



## Positionspapier der ÖGP zur Behandlung von schweren SARS-CoV-2 Infektionen mit Antikörpern gegen den Interleukin-6 Rezeptor (Stand 11. Mai 2021)

Holger Flick, Katharina Cima, Eveline Kink, Michael Knappik, Gabor Kovacs, Bernd Lamprecht, Judith Löffler-Ragg, Michael Meilinger, Horst Olschewski, Christian Prior, Waltraud Riegler, Peter Schenk, Otmar Schindler, Romana Wass, Ernst Eber

### Einleitung

Hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit Coronavirus disease 2019 (COVID-19) haben eine hohe Letalitätsrate, benötigen meist eine konventionelle Sauerstoff-Therapie (O<sub>2</sub> über Nasenbrille oder Mund-Nasen-Maske) oder im Verlauf je nach Schweregrad und Vorerkrankungen eine intensivierete respiratorische Unterstützung in Form einer nasalen high-flow Sauerstoff-Therapie (high flow nasal cannula; HFNC), einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) über Mund-Nasen-Maske oder Helm, einer invasiven mechanischen Beatmung (iMV) oder in seltenen Fällen einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (vvECMO). Die Prognose von Patientinnen und Patienten, die eine intensivierete respiratorische Unterstützung benötigen, ist deutlich schlechter als die von solchen, die nur eine konventionelle Sauerstoff-Therapie oder gar keine respiratorische Therapie benötigen.

Die European Respiratory Society (ERS) hat kürzlich eine Evidenz-basierte "living guideline" zum Management hospitalisierter Erwachsener mit COVID-19 veröffentlicht<sup>1</sup>. Dabei wurden basierend auf einer PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcomes) Selektion systematische Reviews und Metaanalysen erstellt, diese dann nach der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Methodologie bewertet und daraus Empfehlungen zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung formuliert.

Positive Empfehlungen (im Sinne von Anwendung empfohlen) wurden für folgende medikamentöse Therapien ausgesprochen:

- Kortikosteroide für Patientinnen und Patienten, die eine Sauerstoff-Therapie oder intensivere respiratorische Unterstützung benötigen (Strength of Recommendation [SoR] STRONG, Quality of Evidence [QoE] MODERAT);
- Antikörper gegen Interleukin-6 Rezeptoren (aIL-6R) für Patientinnen und Patienten, die eine Sauerstoff-Therapie oder intensivere respiratorische Unterstützung benötigen (SoR CONDITIONAL, QoE LOW);
- Antikoagulation (Dosis und bevorzugte Form nicht spezifiziert) für alle hospitalisierten Patientinnen und Patienten (SoR STRONG, QoE VERY LOW).

In Anbetracht der bisherigen COVID-19 Therapiestandards stellt besonders die Empfehlung zur aIL-6 Therapie eine neue therapeutische Option dar, die jedoch laut ERS nur bedingt (conditional) empfohlen werden kann, und wofür die Evidenzqualität als nur gering (low) eingeschätzt wird. In der ERS Empfehlung wird die Indikation für eine aIL-6R Therapie sehr allgemein gehalten und mögliche Kontraindikationen und Warnhinweise werden nicht im Detail angesprochen. Aus diesem Grund wurde auf Initiative des ÖGP-Arbeitskreises „Pulmonale Infektionen und Tuberkulose“ am 10. Mai 2021 eine ÖGP-Web-Diskussion durchgeführt, an der als Gast auch Prof. Tobias Welte teilnahm. Das hier vorliegende Positionspapier stellt das Ergebnis der Diskussion dar, welche in der vorliegenden Form vom ÖGP-Präsidium bestätigt und freigegeben wurde.



### **Allgemeines zu Antikörpern gegen Interleukin-6 Rezeptoren**

IL-6 wird von einer Vielzahl von Zellen gebildet (B- und T-Zellen, Endothelzellen, Makrophagen, Fibroblasten) und hat Bedeutung für die Zelldifferenzierung, -aktivierung und -proliferation. Die Wirkung wird durch Bindung an den IL-6-Rezeptor und anschließende Signaltransduktion vermittelt. So ist zu erklären, dass aIL-6R entzündungshemmend und immunsuppressiv wirken. Bisher sind aIL-6R für die langfristige Behandlung (Basistherapie) der rheumatoiden Arthritis (RA), der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) und der Riesenzellarteriitis von den Zulassungsbehörden freigegeben. Bei der Verwendung von aIL-6R in der Basistherapie von rheumatologischen Patientinnen und Patienten sind bestimmte Kontraindikationen und Warnhinweise zu beachten (siehe im Anhang Tabelle A-1). Der geläufigste aIL-6R ist Tocilizumab (TCZ), weshalb im Weiteren hier nur auf TCZ eingegangen wird.

