other sources of heterogeneity	
Risk of bias	Detailed assessment, reporting and accountment of risk of bias	
Risk of random errors	Assessment of the risk of random errors, e.g. by trial sequential analysis (TSA)	
Statistics	Use of adequate statistical methods, e.g. according to Cochrane Handbook	
Quality of evidence	Assessment of the overall quality of evidence, e.g. according to GRADE	
Conclusion	Appropriate and justified conclusions and inferences	ini 48a
Conflicts of interest	No relevant conflicts of interests to disclose	77 (1976) 77 (1976) 78 (1976) 78 (1976)



RAYYAN-Werkzeug für verblindete Selektion in duplicate



CEOsys-Arbeit für LL-Evidenzreport gleicht einem modernen Systematischen Review

Question	Clinically and scientifically relevant question	
PRISMA	Adherence to the PRISMA statements for design and for reporting	
Protocol	A registered and preferably published protocol including statistical analysis plan	PROSPERO-Protokoll
Systematic search	An updated systematic and reproducible search strategy	Suche: Cochrane Düsseldorf
Inclusion-and exclusion criteria	Well-defined and strict inclusion- and exclusion criteria	Selektion nach Protokoll: RAYYAN
Heterogeneity	Careful anticipation of clinical, statistical, methodological, and other sources of heterogeneity	
Risk of bias	Detailed assessment, reporting and accountment of risk of bias	Werkzeug: Risk of Bias 2
Risk of random errors	Assessment of the risk of random errors, e.g. by trial sequential analysis (TSA)	
Statistics	Use of adequate statistical methods, e.g. according to Cochrane Handbook	
Quality of evidence	Assessment of the overall quality of evidence, e.g. according to GRADE	
Conclusion	Appropriate and justified conclusions and inferences	FETCH STORE OF THE
Conflicts of interest	No relevant conflicts of interests to disclose	22.00 mm

RoB 2: Revised tool for Risk of Bias in randomized trials

RoB 2 assessment for individual randomized, parallel group trials

Analysis 1.1. Comparison 1: Systemic corticosteroids plus standard car versus standard care (plus/minus placebo), Outcome 1: All-cause mortal

Mit hinterlegten
Detailantworten
Zusammenführung
mit Meta-Analyse

		Corticosteroids plus st	andard care	Standar	d care		Risk Ratio	Risk Ratio	Risk of Bias
	Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	B C D E F
	Angus 2020 (1)	37	141	17	52	5.3%	0.80 [0.50 , 1.29]		• ? • • • ?
	Angus 2020 (2)	41	137	16	49	5.3%	0.92 [0.57 , 1.48]		\bullet ? \bullet \bullet ?
	Corral-Gudino 2021	7	35	5	29	1.2%	1.16 [0.41, 3.27]		? + + + ? ?
	Dequin 2020	11	76	20	73	2.9%	0.53 [0.27, 1.02]		\bullet \bullet \bullet \bullet ? ?
	Edalatifard 2020	2	34	12	28	0.7%	0.14 [0.03, 0.56]		? ? + + ? ?
	Horby 2021	482	2104	1110	4321	40.4%	0.89 [0.81, 0.98]	•	\bullet ? \bullet \bullet ?
	Jamaati 2021	16	25	15	25	6.2%	1.07 [0.69 , 1.65]	<u> </u>	? + + + ? ?
	Jeronimo 2020	79	209	80	207	15.9%	0.98 [0.77 , 1.25]	-	\bullet ? \bullet \bullet ?
	Tang 2021	0	43	1	43	0.1%	0.33 [0.01, 7.96]		\bullet \bullet \bullet \bullet \bullet
	Tomazini 2020	85	151	91	148	22.1%	0.92 [0.76, 1.11]	-	\bullet ? \bullet \bullet ?
	Total (95% CI)		2955		4975	100.0%	0.89 [0.80, 1.00]	•	
	Total events:	760		1367					
Ī	Heterogeneity: $Tau^2 = 0.0$	1; Chi² = 11.34, df = 9 (P =	= 0.25); I ² = 21%	,				0.1 0.2 0.5 1 2 5 10)
	Test for overall effect: Z =	: 1.91 (P = 0.06)					Favours corticosteroids p	olus standard care Favours standar	d care
	Test for subgroup differen	ces: Not applicable							

entsprechend

RoB 2

Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of the outcome?

Guidance (Internet access)

