

Aus der

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung VII, Tropenmedizin

(Schwerpunkt: Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin,
Humanparasitologie)

**Retrospektive Evaluierung einer Hydroxychloroquin
Therapiestudie bei hospitalisierten COVID-19 Patienten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Weber, Stefan

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. G. Kremsner

2. Berichterstatter Professor Dr. W. G. Zoller

Tag der Disputation: 05.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 COVID-19	2
1.1.1 Verlauf der COVID-19 Pandemie	2
1.1.2 Reproduktionszahl und Präventionsmaßnahmen	5
1.1.3 Letalität und Risikofaktoren	6
1.1.4 Biologie	7
1.1.5 Übertragung	10
1.1.6 Inkubationszeit	10
1.1.7 Klinik.....	11
1.1.8 Diagnose	12
1.1.9 Therapie	13
1.2 Hydroxychloroquin	15
1.2.1 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen.....	16
1.2.2 Kontraindikationen und besondere Risiken.....	17
1.2.3 Die Rolle von HCQ in der Corona-Pandemie bis dato.....	18
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	20
2 Methodik	21
2.1 Datenerhebung	21
2.2 „Hydroxychloroquine for COVID-19“- Studie.....	22
2.2.1 Endpunkte.....	22
2.2.2 Studienpopulation / Einschlusskriterien	23
2.2.3 Ablauf der Studie.....	23
2.2.4 Ausschlusskriterien.....	25
2.3 Zusätzlich genutzte Quellen für eine erweiterte Analyse zur Sicherheit einer HCQ-Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten.....	26
2.3.1 SPC von Quensyl.....	26
2.3.2 Internetplattformen	27
2.4 „Tisdale Score“	27
2.5 Ethik	30

2.6	Statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Demographische Daten	31
3.1.1	Geschlechterverteilung	31
3.1.2	Altersverteilung	32
3.1.3	Vergleich der Altersstrukturen zwischen männlichen und weiblichen Patienten.....	33
3.2	Analyse der angefallenen Ausschlusskriterien.....	34
3.3	Erweiterte Analyse von beobachteten Krankheiten und Medikamenten in der Studienpopulation.....	39
3.3.1	Krankheiten mit besonderen Warnhinweisen bzgl. einer HCQ-Einnahme.....	39
3.3.2	Medikamente mit erhöhter Gefahr für Wechselwirkungen mit HCQ	43
3.4	Zusammenfassende Analyse von Patienten mit Ausschlusskriterien und/oder sonstigen „relevanten“ Krankheiten oder Medikamenten.....	46
3.5	Risiko einer signifikanten QT-Intervall Verlängerung in der Studienpopulation	49
3.5.1	QT-Intervall-verlängernde Medikamente.....	49
3.5.2	Patienten mit verlängertem QT-Intervall und QT-Intervall-verlängernden Medikamenten.....	50
3.5.3	Tisdale-Score	51
4	Diskussion	55
4.1	Darstellung und Interpretation der Ergebnisse.....	55
4.1.1	Demographik	55
4.1.2	Sicherheit einer HCQ-Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten	56
4.1.3	Risiko der verlängerten QT-Zeit	57
4.2	Korrelation zwischen Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf und für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen bei HCQ-Einnahme.....	60
4.3	HCQ-Studien im Vergleich.....	61
4.4	Fazit.....	63
4.5	Limitierungen	64
5	Zusammenfassung.....	65
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Anhang	77
8	Erklärung zum Eigenanteil	78
9	Publikation.....	79
10	Danksagung	80

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über den Ablauf der Studie	24
Tabelle 2: Altersverteilung von männlichen und weiblichen Patienten	33
Tabelle 3: Patienten mit Ausschlusskriterien (AK)	38
Tabelle 4: Patienten mit Komorbiditäten, bei denen eine HCQ-Einnahme mit erhöhten Risiken verbunden ist	42
Tabelle 5: Patienten mit „relevanten“ Medikamenten	45
Tabelle 6: Patienten mit Ausschlusskriterien (AK), „relevanten“ Komorbiditäten und/oder „relevanten“ Medikamenten	47
Tabelle 7: Zusammenfassende Tabelle aller oben genannten möglichen Faktoren, die eine HCQ-Gabe verbieten bzgl. aufgrund derer bei HCQ-Einnahme besondere Warnhinweise gelten.	48
Tabelle 8: Vergleich zwischen COV-HCQ Studie, „RECOVERY“ Studie, und „Solidarity“ Studie	62
Tabelle 9: Liste von Medikamenten, die in unserer Studienpopulation vorkamen und bei denen eine erhöhte Gefahr von Wechselwirkungen mit HCQ besteht ...	77
Abb. 1: Täglich gemeldete Neuinfektionen mit COVID-19 in Deutschland seit Beginn der Pandemie	4
Abb. 2: Tisdale-Score Erklärung	29
Abb. 3: Geschlechterverteilung der Patienten	31
Abb. 4: Verteilung der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen	32
Abb. 5: Boxplot der Altersverteilung von männlichen und weiblichen Patienten	33
Abb. 6: In unserer Studienpopulation vorgekommenen Ausschlusskriterien, sowie die Anzahl an Patienten mit den jeweiligen Ausschlusskriterien	36
Abb. 7: Anzahl Patienten mit Ausschlusskriterien in den jeweiligen Altersgruppen	37
Abb. 8: In unserer Studienpopulation vorgekommenen „relevante“ Krankheiten, sowie die Anzahl an Patienten mit den jeweiligen Krankheiten	40

Abb. 9: Anzahl an Patienten mit „relevanten“ Krankheiten in den jeweiligen Altersgruppen	41
Abb. 10: Anzahl an Patienten mit „relevanten“ Medikamenten in den jeweiligen Altersgruppen	44
Abb. 11: Anzahl an Patienten mit Ausschlusskriterien, „relevanter“ Komorbidität und/oder „relevanter“ Komedikation in entsprechender Altersgruppe	46
Abb. 12: Anzahl an täglich eingenommenen QT-Intervall-verlängernden Medikamenten mit jeweiliger Anzahl an Patienten	50
Abb. 13: Tisdale-Scores in der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Voruntersuchung	51
Abb. 14: Tisdale-Scores nach hypothetischer HCQ-Gabe.....	52
Abb. 15: Vergleich der Anzahl an Patienten in den jeweiligen Tisdale-Score Risiko-Gruppen vor und nach hypothetischer HCQ-Einnahme.....	54

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
Bzgl.:	bezüglich
ACE2–Rezeptor:	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 Rezeptor
BfArM:	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF:	Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Forschung
COV-HCQ:	„Hydroxychloroquine for COVID-19“– Studie
COVID-19:	Coronavirus disease 2019
CT:	Computertomographie
ECDC:	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
EKG:	Elektrokardiogramm
EMA:	European Medicines Agency
FDA:	Food and Drug Administration
HCQ:	Hydroxychloroquin
IgG:	Immunglobulin G
IgM:	Immunglobulin M
IQR:	Interquartilsabstand
KHK:	koronare Herzkrankheit
LDH:	Lactatdehydrogenase
mEq/L:	Milliäquivalente pro Liter
MERS-CoV:	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
mRNA:	messenger-RNA
NSTEMI:	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA:	New York Heart Association
PCR:	polymerase chain reaction
PEG:	perkutane endoskopische Gastrostomie

QTc-Intervall:	frequenzkorrigierte QT-Zeit
R0:	Basisreproduktionswert
RNA:	Ribonukleinsäure
R-Wert:	Reproduktionswert
SARS-CoV:	severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2:	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SLE:	Systemischer Lupus erythematoses
SPC:	Summary of Product Characteristics
S-Protein:	Spike-Protein
TdP:	Torsade de Pointes
u.a.	und andere
WHO:	World Health Organisation

1 Einleitung

COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die durch das neuartige Virus SARS-COV-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) verursacht wird und vor allem bei älteren und multimorbiden Menschen tödlich enden kann.¹

Die Krankheit wurde zum ersten Mal im Dezember 2019 in Wuhan, China nachgewiesen und verbreitete sich im Verlauf weltweit.² Bis November 2021 infizierten sich nachweislich insgesamt 255 Mio. Menschen mit dem Virus und 5,1 Mio. Menschen verstarben an einer akuten COVID-19 Infektion.³

Da es kein spezifisches Medikament gegen SARS-CoV-2 gibt, wurden im Verlauf der Pandemie viele Medikamente mit bekannter antiviraler Wirkung auf eine mögliche Wirkung gegen SARS-CoV-2 getestet.