Bei vielen akuten und vor allem schweren Infektionen kommt es im Rahmen der inflammatorischen Immunreaktion des Körpers zu einer gesteigerten IL-6 Bildung. Bei schwerer COVID-19 Erkrankung spielen unerwünschte Immunreaktionen im Krankheitsverlauf eine tragende Rolle und aus diesem Grund wurden aIL-6R (vor allem TCZ) inzwischen in 9 prospektiven COVID-19 Studien untersucht, auf die sich die ERS in ihrer aktuellen Empfehlung im Wesentlichen bezieht (siehe unten).

### **Stellenwert von „conditional recommendations“ und Bedeutung von „low quality of evidence“ nach GRADE**

Die ERS empfiehlt TCZ aufgrund der geringen Evidenz (QoE low) nur bedingt (SoR conditional). Eine „SoR conditional“ ist entsprechend der GRADE Methodologie gleichbedeutend mit „weak recommendation“, es handelt sich somit um eine schwache Empfehlung <sup>2</sup>.

Auch bei einer schwachen Empfehlung gehen die Teilnehmenden der entsprechenden Leitliniengruppe (Panel) davon aus, dass die erwünschten Effekte einer Intervention (z.B. einer spezifischen Therapie) gegenüber den unerwünschten Effekten wahrscheinlich überwiegen. Jedoch ist sich die Leitliniengruppe diesbezüglich nicht sicher („not confident about these trade-offs“). Übliche Gründe für eine solche Unsicherheit sind ein nur geringer nachweisbarer Nutzen und Mangel an „high-quality“ Evidenz und an Daten zur präzisen Abschätzung von Nutzen und Risiken (auch mit Bezug auf spezifische Untergruppen) <sup>2</sup>.

Bei einer schwachen Empfehlung sollten sich die entscheidenden Personen darüber im Klaren sein, dass bei unterschiedlichen Patientinnen und Patienten differenzierte Optionen angemessen sind und in die Entscheidungsfindung alle Interessensgruppen („stakeholder“) inklusive die erkrankte Person eingebunden werden sollten. Die Entscheidung für oder gegen eine spezifische Intervention ist dann eine individuelle Entscheidung u.a. in Abhängigkeit von den persönlichen Werten des Patienten, den verfügbaren Ressourcen und Begleitumständen <sup>2</sup>.

Bezüglich der Evidenz-Angabe einer Empfehlung bedeutet „low QoE“, dass aufgrund der vorliegenden Daten das Vertrauen in den positiven Effekt begrenzt ist und dass der tatsächliche Effekt substantiell vom geschätzten Effekt abweichen kann. Diese Situation tritt häufig ein, wenn die vorliegenden Studien teilweise unplausible, inkonsistente oder widersprüchliche Ergebnisse zeigen.

### **Die ERS-Empfehlung für aIL-6R (QoE low; SoR conditional)**

Die ERS-Empfehlung (siehe im Anhang Tabellen A2 und A3) basiert auf den Ergebnissen einer Metaanalyse (siehe Tabelle 1) unter Berücksichtigung von 8 relevanten Studien <sup>3-10</sup>. In der am 01.05.2021 im Lancet veröffentlichten Metaanalyse der RECOVERY Collaborative Group wurden zusätzlich noch die Ergebnisse der COVID-India-Tocilizumab (COVINTOC) Studie hinzugefügt <sup>8,11</sup>. Im Wesentlichen sind sich die beiden Metaanalysen im Design wie auch in den Ergebnissen ähnlich.



Die Metaanalyse der ERS kommt zu folgender Einschätzung (Details siehe Tabelle 1 und im Anhang Tabellen A2 und A3):

Die erwünschten positiven Effekte einer aIL-6R Behandlung werden als moderat eingeschätzt. In der “pooled” Analyse kam eine Reduktion von Behandlungen auf Intensivstationen (ICU) und eine Reduktion der Notwendigkeit von mechanischer Beatmung (NIV und iMV), jedoch keine Reduktion der Letalität zur Darstellung. Die ERS verweist jedoch auf die zwei größten Studien (REMAP-CAP und RECOVERY), die eine Reduktion der ICU-Letalität beziehungsweise eine Reduktion der Letalität für COVID-19 Erkrankte nachweist, welche O<sub>2</sub> benötigen und ein deutlich erhöhtes CRP haben (in der RECOVERY Einschlusskriterium CRP  $\geq 75$ mg/L).