CLOSE

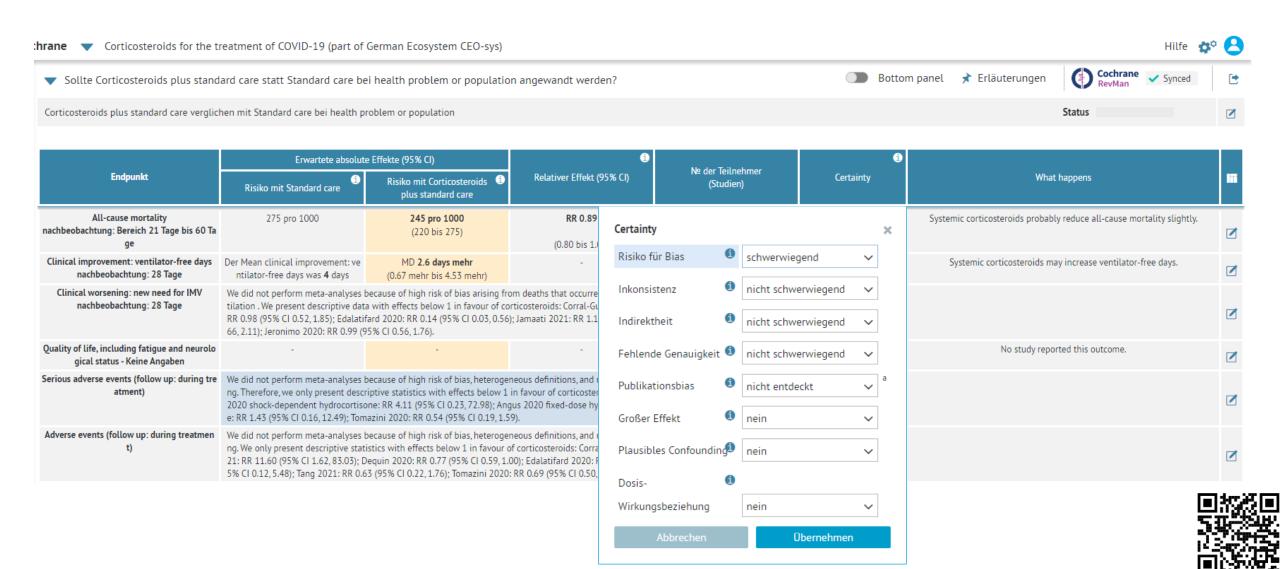
Save



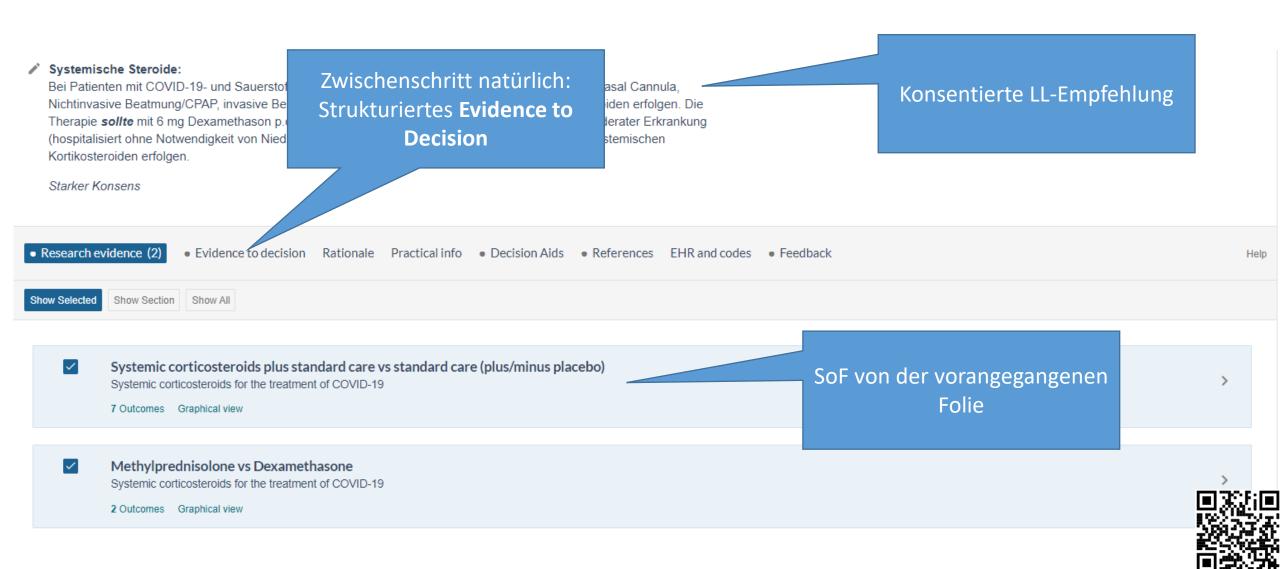
CEOsys-Arbeit für LL-Evidenzreport gleicht einem modernen Systematischen Review

Question	Clinically and scientifically relevant question	
PRISMA	Adherence to the PRISMA statements for design and for reporting	
Protocol	A registered and preferably published protocol including statistical analysis plan	PROSPERO-Protokoll
Systematic search	An updated systematic and reproducible search strategy	Suche: Cochrane Düsseldorf
Inclusion-and exclusion criteria	Well-defined and strict inclusion- and exclusion criteria	Selektion nach Protokoll: RAYYAN
Heterogeneity	Careful anticipation of clinical, statistical, methodological, and other sources of heterogeneity	
Risk of bias	Detailed assessment, reporting and accountment of risk of bias	Werkzeug: Risk of Bias 2
Risk of random errors	Assessment of the risk of random errors, e.g. by trial sequential analysis (TSA)	
Statistics	Use of adequate statistical methods, e.g. according to Cochrane Handbook	
Quality of evidence	Assessment of the overall quality of evidence, e.g. according to GRADE	GRADEpro / MAGICapp
Conclusion	Appropriate and justified conclusions and inferences	TELEVISION IN
Conflicts of interest	No relevant conflicts of interests to disclose	に 1000円 に 10

Summary of Findings mit integrierter GRADE-Ausfüllhilfe in GRADEpro-App oder MAGICapp

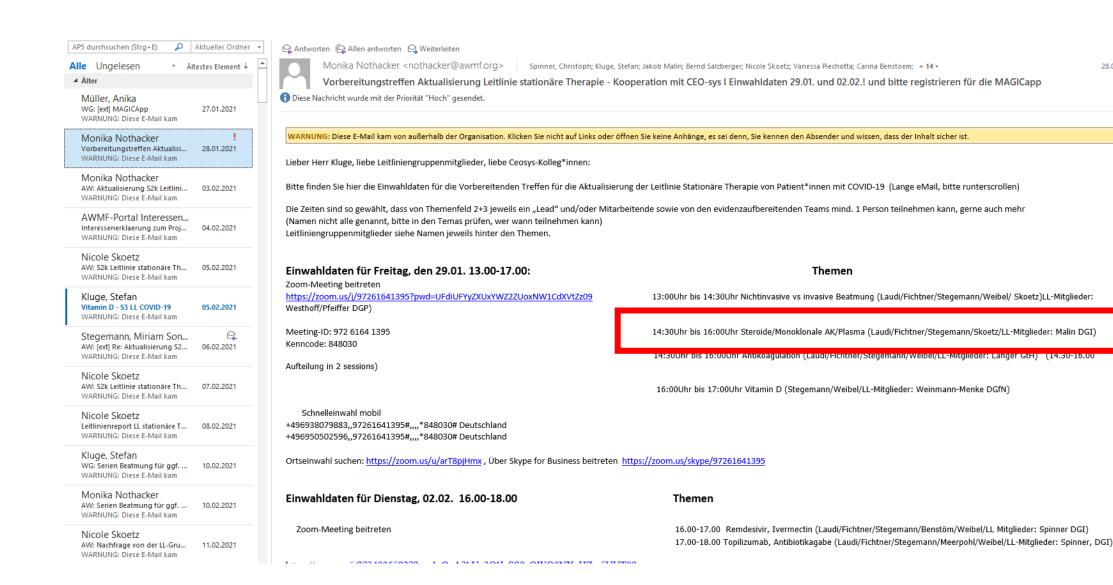


In MAGICapp kann Summary-of-Findings-Tabelle mit Empfehlung verlinkt werden.