Im Rahmen dessen wurde auch das Malariamedikament Hydroxychloroquin (HCQ) evaluiert, welches einen antiviralen Effekt gegen SARS-CoV-2 in einer *in vitro* Studie zeigte.^{4, 5}

Zum Nachweis der Wirksamkeit von HCQ gegen COVID-19 *in vivo* startete in Deutschland die „COV-HCQ“-Studie, auf deren Ergebnissen diese retrospektive Dissertation beruht.

1.1 COVID-19

1.1.1 Verlauf der COVID-19 Pandemie

Die ersten COVID-19 Infektionen wurden im Dezember 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan beschrieben.² Es kam dort bei mehreren Personen zu Atemwegsinfektionen und Pneumonien, bei denen keiner der gängigen Atemwegserreger nachgewiesen werden konnte.⁶

Anfang Januar 2020 gaben chinesische Behörden bekannt, dass es sich bei den mittlerweile 44 Patienten mit Lungenentzündung unklaren Ursprungs um ein neuartiges Coronavirus handelt.⁷

Der genaue Ursprung des SARS-CoV-2 Virus ist weiterhin ungeklärt. Am wahrscheinlichsten ist ein zoonotischer Ursprung.⁸ Es ist jedoch unklar von welchem Tier das Virus zum Menschen übergesprungen ist.⁹ Als wahrscheinlichstes Reservoir für das Virus gelten heute Fledermäuse.¹⁰

Epidemiologisch lässt sich der Huanan Markt in Wuhan als erstes Epizentrum der COVID-19-Pandemie ausmachen.⁸

In der Region Wuhan kam es im Laufe des Januars 2020 zu einem rasanten Anstieg an Infektionen mit dem neuartigen Virus, zum Teil mit schweren Krankheitsverläufen und ersten Todesfällen. Ebenso wurden erste Krankheitsfälle auch außerhalb Chinas festgestellt.³

Als Antwort auf die sich immer weiter verbreitende Infektionen wurden in China strenge Quarantänemaßnahmen für Millionen von Menschen verordnet, die eine weitere Verbreitung innerhalb und auch außerhalb Chinas jedoch nicht verhindern konnte.³ In Deutschland wurde der erste Fall einer COVID-19 Infektion am 26. Januar 2020 in Bayern nachgewiesen.¹¹

Am 11. Februar 2020 benannte die WHO die durch das neuartige Virus verursachte Krankheit COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Das Virus selbst wurde SARS-CoV-2 benannt.¹² Am 11.03.2020 wurde die weltweite Verbreitung von COVID-19 durch die WHO als Pandemie eingestuft.¹³

Während sich im weiteren Verlauf des Frühjahrs 2020 in China die Infektionszahlen verringerten, nahmen sie in den USA, Europa und dem Rest der Welt stark zu.³ In Italien verbreitete sich die Infektionskrankheit besonders schnell und zeigte dabei einen sehr dramatischen Verlauf: Im März 2020 war die Zahl der an COVID-19 Verstorbenen in Italien bereits deutlich höher als die der an COVID-19 verstorbenen Patienten in China. (Italien: 11.951 vs. China: 3264).³

Nachdem die europäischen Länder nach chinesischem Vorbild mit massivem Zurückfahren des öffentlichen Lebens reagiert haben, konnten auch sie die Virusverbreitung im Frühsommer 2020 größtenteils erfolgreich eindämmen.³

Im Sommer 2020 war die Inzidenz an Neuinfektionen in Europa auf einem relativ stabilen niedrigen Niveau.³ Das öffentliche Leben konnte wieder stattfinden und viele Maßnahmen wurden gelockert.

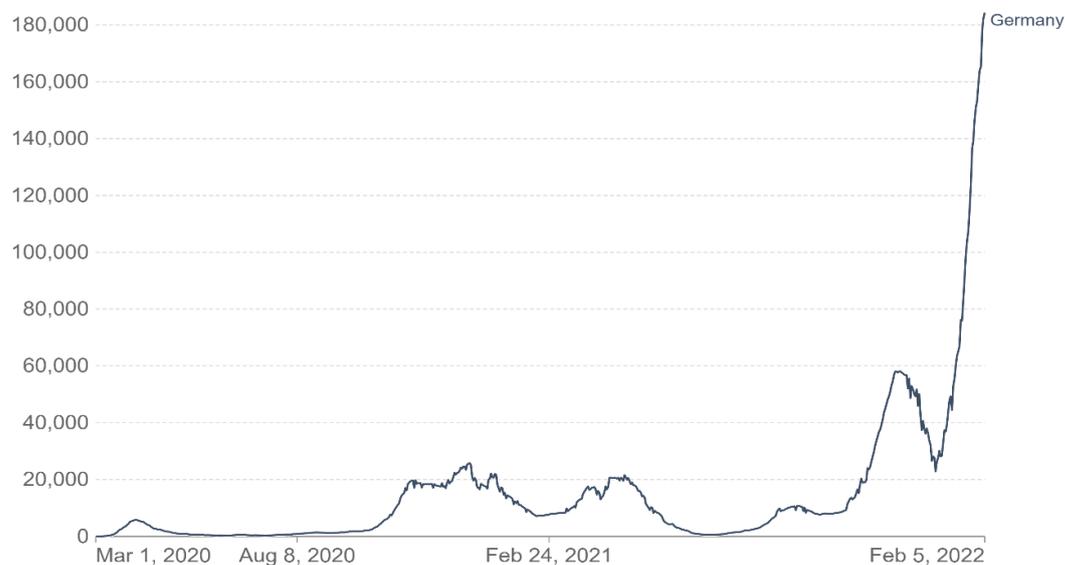
Im weiteren Verlauf der Pandemie kam es im Herbst/Winter 2020 und im Frühjahr 2021 zu einer zweiten und dritten Welle an Neuinfektionen. Ab dem Winter 2020/2021 wurden zunehmend Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 verfügbar und es begann eine weltweite Impfkampagne. Bis zum November 2021 konnten in Deutschland ca. 60 Mio. Menschen gegen COVID-19 geimpft werden.¹⁴

Nichtdestotrotz kam es im Herbst/Winter 2021 zu einem erneuten exponentiellen Infektionsausbruch.³

Der nachfolgende Graph gibt einen Überblick über die Entwicklung der täglichen Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 innerhalb Deutschlands seit Beginn der Pandemie.