**Tabelle 1: Ergebnisse der ERS-Metaanalyse**<sup>1</sup>

<b>Keine allgemeine Reduktion der Letalität durch aIL-6R</b>	820/3309 (24,8%) mit aIL-6R vs. 893/3038 (29,4%) mit “usual care”; OR 0,90, 95% CI 0,73–1,12, von 8 Studien mit nur begrenzter Heterogenität $I^2=28\%$
<b>Reduktion der Häufigkeit mechanischer Beatmung um 25% durch aIL-6R</b>	280/2161 (13%) mit aIL-6R vs. 322/2038 (15,8%); OR 0,75, 95% CI 0,63–0,90, von 4 Studien
<b>Reduktion des kombinierten Endpunkts mechanische Beatmung oder Tod</b>	OR 0,74, 95% CI 0,72–0,88, von 6 Studien

#### **Anmerkungen zur aktuellen Studienlage hinsichtlich aIL-6R bei COVID-19**

Die ERS-Empfehlung basiert auf den oben bereits genannten 8 prospektiven und randomisierten Studien und der darauf aufbauenden Metaanalyse der ERS<sup>1,3-10</sup>. Im Design der Studien gab es erhebliche methodische Unterschiede, was die Aussagekraft der Metaanalyse einschränkt. Die hochwertigsten Studien waren Placebo-kontrolliert/doppel-blind. Diese 3 Studien haben aber relativ wenige Patienten eingeschlossen und zeigten keinen Trend zu einer Reduktion der Letalität. Einschränkend ist zu sagen, dass die Patienten teils erst spät im Krankheitsverlauf randomisiert wurden und nur in der EMPACTA Studie der Großteil der Patienten als Basistherapie Kortikosteroide erhielt<sup>3,6,9</sup>. Bei den 5 nicht Placebo-kontrollierten Studien erhielten die Erkrankten nur in der RECOVERY, der REMAP-CAP und der TOCIBRAS Studie zumindest überwiegend eine Basistherapie mit Kortikosteroiden<sup>7,8,10</sup>. Die genaue Dosis und Dauer der Kortikosteroid-Therapie wurde in den meisten der 8 Studien nicht genau angegeben oder analysiert. Auch dies erschwert die Abschätzung des tatsächlichen Nutzens einer additiven aIL-6R Behandlung. Der Evidenzgrad der RECOVERY und REMAP-CAP Studie wird zusätzlich eingeschränkt, da die Studienarme nicht verblindet waren und ungewollte Interaktionen mit anderen Therapien (Antiinfektiva, Kortikosteroide, Beatmungsregime), welche Einfluss auf die Mortalität haben könnten, durchaus möglich sind.

Da die RECOVERY und die REMAP-CAP Studienergebnisse für die ERS-Metaanalyse und -Empfehlungen ausschlaggebend waren, sollen diese beiden Studien hier etwas ausführlicher angesprochen werden. Beide Studien sind große fortlaufende multizentrische Plattform-Studien, die kontinuierlich COVID-19 Erkrankte über die beteiligten Studienzentren erfassen, für einen möglichen Studieneinschluss evaluieren und dann gegebenenfalls für eine Behandlungsgruppe (TCZ war nur eine von vielen anderen Behandlungsdomänen) randomisieren.

RECOVERY Studie<sup>8</sup>: In die Studie wurden 4116 hospitalisierte COVID-19 Erkrankte eingeschlossen, die eine Hypoxie (SO<sub>2</sub><92% bei Raumluft) und ein CRP von  $\geq 75$  mg/L aufwiesen.

Als Ausschluss-Kriterien für die TCZ-Gruppe galten eine bekannte TCZ-Unverträglichkeit, ein klarer Anhalt für eine aktive behandlungspflichtige bakterielle (inklusive TBC), fungale oder virale (außer COVID-19) Infektion oder wenn die behandelnden Ärztinnen und Ärzte der Meinung waren, dass TCZ für den rekrutierten Erkrankten aus welchen Gründen auch immer (wurde nicht genauer definiert)



kontraindiziert ist. Von initial 21550 rekrutierten Erkrankten wurden letztendlich 81% von der Randomisierung entweder wegen der genannten Ausschluss-Kriterien oder wegen fehlender klinischer Verschlechterung ausgeschlossen. Die genaue Zahl der Erkrankten, die wegen Kontraindikationen ausgeschlossen wurden, ist nicht veröffentlicht. Auch wurde nicht berichtet, welche Kontraindikationen in welcher Häufigkeit zum Ausschluss führten. Die TCZ-Ergebnisse der RECOVERY-Studie basieren somit auf einer stark vorselektionierten unverblindeten Gruppe von COVID-19 Erkrankten, was die Verallgemeinerung der Studienergebnisse für Therapieempfehlungen im klinischen Alltag einschränkt. Für diese Vermutung spricht auch der Altersmedian in der RECOVERY Studie. Dieser lag mit etwa 64 Jahren deutlich niedriger als der übliche Altersmedian von 73 Jahren bei hospitalisierten britischen COVID-19 Erkrankten<sup>12</sup>.

Die genaue Dosierung und Dauer der begleitenden Kortikosteroid Therapie wurde nicht veröffentlicht und auch nicht hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen der TCZ- und Kontrollgruppe ausgewertet, was für den angenommenen positiven TCZ Effekt relevant sein kann. Zusätzlich wurden alle Erkrankten (bis auf diejenigen, die bereits im Dexamethason-Arm der Studie registriert waren), die zwischen dem 23. April (Beginn der Studie) und dem 18. Juni 2020 randomisiert wurden, in die Gruppe der „nicht mit Kortikosteroiden Behandelten“ eingeordnet, da zuvor Informationen über Kortikosteroid-Behandlungen nicht systematisch registriert wurden. Um wie viele Erkrankte es sich dabei handelte, und welcher Anteil davon doch mit Kortikosteroiden behandelt wurde, ist nicht belegt.