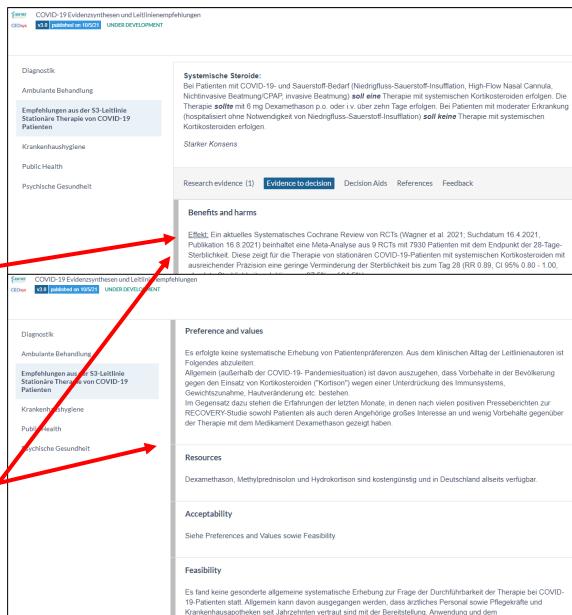
Zusammenführung: 1. Version S3-Leitlinie als Start Living Guideline

28.01

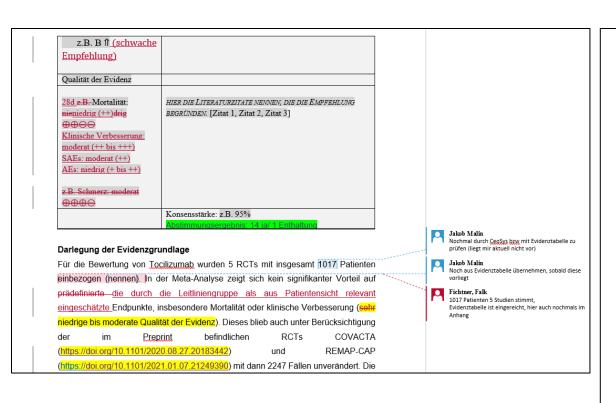


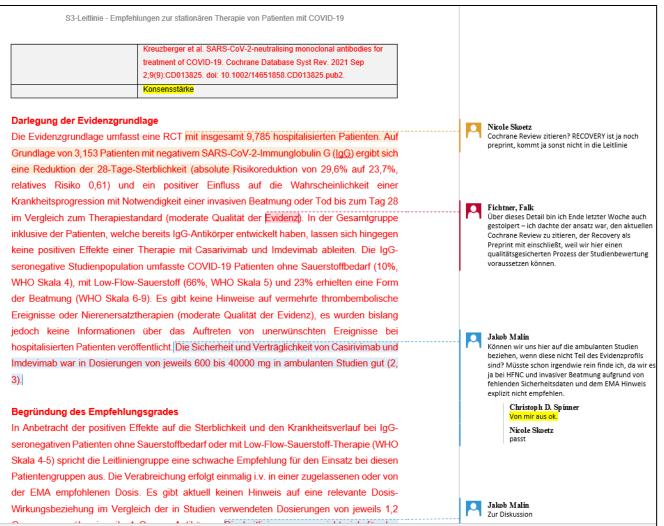
Zusammenführung: Kleingruppenarbeit mit Evidenzprofilen und MagicApp Evidence to Decision Framework

Serious adverse events	Relative risk: 0. (CI 95% 0.2 - 4.0 Basierend auf Date 537 bei Patiente	66) per 1000	38 per 1000	Niedr Due to serious ris to serious im	k of bias, Due			
Need for IMV at randomisation only HFNC and NIV	Relative risk: 0. (CI 95% 0.23 - 1. Basierend auf Date 448 bei Patiente Studien ³	88) per 1000 en von en 2 Difference:	175 per 1000 90 minder per 1000 4 minder - 233 more)	Sehr nie Due to serious ris to serious indirec serious impi	k of bias, Due tness, Due to	S3-Leitl gruppe	inien-	
28-day mortality	Relative risk: 0 (CI 95% 0.83 - 0. Basierend auf Date 7527 bei Patient Studien ¹	.97) per 1000 en von en 5 Difference:	247 per 1000 28 minder per 1000 7 minder - 8 minder)	Mode Due to serious				
Endpunkt Zeitrahmen	Results and measurement		e effect estimates Of Corticosteroids	Certainty of th (Quality of e	e Evid		ЭУЗ	
Tomazini 2020 (CODEX)	RCT	151/147	100% Invasive Beatmung	Dexamethason 20mg/d (5d), 10mg/d (5d)	Coali 19 Br	EO		CEOsy
Jeronimo 2020 (MetCovid)	RCT	209/207	Ca. 34% Invasive Beatmung, Ca. 48% Noninvasive/Oxygen	Methylprednisolon 0.5mg/kg 2xtgl, 5d	of Sc	Nicht		\$AWM
Angus 2020 (REMAP-CAP)	RCT	137/101	Ca. 35% NIV, Ca. 60% Invasive Beatmung	Hydroconicon 50mg 4xtgl, 7c	EU, NZ, AU, CAN, FR	Nicht verblindet		
Etaladifard (R)CT	(R)CT	34/34	Ca. 60% O2, Ca. 40% NIV	Methylprednisolon 250mg/d, 3d	<u>Tehran</u> University <u>of</u> Medical Science	Allocation Concealment unklar, Nicht verblindet		F
Horby 2020 (RECOVERY)	RCT	2104/4321	Ca. 60% O2 <u>only</u> , 15% Invasive Beatmung	Dexamethason 6mg/d, 10d	NIHR, Oxford University	Nicht verblindet		
Dequin 2020 (CAPECovid)	RCT	76/73	Ca. 80% Invasive Beatmung	Hydrocortison 200mg/d, 7d	French Ministry of Health	-		Ę
Studie	Design	Patientenzahl (Intervention/C ontrol)	Baseline	Intervention	Funding	Risk of Bias (Main finding)		,



Erfolgreiche Zusammenführung: Beispiele direkter Zusammenarbeit am Leitlinientext

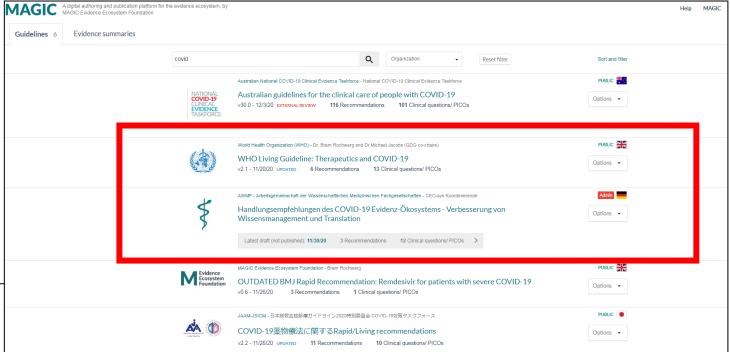


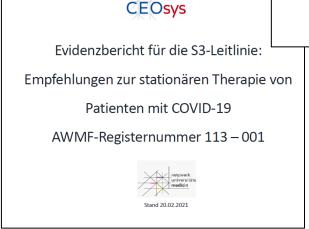


Erfolgreiche Zusammenführung:

1. Version S3-Leitlinie als Lebende Leitlinie Februar 2021







Verstetigung der Zusammenführung: S3-Leitlinie als Lebende Leitlinie – Einheitliche Methodische Ressourcen

Confluence CEOsys	Erst	tellen ···	Q Suchen ?					
> 410 Cebende Lydenzsynthesen - Angemeines und		Sammlung der Zugänge zur Infrastruk	tur					
Anakinra - Lebende Evidenzsynthese		Infrastruktur-Element	Link					
Antibiotika zur Therapie von COVID-19 - Lebend		Covid-NMA	https://covid-nma.com/living_data/index.php					
Antikoagulantien - Lebende Evidenzsynthese		Fortlaufende Liste von Kortikoid-RCTs, demnächst mit	https://docs.google.com/spreadsheets/d/1TqwkZ_xzDcn7JwXw4dWLT16x1X3y5HuHVZHbi5F9TcY/edit#gid=259328545					
 Colchicin - Lebende Evidenzsynthese Ivermectin - Lebende Evidenzsynthese 		grober Auflistung der berichteten Endpunkte (2+3 aus	https://docs.googie.com/spreadsneets/dy https:					
		Tabelle oben).						
JAK-Inhibitoren - Lebende Evidenzsynthese		Extraktion ist dort auch einzutragen, sobald wir uns im Team						
 Kortikosteroide - Lebende Evidenzsynthese 		geeinigt haben!						
Publikation Ärzteblatt		Extraktion	stationär und intensiv aktuell: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1GgCdp86HrnwLcw389bZbnzkFKhb49jG-6cGk2uqp8nU/edit#gid=1895609114					
PICO-übergreifende Informationen			Ambulantes Setting (TF2a): https://docs.google.com/spreadsheets/d/1yx3-UwbjpDz4mcvpPBN5Zqb_ts8sdxw-dCGk2ONp3KI/edit?usp=sharing					
Prophylaktisch/Präemptive Antibiotikatherapie b			Inhaled Steroids: https://docs.google.com/spreadsheets/d/12hxKkO1daBUCa_gpJIA8zzw0WtKNIEgHhUU0KJqeZQg/edit#gid=724227156					
Rekonvaleszentes Plasma - lebende Evidenzsyntl		Risk of Bias Bewertung	systemisch: https://docs.google.com/spreadsheets/d/13ijbFQ5pG7lf_c_L4VUDanZUEKQsRj12cH7ZN81vD6E/edit#gid=0					
Remdesivir - Lebende Evidenzsynthese				inhalativ: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1MEmfKF67iYuFzpxtTYxPXExAaxh0HRdF9uYuKydgpnU/edit#gid=0				
Tocilizumab				Studienplattform-Checkliste nach Park et al 2020: https://bit.ly/3mUUb8O				
 Vitamin D - Lebende Evidenzsynthese > 500 Meetings - (AP4) 								RevMan Web
• 600 Output - (AP4)		MagicApp-Teilprojekt	https://app.magicapp.org/#/guideline/4568					
> 900 Filesharing - (AP4)				Ab hier spezifisch <u>Systemische Steroide</u>				
> AP5 "lebende" Handlungsempfehlungen		Aufgabenliste Publikation systemic steroids	https://docs.google.com/spreadsheets/d/11gmXgGj-WRNDbStJPy0PWoOkn5yW722G5G3216sSiPE/edit#gid=0					
> AP6 Zielgruppenspezifische Wissenstranslation		Reviewer-Kommentare Systemic Steroids Juni 2021	https://docs.google.com/document/d/1ydRfXGYflu_hQ36a_lbGtZrpY7_4YCYbj_WE9xQnx_0/edit?usp=sharing					
> AP7 Evidenzbasierte Forschung		Cochrane	https://docs.google.com/document/d/TydxixOffid_nq566_bdt2fpf7_4fcfbj_wt5xQfix_0/edit:dsp=snamig					
> AP8 Meta-Research		Copy-Editing Kommentare systemische Steroide August	https://docs.google.com/document/d/1Rv8iW9TRIfbCbIJ-Df-PtGkFpv2oTl7k4dap3he5iUQ/edit#					
> AP9 Governance		2021 Cochrane						
> AP10 Digitale Plattform		Tracking-Liste Ongoings systemische Steroide	https://docs.google.com/spreadsheets/d/1NDZkWs0hHBrvWmm2qyKY3EURX6bfuWZkPMagrTzT5L4/edit#gid=0					
Besprechungsnotizen		Tracking-Liste Studien (new included) systemic steroids	https://docs.google.com/spreadsheets/d/1HuW3RjLSG8ZBt-3irVuFoqM-Rl6K5RGrEP_2w621Lkc/edit#gid=0					
> Themenfelder		Manuskript Cochrane Podcast	https://docs.google.com/document/d/1fStgj15kNweOOIKut-dZ1gnLQMnfmKoH2ABHa0i56qU/edit					
* M/-izbd- h-fzi								

Verstetigung der Zusammenführung:

S3-Leitlinie als Lebende Leitlinie - Angleichung der Priorisierung

materials continues it not a madisin of

Aufbau eines COVID-19 Evidenz-Ökosystems zur Ver

notzwerk universitäts medizin

CEOsys AP-1

Abfrage der PICO-Fragestellungen aus den Themenfeldern

₩VS-3.1

#	V5-3.1						
	Fragestellungen der Themenfelder zur Priorisierung in AP1 Bitte schicken an: martin.golinski@med.uni-goettingen.de; kern@if-freiburg.de						
	CEO-sys Themenfeld	TF2b + TF3					
	Kontaktpersonen (Name, Einrichtung, E-Mail, Tel.) TF-Lead	Klinisch: Miriam Stegemann, Lead TF2b Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Tel. 030 450 665037, miriam.stegemann@charite.de Dr. med. Falk Fichtner, Lead TF3 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Leipzig, Tel. 0341-97-10709, Falk.Fichtner@medizin.uni-leipzig.de Methodisch: Prof. Dr. med. Nicole Skoetz, Department I of Internal Medicine, Cochrane Cancer, University Hospital of Cologne, Tel. 0221 478-96651, nicole.skoetz@uk-koeln.de					
	Datum der Finreichung	10 03 2021					

Von den Mitgliedern des Themenfeldes benannte Fragestellungen

Fragestellung

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

Begründung für die gewählte Frage

Um Medizinern fächerübergreifende Handlungsanweisungen in Form einer Leitlinie an die Hand zu geben, werden die Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 regelmäßig aktualisiert. An der Erstellung Leitlinie sind 14 verschiedene medizinische Fachgesellschaften beteiligt. Aufgrund der Zusammenarbeit mit dem COVID-19-Evidenzökosystem-Projekt (CEOsys) konnten wichtige therapeutisch relevante Fragestellungen mit systematischen Evidenzsynthesen hinterlegt werden, was die Qualität der vorliegenden Leitlinie auf die Stufenklassifikation S3 erhöht.