Daily new confirmed COVID-19 cases

7-day rolling average. Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

Abb. 1: Täglich gemeldete Neuinfektionen mit COVID-19 in Deutschland seit Beginn der Pandemie¹⁵

1.1.1.1 Zahlen zur COVID-19 Pandemie

Bis zum November 2021 haben sich weltweit 255 Mio. Menschen nachweislich mit SARS-CoV-2 infiziert und 5,1 Mio. Menschen sind daran gestorben.³

Die von der Pandemie am stärksten betroffenen Länder waren die USA (45 Mio. Fälle), Indien (34 Mio. Fälle) und Brasilien (22 Mio. Fälle).³ In Deutschland wurden insgesamt 5,2 Mio. COVID-19 Fälle gemeldet und 98.739 Menschen verstarben daran.³

Im Durchschnitt sind die Verstorbenen 81 Jahre alt und 86% der Verstorbenen sind über 70 Jahre alt.¹⁶

Männer und Frauen infizieren sich mit SARS-CoV-2 etwa gleich oft.¹⁷ Männer haben jedoch im Vergleich zu Frauen signifikant häufiger einen schwereren Verlauf der Krankheit.¹⁷ Auch die Wahrscheinlichkeit, an COVID-19 zu sterben, ist bei Männern deutlich höher.¹⁷

1.1.2 Reproduktionszahl und Präventionsmaßnahmen

Die Reproduktionszahl (R-Wert) gibt an, wie viele Menschen durchschnittlich von einer infektiösen Person angesteckt werden.¹⁸

In der Epidemiologie wird mittels der Reproduktionszahl angezeigt, in wie weit der Ausbruch einer Infektionskrankheit unter Kontrolle ist.¹⁹ Um einen Infektionsausbruch einzudämmen, ist eine Reproduktionszahl von unter Eins notwendig.²⁰

Die Basisreproduktionszahl (R_0) ist ein Indikator, der besagt, wie viele Menschen durchschnittlich von einer infektiösen Person angesteckt werden, wenn in der Population keine Immunität besteht und keine Präventionsmaßnahmen gelten.¹⁶

Sie wird für SARS-CoV-2 in einer Meta-Analyse auf 3,32 geschätzt.²¹ Im Vergleich dazu gibt es historisch gesehen einige Infektionskrankheiten, bei denen die Basisreproduktionszahl höher geschätzt wird. So wird die R_0 von Masern auf 12-18 und bei Windpocken auf 9 geschätzt (historische Werte).²² Die mittlere Basisreproduktionszahl von Influenza wird mit $R_0 = 1,4$ deutlich niedriger als die von COVID-19 geschätzt.²³

Im Laufe der Pandemie wurden weltweit Präventionsmaßnahmen eingeführt, um die natürliche Übertragungsrate des Virus zu verringern.

Zu den Präventionsmaßnahmen gehören neben individuellen Hygienemaßnahmen wie z.B. Hand- und Hustenhygiene oder das Tragen von Mund-Nasen-Masken auch umweltbezogenen Maßnahmen, wie das regelmäßige Lüften geschlossener Räume und Reinigen von Oberflächen.²⁴ Weitere Präventionsmaßnahmen sind die Isolation von Infizierten, Quarantäne von Kontaktpersonen, generelle Abstandsregeln zwischen Menschen, Verringerung der sozialen Kontakte, sowie Einschränkung von touristischen Reisen.²⁴

Zusätzlich zur Einführung der Präventionsmaßnahmen entwickelt sich außerdem eine zunehmende Immunität in der Bevölkerung aufgrund von durchgemachten Infektionen, sowie durch die COVID-19-Impfungen.

Nachdem sich ein Teil der Population infiziert hat und präventative Maßnahmen ergriffen wurden spricht man in Bezug auf die Reproduktionszahl von der Netto-Reproduktionszahl.

Diese wird im November 2021 in Deutschland vom RKI auf ca. 1,10 geschätzt.¹⁴ Bei einer 7- Tages-Inzidenz von 340 neuen Fälle pro 100.000 Einwohner bedeutete dieser R-Wert jedoch weiterhin eine hohe tägliche Neuinfektionsrate.¹⁴

1.1.3 Letalität und Risikofaktoren

Die Letalität einer Krankheit wird in der Infektionsepidemiologie durch die fallbezogene Fatalitätsrate (Synonym: Fall-Verstorbenen-Anteil, *engl.: case fatality rate*) angegeben und gibt den Anteil der erkrankten Personen an, die aufgrund dieser Krankheit versterben.²⁵ Die fallbezogene Fatalitätsrate wird folgendermaßen berechnet: „Zahl der Fälle einer bestimmten Krankheit mit tödlichem Verlauf in einem Zeitraum“ / „Insgesamt an dieser Krankheit Erkrankte im gleichen Zeitraum“.²⁵

Eine Meta-Analyse schätzt die fallbezogene Fatalitätsrate für COVID-19 in der Gesamtbevölkerung auf ca. 3,4%.²⁶ Das heißt, dass ca. 3,4 % der Menschen, die an COVID-19 erkranken, aufgrund dieser Erkrankung versterben.

Bei Personengruppen mit bestimmten Risikofaktoren ist die Wahrscheinlichkeit einen schweren COVID-19 Verlauf zu haben, bzw. an COVID-19 zu sterben jedoch deutlich höher.¹

Der schwerwiegendste Risikofaktor für einen schweren COVID-19 Krankheitsverlauf ist das Alter.^{1,27,28} Das Risiko, an COVID-19 zu sterben, steigt deutlich mit dem Alter.²⁹ So zeigte eine Studie in der USA, dass das Risiko an COVID-19 zu versterben bei Patienten zwischen 20-54 Jahren unter 1% liegt. Bei Patienten über 85 Jahren liegt das Risiko bei 10-27 %.²⁹

Weitere Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf sind männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Übergewicht, Immunsuppression, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, sowie chronische Nieren- und Lungenerkrankungen.^{1,28} So wird zum Beispiel bei Patienten mit Diabetes mellitus die Fatalitätsrate auf 7,3% geschätzt.²⁷

1.1.4 Biologie

1.1.4.1 Coronaviren: die Familie von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 gehört zur Familie der Coronaviridae.³⁰ Innerhalb der Familie der Coronaviridae ist SARS-CoV-2 der Unterfamilie Orthocoronavirinae zugeordnet.³⁰ Orthocoronavirinae sind weltweit verbreitete Viren, die Menschen und Tiere befallen können.³¹ Sie sind behüllte Viren und haben eine einsträngige RNA.³¹ Durch ihre Oberflächenproteine haben Coronaviren im Elektronenmikroskop eine charakteristische Morphologie, die an eine Krone erinnert (lat.: *corona*).³¹

Die Unterfamilie Orthocoronavirinae wird in die vier Gattungen Alpha-, Beta-, Gamma-, und Delta-Coronaviren aufgeteilt.³¹

Während Alpha- und Beta-Coronaviren Säugetiere infizieren, befallen Gamma- und Delta-Coronaviren hauptsächlich Vögel.³¹

Beim Menschen verursachen Coronaviren hauptsächlich milde Atemwegsinfektionen. Weltweit verursachen die endemischen Coronaviren HCoV-NL63, -229E, -OC43 und -HKU1 vermutlich bis zu einem Drittel aller gängigen „Erkältungen“. Nur sehr selten können diese Coronaviren bei Kindern oder immunsupprimierten Patienten schwere Erkrankungen verursachen.³²

Im Jahre 2002 kam es in China durch SARS-CoV erstmals zu einem Infektionsausbruch mit einer tödlicheren Variante eines Coronaviruses.³² Es infizierten sich damals ca. 8000 Menschen mit SARS-CoV bei einer Fatalitäts-Rate von 10%.³² Insgesamt kam es in 25 Ländern zu SARS-CoV Fällen, wobei die meisten Krankheitsfälle in Asien registriert wurden.³² Als ursprüngliches Reservoir von SARS-CoV werden Fledermäusen vermutet.³²

Nachdem es nach 2004 keine durch SARS-CoV nachgewiesenen Infektionen mehr gab, dauerte es bis 2012, bis es zum nächsten Infektionsausbruch eines gefährlichen Coronavirus (MERS-CoV) kam.