Auch fällt diese Zeitspanne in die Periode der 1. COVID-19 Welle, in der das britische Gesundheitswesen überlastet war und die COVID-19 Letalitätssrate im Vergleich zu anderen europäischen Ländern dramatisch hoch war. Strukturelle und nicht nur medikamentöse Faktoren könnten demnach Einfluss auf die jetzt vorliegenden Letalitätsergebnisse gehabt haben.

Abschließend fällt bei den Ergebnissen der RECOVERY Studie auf, dass TCZ bei Frauen keinerlei Vorteil erbrachte (28 Tage Mortalität bei TCZ wie auch bei „usual care“ von 29%, RR 0,98, 95% CI 0,80–1,20) und somit ausschließlich bei Männern wirksam war (30% vs. 35%, RR 0,81, 95% CI 0,71–0,93). Dieser Unterschied lässt sich pathophysiologisch nicht erklären und wird von den Autoren in der Veröffentlichung nicht diskutiert. Obwohl es möglich ist, dass die geringere Fallzahl von Frauen im Vergleich zu Männern zu dem negativen Ergebnis bei Frauen beigetragen hat, fällt auf, dass keinerlei Trend für eine Wirksamkeit von TCZ erkennbar ist.

REMAP-CAP Studie<sup>7</sup>: In der Studie wurden auf ICU 865 COVID-19 Erkrankte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn einer Organ-unterstützenden Therapie eingeschlossen und wurden dann hauptsächlich für TCZ und deutlich weniger für Sarilumab (ebenfalls ein aIL-6R) randomisiert. Als Ausschluss-Kriterien für die aIL-6R Domäne galten eine bekannte Unverträglichkeit, Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase  $>5 \times \text{ULN}$ , Thrombozytopenie mit  $<50 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Schwangerschaft, vorbekannte medikamentöse oder nicht-medikamentöse chronische Immunsuppression oder (ähnlich wie bei RECOVERY) wenn die behandelnden Ärztinnen und Ärzte der Meinung waren, dass aIL-6R aus welchen Gründen auch immer (wurde nicht genauer definiert) nicht im Interesse des rekrutierten Erkrankten ist.

Von initial 2064 möglichen Erkrankten wurden letztendlich 62% von der Randomisierung wegen der genannten Ausschluss-Kriterien ausgeschlossen. Die aIL-6R Ergebnisse der REMAP-CAP-Studie basieren somit ebenfalls auf einer vorselektionierten Gruppe von COVID-19 Erkrankten.

Auch bei der REMAP-CAP Studie wurden ganz überwiegend britische COVID-19 Fälle eingeschlossen und die Rekrutierung begann ebenfalls Anfang März 2020 zu Beginn der 1. Welle. Somit hatten möglicherweise auch in der REMAP-CAP Studie strukturelle (kritische Überlastung des britischen Gesundheitswesens) und nicht nur medikamentöse Faktoren Einfluss auf die jetzt vorliegenden Studienergebnisse.





### Empfehlung der ÖGP zur Anwendung von aIL-6R bei COVID-19

Die ÖGP schließt sich der Einschätzung der ERS-Leitliniengruppe in der schwachen Empfehlung für aIL-6R an. Auch teilt sie die Ansicht, dass die aktuell zur Verfügung stehende Evidenz nur gering ist. Wünschenswert sind ausreichend große, prospektive und vor allem verblindete randomisierte Studien, in denen der Nutzen einer add-on aIL-6R Therapie in Ergänzung zu einer klar vordefinierten heute üblichen Basistherapie (Dexamethason plus angepasste Antikoagulation) evaluiert wird. Aktuell besteht für aIL-6R Therapien keine Zulassung für COVID-19 und auch keine "conditional marketing authorisation" der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA).

Dementsprechend empfiehlt die ÖGP, dass im klinischen Alltag bei hospitalisierten COVID-19 Erkrankten, die bestimmte Kriterien erfüllen, eine Therapie im Sinne eines Heilversuchs mit aIL-6R erwogen werden kann. Hierfür müssen Indikations- und Ausschluss-Kriterien geprüft und im Interesse der erkrankten Person sorgfältig abgewogen werden (Tabelle 2). Diese Kriterien sind jedoch nicht evaluiert und orientieren sich an den Einschluss- und Ausschluss-Kriterien der RECOVERY- und REMAP-CAP-Studie, an der ERS-Empfehlung und in Teilen auch an der Fachinformation für TCZ zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis.