Die Leitlinie beinhaltet bereits 9 Empfehlungen für die spezifische Therapie basierend auf einer

CEOsys AP-1

Abfrage der PICO-Fragestellungen aus den Themenfeldern VS-3 1

netzwerk-universitaetsmedizin.de

Aufbau eines COVID-19 Evidenz-Ökosystems zur Verbesserung von Wissensmanagement und -translation (CEO-sys)

Intervention	Status CEOsys	Kommentar
Kortikosteroide	CEOsys-SR in LL	
Remdesivir	CEOsys-SR in LL	
Rekonvaleszentenplasma	CEOsys-SR in LL	
Monoklonale Antikörper	CEOsys-SR in LL	Update der CEOsys-SR für die
Tocilizumab	CEOsys-SR in LL	nächste LL-Version notwendig
Azithromycin	CEOsys-SR in LL	nachste LL-version notwendig
Ivermectin	CEOsys-SR in LL	
Vitamin D	CEOsys-SR in LL	
Antikoagulation	CEOsys-SR in LL	
Anakinra	CEOsys-SR aktuell in	Bisher ohne CEOsys-SR in LL
	Bearbeitung	0000000
Colchicin	CEOsys-SR aktuell in	Soll in nächster LL-Version
	Bearbeitung	erstmalig erwähnt werden
Antibiotikatherapie	CEOsys-SR aktuell in	Bisher ohne CEOsys-SR in LL
	Bearbeitung	
Antimykotische Therapie	CEOsys-SR geplant	Bisher ohne CEOsys-SR in LL
Baricitinib (+ / - Remdesivir)	CEOsys-SR geplant	Bisher ohne CEOsys-SR in LL,
		CEOsys-SR geplant i R der
		Remdesivir-SR
Chloroguin/Hydroxychloroguin	Keine CEOsys-SR	Referenzen für LL:
	geplant	
		Singh B et al, Cochrane Database
		of Systematic Reviews 2021, Issue
		2. Art. No.: CD013587. DOI:
		10.1002/14651858.CD013587.pub2.
		-
		Lamontagne F et al, WHO, BMJ
		2021; 372:n526,
		doi.org/10.1136/bmj.n526
Lopinavir/Ritonavir	Keine CEOsys-SR	Referenzen für LL:
	geplant	
	• •	Siemieniuk R et al, WHO, BMJ
		2020: 370:m3379.
		doi.org/10.1136/bmj.m3379
Otilimab	Keine CEOsys-SR	zanag zan rasiangmasia
20000000000	geplant	
Interferon Rota 1 a/h	Koine CEOsys SD	

Verstetigung der Zusammenführung:

Angleichung der Priorisierung als Reaktion auf Dringlichkeit der Leitlinie für die Akutversorgung (Februar 2021)



AP-1

Priorisierung der PICO-Fragen aus den Themenfeldern des CEOsys

1. Klinische Fragestellungen

ID	Ranking (AP-1+Stakeholder)	Zuordnung		Тур	Suche
17	1	TF 2 PICO-8	SARS-CoV2-monoclonal antibodies for the treatment of adult patients with COVID-19		AP2 (IM)
16	2	TF 2 PICO-7	Anticoagulation in adult patients with COVID-19		AP2 (MIM)
15	3	TF 2 PICO-6	Convalescent plasma for the treatment of adult patients with COVID- 19		AP2 (IM)
13	4	TF 2 PICO-4	Tocilizumab for the treatment of adult patients with COVID-19		? (TF2 intern)
10	5	TF 2 PICO-1	Remdesivir for the treatment of adult patients with COVID-19		AP2 (MIM)
11	6	TF 2 PICO-2	Dexamethasone for the treatment of adult patients with COVID-19		AP2 (MIM)
1	7	TF 1 PICO-2	Welche etablierten und neuen Biomarker definieren den COVID-19 Verlauf und das long-term Outcome?	Prognose?	
28	8	TF 3 PICO-4	Nutzen und Schaden von Bauchlagerung vs. Rückenlagerung oder Seitenlagerung von COVID-19- Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz	Intervention, non-RCT	AP2 (KG)
31	9	TF 3 PICO-7 [PILOT]	Nutzen und Schaden von invasiver vs. nicht-invasiver maschineller Beatmung von COVID-19-Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz	Interventin o, non-RCTs	AP2 (MIM) nur Synthesen

Transition der einzelnen PICO-Projekte in Cochrane Living Reviews

CEOsys

AP-1

Priorisierung der PICO-Fragen aus den Themenfeldern des CEOsys

1. Klinische Fragestellungen

ID	Ranking (AP-1+Stakeholder)	Zuordnung		Тур	Suche
17	1	TF 2 PICO-8	SARS-CoV2-monoclonal antibodies for the treatment of adult patients with COVID-19		AP2 (IM)
16	2	TF 2 PICO-7	Anticoagulation in adult patients with COVID-19		AP2 (MIM)
15	3	TF 2 PICO-6	Convalescent plasma for the treatment of adult patients with COVID- 19		AP2 (IM)
13	4	TF 2 PICO-4	Tocilizumab for the treatment of adult patients with COVID-19		? (TF2 intern)
10	5	TF 2 PICO-1	Remdesivir for the treatment of adult patients with COVID-19		AP2 (MIM)
11	6	TF 2 PICO-2	Dexamethasone for the treatment of adult patients with COVID-19		AP2 (MIM)
1	7	TF 1 PICO-2	Welche etablierten und neuen Biomarker definieren den COVID-19 Verlauf und das long-term Outcome?	Prognose?	
28	8	TF 3 PICO-4	Nutzen und Schaden von Bauchlagerung vs. Rückenlagerung oder Seitenlagerung von COVID-19- Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz	Intervention, non-RCT	AP2 (KG)
31	9	TF 3 PICO-7 [PILOT]	Nutzen und Schaden von invasiver vs. nicht-invasiver maschineller Beatmung von COVID-19-Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz	Interventin g, non-RCTs	AP2 (MIM) nur Synthesen

Betreff: CEO-sys titles to become Cochrane Reviews - points from meeting 15/02/21

Hello all,

It was great to speak with you all earlier. We are excited by the work you have underway and slightly in awe of the volume of reviews in progress!