2012 wurde der erste Patient, der mit dem Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infiziert war, in Saudi-Arabien entdeckt.³³ Bis 2019 wurden etwa 2500 MERS-Infektionen beim Menschen beobachtet, hauptsächlich im Nahen Osten.³² Die fallbezogenen Fatalitätsrate dieser Virusinfektion beträgt 30%.³² Es wird

vermutet, dass Dromedare das Reservoir dieses Virus sind.³⁴ Eine Mensch-zu-Mensch Übertragung ist ebenso möglich.³⁴ Bis heute kommt es zum Auftreten von MERS-Infektionen.³⁴

1.1.4.2 Vergleich SARS-CoV-2 mit SARS-CoV und MERS-CoV

Im Vergleich zu SARS-CoV-2 haben SARS-CoV und MERS-CoV eine höhere fallbezogene Fatalität.³⁵ Bei MERS-CoV wird jedoch von einer deutlich geringeren Übertragungsrates als bei SARS-CoV-2 (R_0 0,69 vs. R_0 3,32) ausgegangen.^{21, 35} SARS-CoV hatte jedoch eine ähnlich hohe Reproduktionszahl wie SARS-CoV-2.³⁵ Die Frage, warum es bei SARS-CoV nicht zu einer ähnlich schnellen und großen Ausbreitung wie mit SARS-CoV-2 kam, wird weiterhin diskutiert. Ein Grund, warum sich SARS-CoV-2 so viel weiter ausbreiten konnte und weiterhin kann, ist, dass Infizierte schon vor Symptombeginn ansteckend sein können.³⁶ Das macht die Unterbindung der Infektionskette deutlich schwieriger. Bei SARS-CoV-Infizierten bestand eine Ansteckungsgefahr erst einige Tage nach Symptombeginn.³⁷ Auch gibt es in China heute - im Vergleich zu 2002 - eine viel besser ausgebaute Infrastruktur und auch die Zahl an Flügen von und nach China ist deutlich gestiegen, was eine Ausbreitung von SARS-CoV-2 innerhalb Chinas und der ganzen Welt vereinfachte.³⁵

1.1.4.3 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ist ein behülltes, einsträngiges RNA-Virus und der Gattung der Beta-Coronaviren untergeordnet.^{30,38} Der Genomaufbau von SARS-CoV-2 ähnelt dem der anderen Coronaviren: 5'- Replikase- S-E-M-N-3', mit einem großen Replikase Gen, dass fast zwei Drittel des Genoms ausmacht.³⁹

Dadurch hat SARS-CoV-2 wie auch die meisten anderen Coronaviren vier strukturelle Proteine: „Spike“ (S) Protein, „Nukleocapsid“ (N) Protein, „Matrix“ (M) Protein und „Envelope“ (E) Protein.⁴⁰ Das N-Protein lagert sich an die replizierte RNA an und bildet das Nukleokapsid. Die Proteine E, M, S formen die Virushülle.⁴⁰ Das „Spike“ Protein ist dabei für das kronenartigen Aussehen unter dem Elektronenmikroskop verantwortlich.⁴⁰

Der Lebenszyklus des Virus im menschlichen Körper beginnt mit dem Andocken an eine menschliche Zelle. Dabei bindet sich das Spike-Protein der Virushülle an den ACE2 Rezeptor in der Zellmembran der menschlichen Zelle. Daraufhin kommt es zur Membranfusion oder Endozytose und somit zum Eindringen des Virus in die Wirtszelle. Nun nutzt das Virus die Organellen der Wirtszelle zur eigenen Replikation. Im Cytoplasma kommt es zur Translation (Übersetzung der Basensequenz der RNA in eine Aminosäuresequenz) der viralen RNA und somit zur Herstellung viraler Proteine. Zunächst werden die RNA-Polymerase sowie einige Nicht-Strukturproteine translatiert. Die Polymerase bildet zusammen mit anderen Nicht-Strukturproteinen den Replikase-Transkriptase-Komplex. Dieser ist für die Vermehrung der RNA des SARS-CoV-2 Virus (Replikation), sowie Transkription verschiedener mRNA verantwortlich. Aus den verschiedenen mRNAs können dann die oben erwähnten Strukturproteine translatiert werden. Diese Strukturproteine und die replizierte RNA setzen sich dann zusammen („Assembly“) und bilden das Virion welches nun via Exozytose aus der Wirtszelle heraustreten und die nächsten Zellen befallen kann.⁴⁰

Die genaue Pathogenese, wie das Virus im menschlichen Körper Schaden anrichtet, ist noch nicht vollständig verstanden. Das Virus hat einen direkten cytopathischen Effekt auf die befallenen Zellen.⁴¹ Da es sich beim SARS-CoV-2 Virus um einen respiratorischen Virus handelt und somit hauptsächlich über die oberen Atemwege aufgenommen wird, befällt er primär die Atemwegsepithelien.⁴¹ In milden Fällen von COVID-19 sind nur die oberen Atemwege betroffen und das Virus wird durch das Immunsystem eliminiert.⁴²

In schweren Verläufen ist die Pathogenese deutlich komplizierter. Hier kommt es zu einem starken Befall der unteren Atemwege und zu einer Schädigung der Alveolarepithelien.⁴³ Des Weiteren können auch andere Organe und das Gefäßsystem vom Virus befallen werden.⁴¹

Neben dem direkten cytopathischen Effekt des Virus spielt bei den schweren COVID-19 Verläufen auch die Immunreaktion des Körpers eine wichtige Rolle. Es kann zu einer dysregulierten Immunantwort mit übermäßiger Zytokinproduktion kommen.⁴² Diese übermäßige Immunantwort kann zu systemischen Organschäden und Gerinnungsstörungen führen und somit dem Körper weiteren Schaden zufügen.⁴²

1.1.5 Übertragung

Die Übertragung von SARS-CoV-2 zwischen Menschen erfolgt durch virushaltige Partikel, die aus den Atemwegen einer infizierten Person entstammen.¹⁶

Dabei ist die Tröpfcheninfektion der häufigste Übertragungsweg von SARS-CoV-2.⁴⁴ Bei einer „Tröpfcheninfektion“ kommt es zu einer Übertragung von größeren erregerehaltigen Partikeln (über 5µm), die aus dem Respirationstrakt eines infizierten Menschen freigesetzt und vor allem beim Husten, Niesen und Sprechen auf einen Nächsten übertragen werden.

Auch eine Übertragung durch infektiöse Aerosole ist möglich.⁴⁵ Hierbei erfolgt die Übertragung des Erregers durch kleinere Partikel (unter 5µm), welche schon beim Atmen und Sprechen entstehen können.⁴⁶

Aufgrund der unterschiedlichen Größe sinken die größeren Tröpfchen rasch zu Boden, während Aerosole längere Zeit in der Luft schweben können. Tröpfcheninfektionen erfolgen daher eher über kürzere Distanzen (1-2m).¹⁶

Eine weitere, jedoch vermutlich seltenere Form der Übertragung, ist die „Kontaktübertragung“.⁴⁷ Damit ist die Übertragung des Virus durch Berührung von, mit virushaltigen respiratorischen Sekreten kontaminierten, Oberflächen gemeint. Vor allem über die Hände kommt das Virus von kontaminierten Oberflächen mit der Schleimhaut einer Person in Kontakt, worüber es dann zu einer Ansteckung kommen kann.⁴⁴

In experimentellen Versuchen haben Wissenschaftler herausgefunden, dass SARS-CoV-2 auf Plastik und Stahl bis zu 72 Stunden überleben kann. Auf Kartonoberflächen kann das Virus bis zu 24 Stunden überleben.⁴⁶

Andere Übertragungsformen (wie z.B. Fäkal-oral) gelten nach heutigem Wissensstand als unwahrscheinlich.¹⁶

1.1.6 Inkubationszeit

Als „Inkubationszeit“ wird der Zeitraum zwischen Infektion und dem Auftreten der ersten Symptome bezeichnet.⁴⁸

Die mittlere Inkubationszeit für COVID-19 beträgt ca. 5-6 Tage.⁴⁹ Eine Meta-Analyse beschreibt, dass 95% der Infizierten innerhalb von 12 Tagen Symptome entwickeln.⁵⁰ Mit SARS-CoV-2 infizierte Personen können schon während der Inkubationszeit infektiös sein und somit vor Auftreten von Symptomen andere Personen anstecken.³⁶

1.1.7 Klinik

Die klinische Präsentation einer Infektion mit SARS-CoV-2 kann sich sehr unterschiedlich darstellen. Es sind komplett asymptomatische bis hin zu sehr schweren, potenziell tödlichen Verläufe mit Pneumonie, ARDS („Acute Respiratory Distress Syndrome“) und Multiorganversagen möglich.⁵¹ Die Wahrscheinlichkeit einen schweren COVID-19 Verlauf zu haben hängt dabei vor allem von dem Vorliegen oben genannter Risikofaktoren ab.¹