**Tabelle 2: ÖGP-Empfehlung für Indikations- und Ausschluss-Kriterien bzgl. einer aIL-6R Therapie bei COVID-19**

	<b>Kriterien und Zusatzfaktoren</b>
<b>Indikationen für aIL-6R</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hospitalisierte COVID-19 Erkrankte mit therapeutischem O<sub>2</sub>-Bedarf, die sich trotz Kortikosteroid-Therapie respiratorisch verschlechtern.</li> <li>– Hospitalisierte COVID-19 Erkrankte mit therapeutischem O<sub>2</sub>-Bedarf, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit intensivere ventilatorische Unterstützung benötigen werden.</li> <li>– Hospitalisierte COVID-19 Erkrankte, bei denen innerhalb der letzten 24 Stunden eine HFNC-Therapie, NIV oder iMV begonnen werden musste.</li> </ul> <p><b>Zusatzfaktoren, die beachtet werden sollten:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es sollte eine überschießende inflammatorische Immunreaktion mit einem aktuellen CRP <math>\geq 75</math> mg/L vorliegen.</li> <li>2. Ein frühzeitiger Beginn der Therapie ist vorteilhaft: <math>\leq 7</math> Tage nach Symptombeginn und <math>&lt; 24</math> h nach Beginn einer HFNC-Therapie, NIV oder iMV.</li> <li>3. COVID-19 Erkrankte, welche für eine aIL-6R Therapie als geeignet erachtet werden, sollten in der Regel bereits vorher Kortikosteroide erhalten haben oder im Ausnahmefall aIL-6 zumindest gemeinsam mit Kortikosteroiden erhalten.</li> </ol>
<b>Wann sollte eine aIL-6R Therapie kritisch hinterfragt werden?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombozyten <math>&lt; 100 \times 10^3/L</math>.</li> <li>– AST <math>&gt; 3</math>-fach ULN.</li> <li>– Granulozyten <math>&lt; 1,0 \times 10^9/L</math>.</li> <li>– Personen mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen (z.B. Divertikulitis, intestinale Ulzerationen, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"><li>– Mehr als 24 Stunden nach Beginn der Organ-unterstützenden Therapie auf einer ICU.</li><li>– Frauen (hatten im Gegensatz zu Männern in der RECOVERY-Studie keinen Letalitäts-Vorteil durch aIL-6R).</li><li>– Personen <math>\geq 80</math> Jahre (hatten in der RECOVERY-Studie keinen Letalitäts-Vorteil durch aIL-6R).</li></ul>
<b>Wann ist eine aIL-6R Therapie kontraindiziert?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Vorbekannte Unverträglichkeit/Hypersensitivität.</li><li>– Es liegt Anhalt für eine aktive behandlungspflichtige bakterielle, fungale oder virale (außer COVID-19) Begleitinfektion vor, welche noch nicht ausreichend kontrolliert ist.</li><li>– AST <math>&gt; 5</math>-fach ULN.</li><li>– Thrombozyten <math>&lt; 50 \times 10^3/L</math>.</li><li>– Granulozyten <math>&lt; 0,5 \times 10^9/L</math>.</li><li>– Schwangerschaft.</li><li>– Bereits vor COVID-19 wurde eine regelmäßige aIL-6R Therapie durchgeführt.</li><li>– Bereits vor COVID-19 war die Patientin oder der Patient durch Immunsuppressiva oder eine schwere Grunderkrankung immungeschwächt.</li><li>– Patientin oder Patient ist mit der Therapie nicht einverstanden.</li><li>– Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sind der Meinung, dass eine aIL-6R Therapie nicht im Interesse (nicht zum Vorteil) der Patientin oder des Patienten ist.</li><li>– Der Tod der Patientin oder des Patienten scheint bereits unabwendbar.</li></ul>

Eine aIL-6R Therapie sollte unter anderem nicht bei einer aktiven behandlungspflichtigen bakteriellen Begleitinfektion zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 2). Bakterielle Begleitinfektionen werden im Rahmen schwerer COVID-19 Verläufe in 1,6-9,5% bei der stationären Aufnahme und im späteren Verlauf in 14,3-28,2% der Fälle beobachtet<sup>13-20</sup>. Ob eine behandlungspflichtige bakterielle Begleitinfektion vorliegt, kann bei COVID-19 nicht allein von Procalcitonin (PCT) cut-off Werten abgeleitet werden, da auch schwere SARS-CoV-2 Infektionen zu einer PCT Erhöhung führen können<sup>21-24</sup>. Deutlich erhöhte PCT-Werte sollten jedoch ernst genommen und müssen unter Berücksichtigung von klinischen, mikrobiologischen, radiologischen und anderen laborchemischen Befunden individuell bewertet werden<sup>16, 25, 26</sup>. Bei einem PCT  $< 0,1-0,25$  ng/mL scheint jedoch auch bei COVID-19 eine relevante bakterielle Begleitinfektion unwahrscheinlich<sup>23, 27, 28</sup>.