I've summarised points from our call below for your reference – please do feel free to respond with any amendments/comments.

I look forward to hearing from @Vanessa when you have more information on timelines (no need for anything detailed at this point). In the meantime, I can make contact with the CRGs listed under point 2, and feed back to you with their thoughts on overlap/'ownership' issues.

With all best wishes

Helen

Helen Wakeford

Executive Editor, Central Editorial Service Editorial and Methods Department | Central Executive Team

You can read about our work in response to COVID-19 here.



E hwakeford@cochrane.org S helenwakeford St Albans House, 57-59 Haymarket, London SW1Y 4QX, UK www.cochrane.org

Trusted evidence, Informed decisions, Better health,

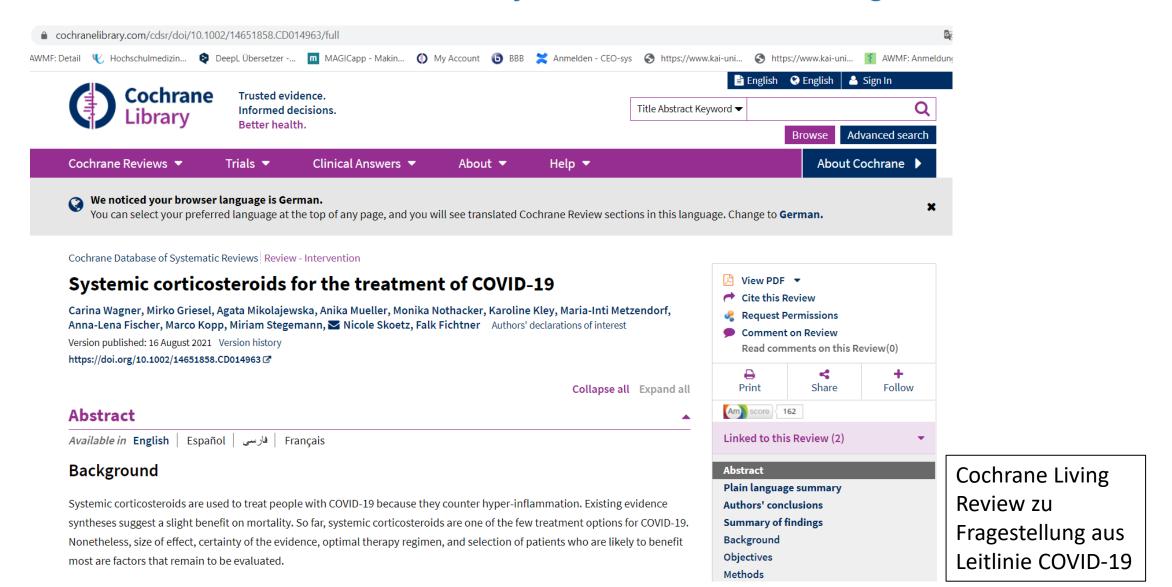
The Cochrane Collaboration. Registered in England as a company limited by guarantee No. 03044323 Charity Number 1045921. VAT registration number GB 718 2127 49. Registered office: St Albans House, 57-59 Haymarket, London SW1Y 4QX United Kingdom

Transition der einzelnen PICO-Projekte in Cochrane Living Reviews

- 1. The reviews that we would like publish on the Library and require no further discussions with other CRGs:
- Efficacy and safety of antibiotics for treatment of hospitalised COVID-19 patients
- Corticosteroids for the treatment of COVID-19
- Remdesivir for the treatment of COVID-19
- Effects of vitamin D supplementation on clinical outcomes of COVID-19 patients
- 2. Those reviews that we would be keen to publish but require discussions with other CRGs around overlap/'ownership' of reviews (HW to have initial discussions with CRG and get back to team):
- Consequences of the COVID-19 pandemic on the mental health and work ability of healthcare workers as well as risk and protective factors for mental health (discuss with CCMD)
- Palliative symptom management in Covid-19 patients: A systematic review (discuss with PaPaS)
- Prone positioning for intubated COVID-19 patients (discuss with Emergency and Critical Care)
- Benefits and harms of early spontaneous breathing vs. neuromuscular blockades in ARDS in the context of COVID-19 (discuss with Emergency and Critical Care)
- 3. Titles that we may want to revisit as they progress:
- Test accuracy of RT-PCR, antigen and antibody tests with regard to infectivity detection of over time SARS-CoV-2 infection
- 4. Titles that overlap with reviews underway/already published:
- Anakinra for the treatment of COVID-19 (covered by review of IL-1 agonists that is underway)
- Prophylactic- and therapeutic-dose anticoagulants for hospitalised COVID-19 patients (review of prophylactic anticoags already published and update underway)
- Non-cause-related testing of health care workers in acute care facilities (overlap with universal screening review already published)

Zusammenarbeit mit Cochrane Central Editorial Service Start: März 2021

Transition der einzelnen PICO-Projekte in Cochrane Living Reviews



Was bedeutet Living Review ?: Methodische Beschreibung der Cochrane Living Review Serie

Methods for future updates

Living systematic review considerations

Our Information Specialist (MIM) will provide us with new search records each week, which two review authors will screen, extract, evaluate, and integrate following the guidance for Cochrane living systematic reviews (Cochrane LSR). We will manually check platform trials that were previously identified and listed as 'studies awaiting classification' for additional treatment arms. We will wait until the accumulating evidence changes our conclusions of the implications of research and practice before republishing the review. We will consider one or more of the following components to inform this decision.

- Findings that change the estimated effect of one or more prioritised outcomes.
- Findings that change the credibility (e.g. GRADE rating) of the estimated effect of one or more prioritised outcomes.
- New settings, populations, interventions, comparisons, or outcomes studied.

In case of emerging policy relevance because of global controversies around the intervention, we will consider republishing an updated review even though our conclusions remain unchanged. We will review the review scope and methods approximately monthly, or more frequently if appropriate, in light of potential changes in COVID-19 research (e.g. when additional comparisons, interventions, subgroups or outcomes, or new review methods become available).