Es wird geschätzt, dass ca. 81% aller SARS-CoV-2 Infektionen mild verlaufen, 14% zu einer Lungenentzündung voranschreiten und etwa 5% der Infizierten schwerwiegende Verläufe mit ARDS, Sepsis und Multiorganversagen haben.⁵² Der Anteil der Patienten, die eine Behandlung im Krankenhaus benötigen, beträgt nach Angaben des RKI in Deutschland ungefähr 7%.¹⁶

Weiter offen bleibt die Frage, wie groß die genaue Anzahl an asymptomatischen SARS-CoV-2 Infektionen sein mag. Nach einem statistischen Modell, das auf einer Studie - ausgehend von einem COVID-19 Ausbruch auf einem Kreuzfahrtschiff - basiert, wird die Prozentzahl an asymptomatischen Fällen auf 17,9% geschätzt.⁵³ Nach einer Metaanalyse von Sah et al. liegt der Anteil an asymptomatischen Infektion bei 35,1 %.⁵⁴

In Deutschland sind die gängigsten Symptome einer COVID-19 Erkrankung Husten, Fieber, Schnupfen und Störung des Geruchs- oder Geschmacksinns.¹⁶

Internationale Meta-Analysen benennen Fieber, Husten, Müdigkeit und Luftnot als die häufigsten Symptome von COVID-19 Patienten.^{59, 60}

Bei schweren Verläufen kann SARS-CoV-2 in der Lunge eine Pneumonie bis hin zum beatmungspflichtigen ARDS auslösen.⁴⁰ Auch extrapulmonale Komplikationen kommen bei schweren Verläufen vor.^{40, 41}

So ist eine schwere COVID-19 Infektion häufig mit einer Hyperkoagulabilität und somit vermehrter Thrombenbildung und deren Folgen assoziiert.⁴¹ Bei Beteiligung des Herzens kann es zu Myokarditiden, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien oder akutem Koronarsyndrom kommen.⁴¹ Andere oftmals betroffene Organe sind die Niere, das Nervensystem oder der Gastrointestinaltrakt.⁴¹

Neben den akuten und potenziell tödlichen Komplikationen kann COVID-19 auch Langzeitfolgen verursachen. Hierbei handelt es sich häufig um eine langanhaltende Müdigkeit.⁵⁷ Auch andere Symptome wie Luftnot oder neurologische Defizite können längere Zeit bestehen bleiben.⁵⁸ Bei manchen Patienten kann COVID-19 irreversible Organschäden, wie z.B. Lungenfibrosen hinterlassen.⁴²

Aufgrund der Tatsache, dass COVID-19 noch eine sehr junge Krankheit ist, lassen sich noch keine endgültigen Aussagen über mögliche Spätfolgen machen.

1.1.8 Diagnose

Die Diagnose von COVID-19 beruht auf dem Nachweis von SARS-CoV-2-RNA durch einen PCR-Test (PCR: *engl. polymerase chain reaction*; dt.: Polymerase-Kettenreaktion).⁵⁹

Eine weitere Möglichkeit, eine SARS-CoV-2-Infektion nachzuweisen ist der Antigen-Test. Hierbei wird nicht die genetische Sequenz des Virus, sondern einzelne Virusproteine nachgewiesen.⁶⁰

Ein Vorteil der Antigentests liegt darin, dass es ein schnelleres Ergebnis als bei den PCR-Tests gibt.^{61, 62} Ein Antigentest benötigt kein Labor und kann innerhalb von 15 Minuten ein Ergebnis liefern. Die Sensitivität der Antigentests ist jedoch geringer als die der PCR-Tests, sodass der PCR-Test der Goldstandard für die COVID-19 Diagnose bleibt.⁶⁰

Die Proben für die PCR oder den Antigentest können über verschiedene Wege gewonnen werden. Die gängigsten Methoden sind der nasopharyngeale und der oropharyngeale Abstrich. Außerdem ist es möglich, Proben aus dem unterem respiratorischen Trakt zu gewinnen, wie z.B. durch bronchoalveoläre Lavage, Sputum oder Trachealsekret.^{63, 64}

Ein indirekter Nachweis von COVID-19 ist mit Hilfe von Antikörper-Tests möglich. Diese spielen in der Akutdiagnostik jedoch keine Rolle, da die Antikörper (hauptsächlich werden IgM- und IgG-Antikörper getestet) erst nach 7-10 Tagen im Blut nachweisbar sind.⁶³ Sie können jedoch eingesetzt werden, um eine durchgemachte Infektion nachzuweisen und sind somit vor allem in Seroprävalenzstudien von Wichtigkeit.⁶³ Auch sind die Antikörpertests in den Impfstudien von großer Bedeutung, um die Immunogenität der Impfstoffe zu bestimmen.⁶³

Zur Beurteilung des Schweregrades der Infektion sind neben dem klinischen Bild und den Vitalparametern des Patienten auch Laborwerte und Bildgebung von Bedeutung. Bei COVID-19 Patienten kommt es häufig zu einer Leuko- und Lymphopenie. Laborchemisch sind häufig Entzündungsparameter und LDH erhöht.⁶⁵ Des Weiteren gelten erhöhte D-Dimere als Hinweis auf einen schweren Verlauf.^{66,67} In der Bildgebung sieht man im Röntgen oder CT des Thorax typischerweise bilaterale und multilobuläre, subpleural imponierende Milchglastrübungen in der Lunge.⁶⁸

1.1.9 Therapie

In den meisten Fällen verläuft COVID-19 mild und benötigt keine Therapie.¹⁶

Bei Patienten mit behandlungsbedürftiger COVID-19 steht die supportive Therapie im Vordergrund.⁶⁹

Bei Auftreten einer respiratorischer Insuffizienz ist ab einem Sättigungsabfall unter 92% die Gabe von Sauerstoff indiziert.⁶⁹ Die Sauerstoffgabe kann je nach Schweregrad der respiratorischen Insuffizienz über eine Nasensonde, High-flow, nicht-invasive Ventilation oder in sehr schweren Fällen auch durch Intubation und invasive Beatmung erfolgen.⁶⁹ In den schwersten Fällen von COVID-19 sollte auch der Einsatz der venovenösen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in Erwägung gezogen werden.⁷⁸

Bei COVID-19 Patienten mit schweren Verläufen (ab Sauerstoffpflichtigkeit) wird in den deutschen Leitlinien zur Therapie vom stationären COVID-19 Patienten die Gabe von Dexamethason empfohlen.⁷⁰

Aufgrund des häufigen Auftretens von thromboembolischen Komplikationen in hospitalisierten COVID-19 Patienten wird außerdem eine Thromboseprophylaxe empfohlen.⁶⁹

Im Laufe der Pandemie wurden und werden weiterhin viele Medikamente auf eine spezifische Wirkung gegen COVID-19 untersucht. Diesbezüglich sind in der EU Remdesivir und seit November 2021 auch monoklonale neutralisierende Antikörper (Ronapreve und Regkirona) zur Therapie von COVID-19 zugelassen.⁷¹

Über den Nutzen einer Therapie mit dem anti-viralen Medikament Remdesivir wird jedoch kontrovers diskutiert. Während in einer Studie („ACTT-1“- Studie) bei Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden, eine verkürzte Zeit bis zur Genesung (von 15 auf 10 Tage) nachgewiesen werden konnte, zeigte eine andere Studie (Remdesivir-Arm der „Solidarity“-Studie) keine Vorteile in der mit Remdesivir behandelten Patientengruppe gegenüber der Vergleichsgruppe mit Standardtherapie.^{72,73} Bei Remdesivir wurde von der deutschen Leitliniengruppe zur Therapie von stationären COVID-19 Patienten mit Sauerstoffbedarf eine „kann“-Empfehlung ausgesprochen.⁷⁰ Die WHO empfiehlt die Gabe von Remdesivir nicht mehr.⁷⁴

Monoklonale neutralisierende Antikörper gegen das Spike Protein (passive Immunisierung) wie z.B. „Ronapreve“ sind in der frühen Phase der Erkrankung indiziert.⁷⁰ Sie bringen einen Vorteil bei ambulanten oder hospitalisierten Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und Symptombdauer unter 7 Tagen.^{75,76}

Die monoklonalen Antikörper können auch als Postexpositionsprophylaxe oder als Prä-Expositionsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Immundefizienz gegeben werden.⁷⁰ Vor allem seronegative Patienten - ungeimpfte oder Patienten mit unzureichender Impfantwort - profitieren von den monoklonalen Antikörpern.⁷⁵

Weitere Medikamente, wie Tocilizumab (Interleukin-6-Rezeptorantagonist) oder JAK-Inhibitoren konnten bereits in klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse erzielen, haben jedoch noch keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 in der EU.⁷⁰

Im Rahmen der Suche nach einem wirksamen Medikament gegen COVID-19 wurde auch das in dieser Dissertation beschriebene Medikament „Hydroxychloroquin“ auf einen klinischen Nutzen in der Behandlung von COVID-19 untersucht.