## Literaturverzeichnis

- (1) Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, Antoniou KM, Ulrik CS, Parks H, Wang C, Vandendriessche T, Qu J, Stolz D, Brightling C, Welte T, Aliberti S, Simonds AK, Tonia T, Roche N. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021 Apr 15;57(4):2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021. PMID: 33692120; PMCID: PMC7947358
- (2) <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.kyzdbc60wmca>, abgerufen am 11.05.2021
- (3) Rosas JO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerdá DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631066; PMCID: PMC7953459



- (4) Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. PMID: 33080005; PMCID: PMC7577199;
- (5) Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):144. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198
- (6) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schragger H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Yinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085857; PMCID: PMC7646626
- (7) REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Fitzgerald M, Goossens H, Haniffa R, Higgins AM, Hills TE, Horvat CM, Lamontagne F, Lawler PR, Leavis HL, Linstrum KM, Litton E, Lorenzi E, Marshall JC, Mayr FB, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Montgomery SK, Morpeth SC, Murthy S, Orr K, Parke RL, Parker JC, Patanwala AE, Pettilä V, Rademaker E, Santos MS, Saunders CT, Seymour CW, Shankar-Hari M, Sligl WI, Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Webb SA, Derde LPG. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461;
- (8) RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355;
- (9) Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebeb-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101;
- (10) Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, Machado FR, Lopes RD, Berwanger O, Azevedo LCP, Avezum Á, Lisboa TC, Rojas SSO, Coelho JC, Leite RT, Carvalho JC, Andrade LEC, Sandes AF, Pintão MCT, Castro CG Jr, Santos SV, de Almeida TML, Costa AN, Gebara OCE, de Freitas FGR, Pacheco ES, Machado DJB, Martin J, Conceição FG, Siqueira SRR, Damiani LP, Ishihara LM, Schneider D, de Souza D, Cavalcanti AB, Scheinberg P; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021 Jan 20;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84. PMID: 33472855; PMCID: PMC7815251
- (11) Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, Govil D, Deswal V, Chaudhry D, Singh PK, Gupta A, Agarwal V, Kumar S, Sangle SA, Chawla R, Narreddy S, Pandit R, Mishra V, Goel M, Ramanan AV. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 May;9(5):511-521. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676589; PMCID: PMC8078880
- (12) Docherty AB et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036
- (13) Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, Peng Z, Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32311650; PMCID: PMC7194884
- (14) Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603803; PMCID: PMC7320692
- (15) Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, Treiber M, Lahmer T, Heim M, Dommasch M, Waschulzik B, Zink A, Querbach C, Busch DH, Schmid RM, Schneider G, Spinner CD. Rates of bacterial co-infections



- and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr;40(4):859-869. doi: 10.1007/s10096-020-04063-8. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140176; PMCID: PMC7605734
- (16) Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, Schouten JA, van de Garde EMW, Verheij TJ, van der Eerden MM, Prins JM, Wiersinga WJ. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):61-66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.041. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33010444; PMCID: PMC7527308
- (17) Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, Kerckhoffs APM, van de Maat JS, Hoogerwerf JJ, Ten Oever J. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Feb;53(2):102-110. doi: 10.1080/23744235.2020.1839672. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33103530
- (18) Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711058; PMCID: PMC7832079
- (19) Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, Crea F, De Maria A, Dentone C, Di Biagio A, Icardi G, Magnasco L, Marchese A, Mikulska M, Orsi A, Patroniti N, Robba C, Signori A, Taramasso L, Vena A, Pelosi P, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13319. doi: 10.1111/eci.13319. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32535894; PMCID: PMC7323143
- (20) Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, Plantefève G. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*. 2020 Sep 7;10(1):119. doi: 10.1186/s13613-020-00736-x. PMID: 32894364; PMCID: PMC7475952
- (21) Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175. PMID: 32615866; PMCID: PMC7336828
- (22) He S, Liu W, Jiang M, Huang P, Xiang Z, Deng D, Chen P, Xie L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *PLoS One*. 2021 Apr 5;16(4):e0249668. doi: 10.1371/journal.pone.0249668. PMID: 33819304; PMCID: PMC8021165
- (23) Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, Konopnicki D, Dechamps P, Claus M, Roman A, Cotton F, Dauby N. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Ir J Med Sci*. 2021 Jan 16:1-4. doi: 10.1007/s11845-020-02485-z. Epub ahead of print. PMID: 33453014; PMCID: PMC7811155
- (24) Rui Hu, Chaofei Han, Shiyao Pei, Mingzhu Yin, Xiang Chen. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 56, Issue 2, 2020, ISSN 0924-8579, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>
- (25) Fabre V, Karaba S, Amoah J, Robinson M, Jones G, Dzintars K, Katz M, Landrum BM, Qasba S, Gupta P, Klein E, Cosgrove SE. The Role of Procalcitonin in Antibiotic Decision-Making in Covid-19 Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Apr 19:1-24. doi: 10.1017/ice.2021.175. Epub ahead of print. PMID: 33866995
- (26) Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhel FZ, Yasmine Rahali S, Djidjeli A, Lamara Mahammed L, Merah F, Belaid B, Berkani L, Lazli NZ, Kheddouci L, Kadi A, Ouali M, Khellafi R, Mekideche D, Kheliouen A, Hamidi RM, Ayoub S, Raaf NB, Derrar F, Gharnaout M, Allam I, Djidjik R. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*. 2021 May;141:155428. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33550165; PMCID: PMC7834734
- (27) Dolci, Alberto, Robbiano, Cristina, Aloisio, Elena, Chibireva, Mariia, Serafini, Ludovica, Falvella, Felicia Stefania, Pasqualetti, Sara and Panteghini, Mauro. "Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 59, no. 2, 2021, pp. 433-440. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1361>
- (28) Peters, C., Williams, K., Un, E. A., Little, L., Saad, A., Lendrum, K., Pegden, A. (2021). Use of procalcitonin for antibiotic stewardship in patients with COVID-19: A quality improvement project in a district general hospital. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 21(1), E71-E76. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0614>