Vervielfachung:

Transition der einzelnen PICO-Projekte in Cochrane Living Reviews

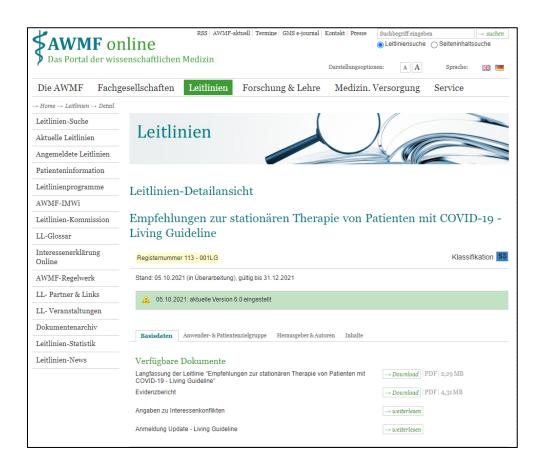
Laufende High-Quality Systematic Review / Meta-Analysen in CEOsys:

- Monoklonale Antikörper
- Corticosteroide systemisch (Leipzig)
- Remdesivir (Leipzig)
- Azithromycin (Würzburg)
- Ivermectin (Würzburg)
- JAK-Inhibitoren (Leipzig/Köln/Göttingen)
- Spontanatmung im ARDS (Leipzig/Göttingen)
- Antikoagulation (Würzburg)
- ..



Copyright © 2021 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd

Regelmäßige Aktualisierung der S3-Leitlinie



S3-Leitlinie - Empfehlungen zur st

S3-Leitlinie - Empfehlu

Patier

S3-Leitlinie - Empfehlungen

Stand 23.02.2021

publiziert bei: **\$AWMF** online

Stefan Kluge^{1,2,3,10}, Uwe Janssens Gereon Schälte4, Christoph D. S. Langer⁷, Martin Wepler⁴, Michael Hoffmann^{2,8}, Bernd W. Böttiger^{2,9}, Berlit13, Marcin Krawczyk14, Rein Christian Karagiannidis 1,2,3,10

Falk Fichtner, Sven Laudi, Miriam St Evidenzökosystem (CEOsys) Projek

Federführend:

¹Deutsche Gesellschaft für Internistische ²Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung ³Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Unter Mitwirkung von:

⁴Deutsche Gesellschaft für Anästhesiolo 5Deutsche Gesellschaft für Infektiologie ⁶Deutsche Gesellschaft für Hygiene und 7Gesellschaft für Thrombose und Hämo ⁸Deutsche Gesellschaft für Kinder- und ⁹Deutscher Rat für Wiederbelebung (Ger 10ARDS Netzwerk Deutschland ¹¹Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

12 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

13Deutsche Gesellschaft für Neurologie

¹⁴Deutsche Gesellschaft für Gastroente 15Patientenvertretung (individueller Betroffene

16AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg/AWMF Berlin

S3-Leitlinie - Empfehlunge Patiente

Stand 17.05.2021

publiziert bei: \$\frac{4WMF}{}\text{ online}

Stefan Kjuge, Uwe Janssens, Tobias Christoph D. Spinner, Jakob J. Malin, Michael Westhoff, Michael Pfeifer, Klau Julia Weinmann-Menke, Alexander K Nehls, Reiner Haase, Monika Nothacke

Falk Fichtner, Sven Laudi, Miriam Stegen Evidenzökosystem (CEOsys) Projektes^a.

Federführend:

Deutsche Gesellschaft für Internistische Inten Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Int Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und B Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrol Gesellschaft für Thrombose und Hämostasef Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugen Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DG Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DC Patientenvertretung (individueller Betroffener AWMF-Institut für Medizinisches Wissensma

publiziert bei: \$ AWMF online S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID 19, Version Oktober 2021

AWMF-Register-Nr. 113/001

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

Stefan Kluge, Uwe Janssens, Tobias Welte, Steffen Weber-Carstens, Gereon Schälte, Christoph D. Spinner, Jakob J. Malin, Petra Gastmeier, Florian Langer, Martin Wepler, Michael Westhoff, Michael Pfeifer, Klaus F. Rabe, Florian Hoffmann, Bernd W. Böttiger, Julia Weinmann-Menke, Alexander Kersten, Peter Berlit, Marcin Krawczyk, Wiebke Nehls, Reiner Haase, Oliver J. Müller, Monika Nothacker, Gernot Marx, Christian Karagiannidis

Falk Fichtner, Sven Laudi, Miriam Stegemann, Stephanie Weibel und Nicole Skoetz für das Team des COVID-19 Evidenzökosystem (CEOsys) Projektes (siehe auch Kapitel 14.1.3).

Federführend

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

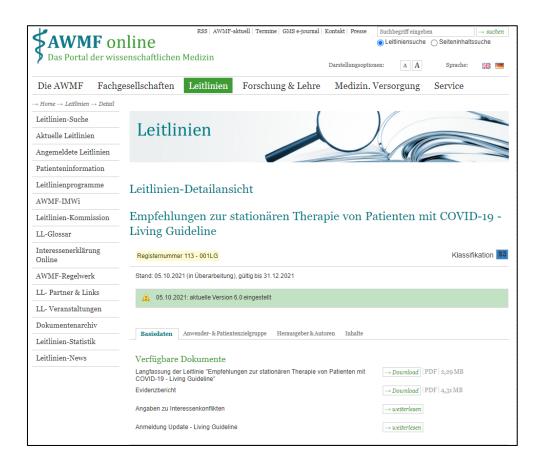
Patientenvertretung (individueller Betroffener)