1.2 Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin ist ein weniger toxisches Derivat von Chloroquin.⁷⁷ Chloroquin wurde 1934 in einem Labor der Firma Bayer synthetisch entwickelt und wurde erstmals im zweiten Weltkrieg als Malaria-Prophylaxe genutzt.⁷⁷ Seit 1955 ist das Chloroquin-Derivat Hydroxychloroquin auf dem Markt und wurde als weniger toxische, aber ebenso wirksame Alternative zu Chloroquin häufig verschrieben.^{77,78} Chloroquin und Hydroxychloroquin waren für mehrere Jahrzehnte im 20. Jahrhundert die Standardmedikation für Prophylaxe und Behandlung einer Malaria.⁷⁹

Heutzutage wird HCQ hauptsächlich zur Behandlung von rheumatischen Krankheiten genutzt.⁸⁰ Vor allem in der Therapie von rheumatoider Arthritis und SLE (systemischer Lupus erythematodes) kommt es häufig und erfolgreich zum Einsatz.⁷⁷ Der Nutzen von HCQ in der Prophylaxe und Behandlung von Malaria hat aufgrund von Resistenzentwicklungen abgenommen.^{79,81}

Die Wirkungsweise von HCQ ist bis heute noch nicht vollständig erforscht. Neben antiparasitären und antiautoimmunen Effekten wird HCQ auch ein antiviraler Effekt zugeschrieben.⁷⁸

Aufgrund des bekannten antiviralen Effekts hoffte man zu Beginn der Pandemie, dass HCQ in der Therapie von COVID-19 einen Nutzen haben könnte.

In der Literatur werden verschiedene Wirkungsweisen von HCQ beschrieben, die in der Therapie von COVID-19 helfen könnten:

HCQ bewirkt eine Erhöhung des pH in Endosomen und Lysosomen.⁸² Diese Alkalisierung der Zellorganelle kann die virale Aktivität in verschiedenen Arten beeinflussen.⁸⁰ Es kann zu einer verminderten Antigen-Präsentation auf der Zelloberfläche durch MHC-Komplexe führen und dadurch die inflammatorische Reaktion im Körper verringern oder auch die Replikation des Virus in der Zelle behindern.⁸³ Außerdem wird in der Literatur beschrieben, dass HCQ die Glykosylierung von zellulären ACE2 Rezeptoren blockieren kann.⁸³ Dies könnte das Andocken von SARS-CoV-2 an eine Zelle mittels des Spike-Proteins und somit auch letztlich das Eindringen des Virus in die Zelle erschweren.⁸³ Des Weiteren wird HCQ noch eine generelle anti-inflammatorische Wirkung zugeschrieben, was in der Theorie einen

positiven Einfluss auf die Zytokin-Überproduktion in schweren COVID-19 Verläufen haben könnte.⁸³

1.2.1 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum von HCQ ist gut erforscht. Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und treten nur bei hoher Plasmakonzentration von HCQ auf.⁸⁴

Häufige Nebenwirkungen von HCQ sind Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Pruritus, Affektlabilität und unklares Sehen.⁸⁵ Neben diesen gängigen und relativ harmlosen Nebenwirkungen gibt es jedoch auch Nebenwirkungen, welche schwerwiegend und potenziell tödlich sein können.

Eine dieser Nebenwirkung ist eine irreversible Retinopathie, welche zu anhaltendem Visusverlust führen kann.⁸⁶ Deshalb sollten während einer Langzeittherapie mit HCQ regelmäßige ophthalmologische Kontrolluntersuchungen stattfinden.⁸⁷

Eine weitere bekannte Nebenwirkung ist die Hypoglykämie. Diese kann potenziell bei allen Patienten auftreten, es sind aber vor allem Patienten mit vorbestehender antidiabetischen Therapie gefährdet.⁸⁸

Eine gefährliche Nebenwirkung von HCQ ist die Verlängerung des QT-Intervalls.⁸⁹ Vor allem bei Patienten mit vorbestehendem erhöhtem Risiko für eine QT-Verlängerung kann die zusätzliche Einnahme von HCQ gefährlich sein. Ein erhöhtes Risiko haben u.a. Patienten mit kongenitaler QTc-Verlängerung, Patienten mit Herzinsuffizienz oder anderen Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder vorbestehender Medikation mit QT-Intervall-verlängernden Medikamenten. Bei Vorliegen eines verlängerten QT-Intervalls besteht die Gefahr des Auftretens von „Torsade de pointes“ oder anderen lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen.⁹⁰

Andere mögliche Nebenwirkungen von HCQ sind chronische Kardiotoxizität, Blutbildveränderungen, dermatologische, psychische und neurologische Abnormalitäten.⁸⁵

Des Weiteren gibt es bei gleichzeitiger Einnahme von HCQ und anderen Medikamenten aufgrund von pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Wechselwirkungen besondere Gefahren.

Aufgrund von oben genannten Nebenwirkungen kann es bei Einnahme von HCQ und folgenden Medikamentengruppen zu kumulativen negativen Wechselwirkungen kommen:

1. Medikamente, die eine QTc-Verlängerung verursachen;⁸⁰
2. Medikamente, die den Blutzuckerspiegel senken;⁸⁵
3. Medikamente, die toxische Wirkungen auf die Retina oder auf die Leber haben;⁸⁵

Bezüglich der Pharmakodynamik ist vor allem auf folgende Medikamente zu achten:

1. Medikamente, die Cytochrome-P450-Enzyme inhibieren und somit den Abbau von HCQ behindern -> Dadurch kann es zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels und der Toxizität von HCQ kommen;⁸⁰
2. Medikamente, die durch den Effluxtransporter P-Glykoprotein eliminiert werden -> HCQ inhibiert diesen Transporter und kann somit den Spiegel dieser Medikamente im Blut erhöhen;⁸⁰
3. Medikamente, die HCQ im Gastrointestinaltrakt binden oder den pH im Magen verändern und somit mit der Absorption von HCQ interagieren -> Dies kann zu Fluktuationen des Plasmaspiegels von HCQ führen;⁸⁰

Eine Tabelle mit Medikamenten, die in unserer Studienpopulation vorkamen und mit HCQ Wechselwirkungen haben können, ist im Anhang dieser Dissertation zu finden.

1.2.2 Kontraindikationen und besondere Risiken

Das SPC (*engl.: Summary of Products Characteristics; dt.: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*) von Quensyl (Handelsname für HCQ von der Firma Sanofi in Deutschland) beschreibt folgende Krankheiten als Kontraindikationen für eine HCQ-Einnahme: eine vorbestehende Retina- oder Makulopathie, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Myasthenia

Gravis oder Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff 4-Aminochinoline oder anderen Bestandteilen von HCQ. Außerdem ist die Gabe von Hydroxychloroquin bei Müttern während der Stillzeit, sowie bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert.⁸⁵

Neben den Kontraindikationen werden noch einige weitere Krankheiten beschrieben, bei denen HCQ nur in Ausnahmen und unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden sollte.