## Anhang

**Tabelle A1: Warnhinweise und Kontraindikationen für die Anwendung von TCZ zur Behandlung von Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis [in Anlehnung an die Fachinformation für RoActemra, Stand April 2020]:**

Situation	Empfehlung/Information
TCZ-Überempfindlichkeit	TCZ kontraindiziert
Aktive, schwere Infektionen	TCZ kontraindiziert
Aktive Tuberkulose (unbehandelt)	TCZ kontraindiziert
Latente Tuberkulose	Vor TCZ Behandlung der latenten Tuberkulose einleiten.
Chronische Virus-Hepatitis	Personen, die positiv auf virale Hepatitis getestet wurden, wurden von den klinischen Prüfungen mit TCZ ausgeschlossen.
Personen mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen (z.B. Divertikulitis, intestinale Ulzerationen, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen	Die Behandelnden sollten bei der Erwägung einer Anwendung von TCZ Vorsicht walten lassen.
Leberenzymabweichungen	> 3 bis 5 x ULN: Behandlung nicht beginnen oder unterbrechen
Granulozytopenie	< 2,0 x 10 <sup>9</sup> /L: Behandlung nicht beginnen; < 0,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /L: Behandlung unterbrechen
Thrombopenie	< 50-100 x 10 <sup>3</sup> /μl: Behandlung nicht beginnen oder unterbrechen
Mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung	TCZ wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Bei diesen Patienten muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.
Leberfunktionsstörungen	TCZ wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.
Frauen im gebärfähigen Alter	Diese müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden.
Schwangerschaft	TCZ sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.



**Tabelle A2: ERS-Empfehlungen bzgl. aIL-6R bei COVID-19 (inkl. Begründung, Überlegungen bzgl. der Implementierung, Nebenwirkungen, Warnhinweisen und Forschungsschwerpunkten) <sup>1</sup>**

<b>Empfehlungsgrad</b>	Schwache Empfehlung
<b>Qualität der Evidenz</b>	Schwache Evidenz
<b>Empfehlungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Leitliniengruppe schlägt vor, hospitalisierten COVID-19 Erkrankten mit therapeutischem O<sub>2</sub>-Bedarf oder mit Notwendigkeit von HFNC, NIV oder iMV eine aIL-6R Therapie anzubieten.</li> <li>• Die Leitliniengruppe empfiehlt zusätzlich, COVID-19 Erkrankten ohne Bedarf für O<sub>2</sub>-Substitution KEINE aIL-6R Therapie anzubieten.</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– COVID-19 Erkrankte, welche als geeignet für eine aIL-6R Therapie erachtet werden, sollten bereits vorher Kortikosteroide erhalten haben oder aIL-6R zumindest gemeinsam mit Kortikosteroiden erhalten (Ausnahme: Kontraindikation für Kortikosteroide).</li> <li>– Einen Nutzen von aIL-6R haben sehr wahrscheinlich vor allem COVID-19 Erkrankte, welche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aIL-6R spätestens in den ersten 24 Stunden nach Beginn einer HFNC, NIV oder iMV erhalten,</li> <li>• einen therapeutischem O<sub>2</sub>-Bedarf haben <u>UND</u> sich trotz Kortikosteroid-Therapie respiratorisch verschlechtern</li> <li>• einen therapeutischem O<sub>2</sub>-Bedarf haben <u>UND</u> bei denen davon ausgegangen wird, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit intensivere ventilatorische Unterstützung benötigen werden („high risk of future requirement for ventilatory support“).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Begründung</b>	<p>Eine Therapie mit aIL-6R reduziert bei hospitalisierten COVID-19 Erkrankten das Letalitätsrisiko und das kombinierte Risiko für mechanische Ventilation beziehungsweise Tod.</p> <p>Es gibt bisher keine wesentlichen Sicherheitsbedenken bezüglich einer aIL-6R Therapie bei COVID-19.</p> <p>Die Leitliniengruppe merkt an, dass es aktuell noch schwierig ist, die optimale Patientengruppe für eine aIL-6R Therapie zu benennen, aber die RECOVERY Studie zeigte einen zusätzlichen Nutzen in Ergänzung zur Kortikosteroid-Behandlung. Da Kortikosteroide ebenfalls für alle Erkrankten mit therapeutischem O<sub>2</sub> Bedarf oder intensiverer ventilatorischer Unterstützung empfohlen wird, würde die Leitliniengruppe erwarten, dass aIL-6R auch bei fast allen Erkrankten zum Einsatz kommt, die bereits Kortikosteroide erhalten.</p> <p>Eine aIL-6R Therapie ist relativ hochpreisig. Es wird jedoch angenommen, dass der Nutzen die Kosten aufwiegt.</p>
<b>Implementierung</b>	Die RECOVERY Studie zeigte einen zusätzlichen Nutzen von aIL-6R in Ergänzung zur Therapie mit Kortikosteroiden, aber keinen Nutzen in der kleineren Gruppe von Erkrankten, die keine Kortikosteroide