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

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, skluge@uke.de

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, skluge@uke.de

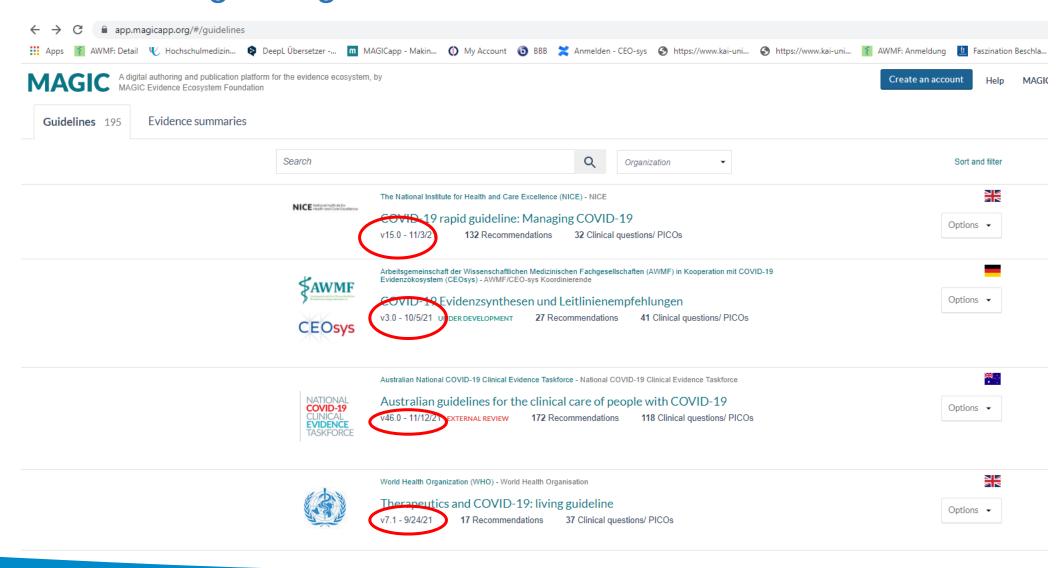
Verstetigung: Living Reviews werden Grundlage der Leitlinienempfehlungen



8.2.1.7. Ivermectin

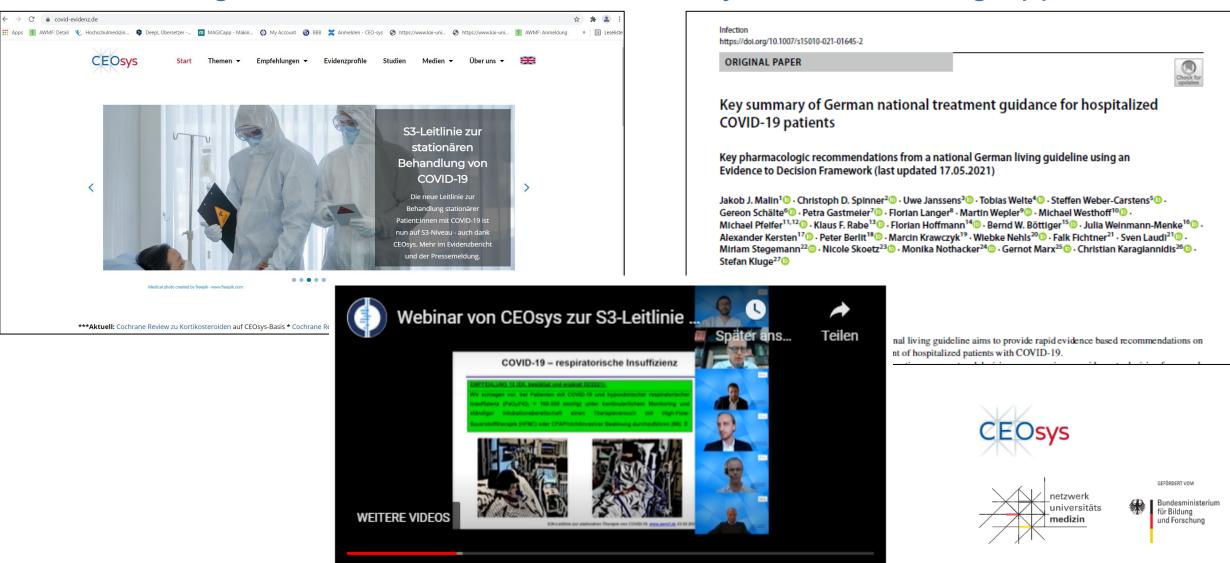
Empfehlung 27	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad:	Ivermectin soll bei hospitalisierten Patienten nicht zur
A∜∜	COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
Qualität der Evidenz:	<u>Literatur:</u>
Zeit bis zur Viruselimination: sehr	Ahmed S et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of
niedrig ⊕⊖ ⊖⊝	COVID-19 may reduce the duration of illness. International journal of
Dauer des	infectious diseases : IJID : official publication of the International Society
Krankenhausaufenthalts:	for Infectious Diseases. 2021;103:214-6. doi:10.1010/j.ijid 2020.11.191
sehr niedrig ⊕⊝ ⊝⊝	Popp M et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19.
	Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 7. Art. No.
	CD915017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2.
	Starker Konsens

Aktualisierung Living Guidelines International



Veröffentlichung:

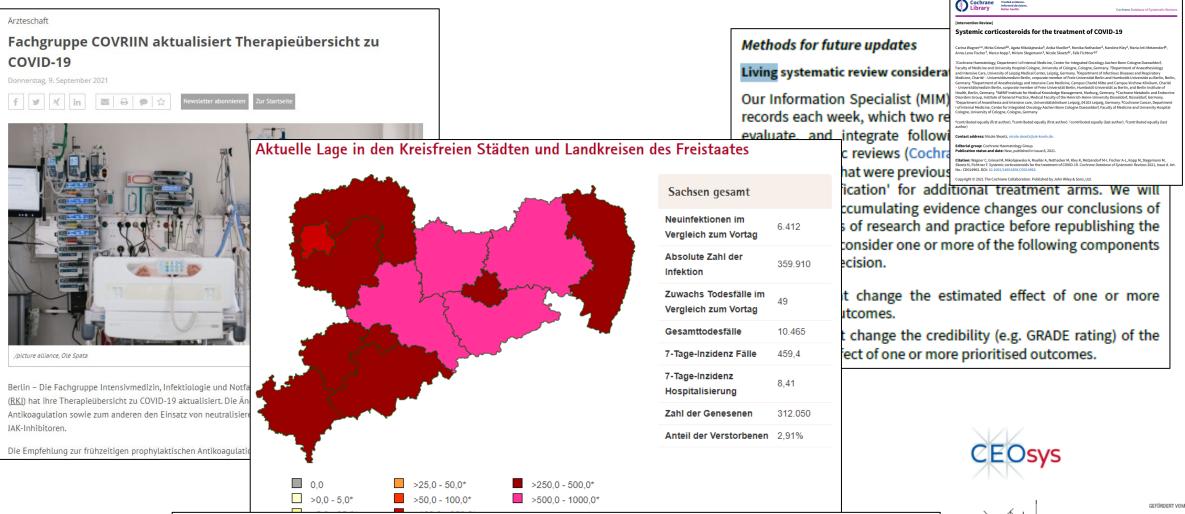
Verbreitung der Leitlinieninhalte über CEOsys und Leitliniengruppe



16:07 / 1:17:28

Problemstellungen/Diskussionspunkte:

Uneinheitliche Publikationsstrategie – Finanzierung der Updates – Anhaltend Pandemiebelastung der klinischen Zentren 4. Welle



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