So sollten Patienten mit Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen nur unter strenger Kontrolle HCQ einnehmen.⁸⁵ Bei Krankheiten dieser Organe kann es zu Störungen des Metabolismus und der Ausscheidung von HCQ kommen und somit zu erhöhten Plasmakonzentrationen.⁸⁰ Bei diesen Patienten sollte, wenn überhaupt, HCQ nur mit angepasster Dosis verordnet und die Plasmakonzentration von HCQ regelmäßig überprüft werden.⁸⁵

Bei Vorerkrankung des Herzens, wie z.B. Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen besteht bei zusätzlicher HCQ Einnahme ein erhöhtes Risiko für eine signifikante QT-Intervall Verlängerung.⁸⁵

Bei behandlungspflichtigem Diabetes mellitus besteht aufgrund der bereits erwähnten Wechselwirkungen zwischen den blutzuckersenkenden Medikamenten und HCQ eine erhöhte Gefahr der Hypoglykämie.⁸⁵

Außerdem beschreibt das SPC von Quensyl, dass Patienten mit Epilepsie nur unter ärztlicher Aufsicht mit HCQ therapiert werden sollten, da HCQ die Krampfschwelle erniedrigen kann.⁸⁵ Bei Patienten mit Psoriasis besteht durch die Einnahme von HCQ die Gefahr einer Exazerbation der Erkrankung.⁸⁵

1.2.3 Die Rolle von HCQ in der Corona-Pandemie bis dato

Aufgrund des bekannten antiviralen Effekts von Hydroxychloroquin wurde es im Rahmen der Suche nach einem wirksamen Medikament gegen SARS-CoV-2 *in vitro* getestet und erzielte dabei in mehreren Studien gute Ergebnisse.^{4,83} Daraufhin starteten im Frühjahr 2020 einige klinischen Studien zur *in vivo* Wirksamkeit von HCQ gegen COVID-19. Tatsächlich wurden schnell Ergebnisse präsentiert, nach denen HCQ effektiv

gegen COVID-19 wirken sollte. Diese Studien basierten jedoch weder auf einer großen Patientenzahl, noch waren sie randomisiert oder Placebo-kontrolliert.^{91,92} Nichtsdestotrotz wurde HCQ in China in die Leitlinien zur Behandlung von COVID-19 hinzugefügt, die FDA erteilte eine Notfallgenehmigung und auch andere Länder sprachen Empfehlungen zum Nutzen von HCQ in der Behandlung von COVID-19 aus.^{93,94} Die EMA erlaubte die HCQ Therapie nur im Rahmen von Studien oder in Notfallsituationen.⁹⁵

Im Verlauf des Jahres 2020 wurden weitere - deutlich repräsentativere - Studien veröffentlicht, welche nun gegensätzliche Ergebnisse postulierten.^{96,73} In diesen Studien konnte kein klinischer Nutzen von HCQ gegen COVID-19 nachgewiesen werden.^{96,73,97} Es wurde sogar von einer erhöhten Mortalität bei COVID-19 Patienten mit HCQ-Therapie berichtet.⁹⁸ Somit verschwand HCQ im Verlauf des Jahres 2020 wieder aus den meisten nationalen Therapieempfehlungen für COVID-19.⁹⁹ Aktuell wird in Deutschland von der Verwendung von HCQ in der Therapie von COVID-19 Patienten abgeraten.⁷⁰

Im Rahmen der Evaluation von HCQ auf einen klinischen Nutzen gegen COVID-19 wurde in Deutschland u.a. die von der Universität Tübingen gesponserte COV-HCQ Studie durchgeführt, auf deren Daten diese Dissertation basiert.

Ziel der COV-HCQ Studie war es, die Wirksamkeit von HCQ gegen COVID-19 in einem randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelt-verblindeten Studiendesign zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die meisten Studien zur Wirksamkeit von HCQ gegen COVID-19 im Frühjahr 2020 methodische Schwächen aufzeigten und auf geringen Fallzahlen beruhten.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Bei der Durchführung der COV-HCQ Studie fiel auf, dass entsprechend dem Studienprotokoll nur wenige hospitalisierte COVID-19 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Ein beträchtlicher Anteil der hospitalisierten COVID-19 Patienten musste ausgeschlossen werden, da für diese Patienten die Einnahme vom HCQ kontraindiziert war oder mit hohen Risiken verbunden gewesen wäre.

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, welche Krankheiten und Medikamente in der untersuchten Studienpopulation vorkamen, die eine Teilnahme an der Studie ausschlossen, oder bei denen eine Studienteilnahme mit erhöhten Risiken verbunden gewesen wäre.

Außerdem geht es um die Prüfung einer möglichen Korrelation zwischen dem Alter der hospitalisierten COVID-19 Patienten und dem Vorkommen von Krankheiten und Medikamenten, bei denen eine Therapie mit HCQ kontraindiziert oder nicht zu empfehlen war.

Des Weiteren soll das Risiko von signifikanten QT-Intervall-Verlängerungen in hospitalisierten COVID-19 Patienten mit und ohne HCQ anhand der Ergebnisse aus der Studienpopulation genauer bestimmt werden.

Dazu wird eine retrospektive Analyse von Daten hospitalisierter COVID-19 Patienten durchgeführt, die für eine Teilnahme an der COV-HCQ Studie vorgesehen waren und entsprechend voruntersucht wurden.

2 Methodik

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientenakten hospitalisierter COVID-19 Patienten, welche für die Teilnahme an der Studie „Hydroxychloroquine for COVID-19“ (Study Code: **COV-HCQ**, EudraCT-Number 2020-001224-33) voruntersucht wurden. Teilergebnisse aus dieser Dissertation wurden bereits in einer Publikation veröffentlicht (s. Anhang). Die in Kapitel 2.1 - 2.3 genannten Methoden der Datengewinnung und Bearbeitung sind daher in Dissertation und Publikation identisch.

2.1 Datenerhebung

Diese Arbeit beruht auf den Daten von 305 hospitalisierten COVID-19 Patienten, die im Zeitraum vom 27.03.2020 bis 28.05.2020 auf eine Eignung für die Teilnahme an der COV-HCQ Studie geprüft wurden.

Die Patienten wurden aus den folgenden Krankenhäusern rekrutiert:

- Universitätsklinikum Tübingen
- Zollernalb-Klinikum Balingen
- Kreisklinikum Reutlingen
- Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die Daten der Patienten wurden aus den Krankenhausinformationssystemen der mitwirkenden Krankenhäuser extrahiert und pseudonymisiert in einer Datenbank gespeichert.

Folgende Daten wurden aus den Krankenhausinformationssystemen erhoben:

- Geburtsdatum
- Alter

- Geschlecht
- Datum des ersten positiven SARS-CoV-2-Abstrichs
- Vorerkrankungen
- Medikamente

2.2 „Hydroxychloroquine for COVID-19“- Studie

Bei der „Hydroxychloroquine for COVID-19“- Studie handelte es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie, bei der hospitalisierten COVID-19-Patienten entweder HCQ oder Placebo verabreicht wurde.

Der volle Titel der Studie lautet „Randomized controlled trial of Hydroxychloroquine for the treatment of adult patients with acute coronavirus disease 2019 – COVID 19“. Der Kurztitel ist „Hydroxychloroquine for COVID-19“ und der „Study Code“ ist COV-HCQ. Der Sponsor der Studie war das Universitätsklinikum Tübingen. Die Finanzierung der Studie erfolgte durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Forschung (BMBF).

2.2.1 Endpunkte

Das Ziel der „Hydroxychloroquine for COVID-19“- Studie war den Einfluss von HCQ auf die Viruseliminierung *in vivo* zu untersuchen (primärer Endpunkt). Im Studienprotokoll wurde die Viruseliminierung als die Zeit definiert, bis nur noch weniger als 100 SARS-CoV-2-spezifische RNA Kopien durch eine „real time reverse-transcription PCR“ (RT-PCR) in den Rachenabstrichen der Probanden festgestellt werden konnte. Der Endpunkt war erreicht, sobald in 2 Proben im Abstand von mindestens 24 Stunden weniger als 100 SARS-CoV 2 spezifische RNA Kopien gemessen wurden.