	erhalten hatten. Daher sollte aIL-6R nach Möglichkeit in Kombination mit Kortikosteroiden zum Einsatz kommen. Die mittlere Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und Beginn der Therapie lag in der RECOVERY Studie bei 2 Tagen, und in der REMAP-CAP Studie wurde die Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden vor Beginn einer ventilatorischen Therapie eingeleitet. Entsprechend dieser Evidenz sollte die Therapie mit aIL-6R so zeitig wie möglich im Rahmen der stationären Behandlung begonnen werden.
<b>Nebenwirkungen und Wahrhinweise</b>	Es wurden keine relevanten oder schweren Nebenwirkungen beobachtet. Trotzdem weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass aIL-6R das Risiko für bakterielle, virale und Pilzinfektionen erhöht und dass aIL-6R nur mit Bedacht bei Personen mit bekannten oder hochgradig vermuteten bakteriellen Infektionen angewendet werden sollte („be used with caution“).
<b>Forschungsschwerpunkte</b>	Um prädestinierte Zielgruppen für eine aIL-6R Therapie besser beschreiben zu können, sind weitere Studien notwendig.



**Tabelle A3: „Evidence to decision framework“ bzgl. aIL-6R bei COVID-19 aus der ERS-Analyse und -Bewertung<sup>1</sup>**

<b>Domäne</b>	<b>Beurteilung</b>	<b>Evidenz und ergänzende Kommentare</b>
<b>Erwünschte Effekte</b>	Wie substantiell sind die erwarteten vorteilhaften Effekte? <b>MODERAT</b>	Weniger Erkrankte, die auf ICU oder mit mechanischer Ventilation behandelt werden müssen. Keine Reduktion der Letalität in der „pooled“ Analyse. Die zwei größten Studien (REMAP-CAP und RECOVERY) zeigten jedoch eine Reduktion der Gesamtlealität für Personen, die auf ICU behandelt wurden, und in der RECOVERY Studie zusätzlich für Personen mit O <sub>2</sub> -Bedarf und erhöhtem CRP. In der RECOVERY Studie scheint der Nutzen von aIL-6R am größten in Kombination mit Kortikosteroiden.
<b>Unerwünschte Effekte</b>	Wie substantiell sind die erwarteten nachteiligen Effekte? <b>TRIVIAL</b>	Unter aIL-6R war die Rate an unerwünschten oder schwerwiegenden Ereignissen nicht erhöht. aIL-6R kann aber das Risiko für Infektionen erhöhen und es wird angemerkt, dass die Berichte zu Nebenwirkungen in den beiden größten Studien lückenhaft („incomplete“) waren.
	Wie wird die Gewissheit („overall certainty“) der Evidenz der gewünschten Effekte eingeschätzt? <b>Niedrig</b>	Das reduzierte Risiko für ICU-Aufnahme und mechanische Ventilation ist zwischen den Studien hochgradig konsistent, was ein hohes Vertrauen in den gewünschten Effekt mit sich bringt und somit verallgemeinert werden kann.
<b>Balance der Effekte</b>	Unter Berücksichtigung der gewünschten und unerwünschten Effekte, was überwiegt mehr: die Intervention (aIL-6R) oder die Alternative (Standardtherapie)? <b>Möglicherweise die Intervention</b>	Es konnte ein klinischer Nutzen bzgl. ICU-Aufnahme und der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation und in den zwei größten Studien eine Letalitäts-Reduktion für bestimmte Personen gezeigt werden. Es ist noch unklar, ob spezifische Risikogruppen besonders von aIL-6R profitieren könnten, während andere möglicherweise einen Nachteil erleiden.
<b>Benötigte Ressourcen</b>	Wie kostspielig ist die Intervention? <b>Variabel</b>	Dies wurde bisher in keiner Studie untersucht. Die Reduktion von Behandlungen auf ICU kann Kosten sparen. Die Balance zwischen Kosten für ICU-Behandlungen und aIL-6R ist vom jeweiligen Gesundheitssystem abhängig.