Explorative Endpunkte der Studie waren unter anderem:

- Mortalität innerhalb von 60 Tagen im Krankenhaus
- Mortalität jeglicher Ursache innerhalb von 60 Tagen

- Bedarf von Non-invasiver Ventilation
- Bedarf von invasiver Ventilation
- Aufnahme auf die Intensivstation und Dauer des Krankenhausaufenthalts

2.2.2 Studienpopulation / Einschlusskriterien

In die Studie wurden männliche und weiblich Patienten eingeschlossen, die akut an COVID-19 erkrankt und über 18 Jahre alt waren. Zu den Einschlusskriterien gehörten außerdem, dass die Probanden aufgrund der Schwere der COVID-19 Erkrankung im Krankenhaus behandelt werden mussten, dass im EKG das QTc-Intervall nicht länger als 450ms war und Probandinnen in gebärfähigem Alter für die Dauer der Studie eine effektive Form der Verhütung anwendeten. Des Weiteren mussten die Probanden der Studienteilnahme schriftlich zustimmen.

2.2.3 Ablauf der Studie

Die Dauer der Studie betrug für jeden Probanden 6 Monate. Dies beinhaltete eine 7-tägige Therapie mit dem Studienmedikament und eine 6-monatige Nachverfolgung.

Bis zum Erreichen des Endpunkts erfolgte täglich ein Rachenabstrich für die PCR-Diagnostik, eine Erhebung von COVID-19 assoziierten Symptomen sowie eine körperliche Untersuchung. Zusätzlich wurden die Probanden täglich auf Nebenwirkungen von HCQ befragt.

Am Tag 1, 2, 4, 7, 14, 30, sowie beim letzten Termin der Studie wurde zur Kontrolle von Blutbild, Biochemie, Entzündungsparametern und immunologischen Markern Blut abgenommen. (s. Tabelle 1)

Falls eine Rhythmusstörung oder relevante QTc-Intervall-Verlängerung auftrat, wurde die HCQ-Gabe für den betroffenen Patienten gestoppt.

Im Falle einer vorzeitigen Krankenhausentlassung erfolgten weitere studienspezifische Maßnahmen (Blutentnahme, EKG, Gabe des Studienmedikaments, etc.) durch geschultes medizinisches Personal ambulant.

Table 1: Übersicht über den Ablauf der Studie

Tag 1	Tag 2	Tag 4	Tag 7	Tag 14	Tag 30	Tag 30 – 6 Monate
- Rekrutierung	- Blut	- Monatliche Nachkontrollen für chronische Symptome und Lebensqualität				
- Einschluss	- EKG		- EKG	- EKG	- EKG	- Blutentnahme am letzten Termin
- Blutentnahme						
- EKG + Herzenzyme						
- Fragebogen						
- Klinische Untersuchung						
Therapie						
<p>Täglich (von Tag 1 bis Endpunkt der Studie erreicht war und bei allen Kontrollterminen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rachenabstrich für PCR-Diagnostik • Fragebogen für Symptome • Klinische Untersuchung 						

Das Prüfmedikament Hydroxychloroquin Sulfat (Handelsname: Quensyl) wurde in der Dosierung 200 mg pro Kapsel verabreicht und war optisch nicht von dem ebenfalls verabreichten Placebo unterscheidbar.

Die Probanden wurden randomisiert und verblindet in einem Verhältnis von 1:1 entweder HCQ oder Placebo zugeordnet. Sowohl der Proband also auch der behandelnde Arzt wußten nicht, ob dem Probanden das Prüfmedikament oder Placebo verabreicht wurde.

Am ersten Studientag wurde eine Dosis von 800 mg HCQ oder die äquivalente Anzahl an Placebos (vier Kapseln) oral verabreicht. Vom zweiten bis zum siebten Tag bekamen die Probanden 600 mg HCQ oder eine äquivalente Anzahl an Placebos (drei Kapseln). Die Kapseln wurden täglich zum gleichen Zeitpunkt unter Beobachtung durch medizinisches Personal verabreicht.

2.2.4 Ausschlusskriterien

Um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten, gab es Ausschlusskriterien, bei deren Vorliegen COVID-19 Patienten nicht an der Studie teilnehmen durften.

Die Ausschlusskriterien im Studienprotokoll basieren auf den Informationen des SPC von Quensyl und wurden in Zusammenarbeit mit dem BfArM und der Ethikkommission entwickelt.

Folgende Ausschlusskriterien sind im Studienprotokoll genannt:

- Atemfrequenz > 24/min oder Behandlung auf der Intensivstation
- Schwangerschaft oder Stillen
- Gewicht < 50 kg
- Hämodynamische Instabilität, höhergradige Herzrhythmusstörungen
- Akuter Herzinfarkt Typ 1
- Einnahme von QT/QTc Intervall verlängernden Medikamenten
- Reguläre Einnahme von jeglichen Medikamenten, bei denen die Gabe von HCQ kontraindiziert ist
- Hypersensitivität gegen HCQ, Chloroquin oder 4-Aminoquinolinen
- Vorbestehende Retinopathie oder Makulopathie
- Bekannte Glukose-6-Phosphate-Dehydrogenase Defizienz (hämolytische Anämie, Favismus)
- Hämatopoetische systemische Krankheiten
- Myasthenia gravis

- Jegliche anderen signifikanten Krankheiten oder Abnormalitäten, welche nach Meinung des Studienarztes möglicherweise das Risiko für den Probanden signifikant erhöhen, welche die Fähigkeit des Probanden an der Studie teilzunehmen beeinflussen, oder welche die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen

2.3 Zusätzlich genutzte Quellen für eine erweiterte Analyse zur Sicherheit einer HCQ-Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten

Für eine tiefere Analyse, inwiefern eine HCQ-Therapie bei hospitalisierten COVID-19 Patienten sicher ist, wurden zusätzlich zum Studienprotokoll weitere Quellen zur Hilfe genommen.

Diese Quellen wurden genutzt, um Krankheiten und Medikamente, welche in unserer Studienpopulation vorkamen, jedoch nicht als Ausschlusskriterien im Studienprotokoll gelistet

sind, auf Verträglichkeit mit HCQ zu prüfen.

2.3.1 SPC von Quensyl

Zur Evaluierung von Krankheiten, bei denen besondere Warn- und Gefahrenhinweise bei gleichzeitiger HCQ-Einnahme gelten, allerdings nicht als Ausschlusskriterien im Studienprotokoll der COV-HCQ Studie aufgelistet sind, wurde das SPC von Quensyl genutzt.

Die Risiken, die eine Einnahme von HCQ bei Vorliegen dieser Krankheiten mit sich bringen würden, sind im Abschnitt 1.2.2 beschrieben.

2.3.2 Internetplattformen

Zur Analyse von möglichen Wechselwirkungen von HCQ mit Medikamenten, welche in unserer Studienpopulation vorkamen, wurden verschiedene Internetplattformen zur Hilfe genommen. Alle benutzten Internetplattformen sind renommiert und werden weit verbreitet im klinischen Alltag von Ärzten genutzt.

Folgende Internetplattformen wurden genutzt:

- „crediblemeds.org“¹⁰⁰
- „Medscape drug interaction checker“¹⁰¹
- „Liverpool COVID-19 Drug Interaction checker“¹⁰²

Mit den oben genannten Internetplattformen wurden alle regelmäßig eingenommenen Medikamente der für die Studie voruntersuchten COVID-19 Patienten auf eine Wechselwirkung mit HCQ untersucht.

Eine Liste mit allen von unserer Studienpopulation eingenommenen Medikamenten, bei denen eine Wechselwirkung mit HCQ vorkommen kann, befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

2.4 „Tisdale Score“

Zur Risikoabschätzung für eine signifikante QTc-Intervall-Verlängerung bei Patienten in unserer Studienpopulation wurde der Tisdale-Score benutzt. Dieser Score wurde entwickelt, um das Risiko von QTc-Verlängerungen in hospitalisierten Patienten besser abschätzen zu können und somit die Inzidenz von Rhythmusstörungen, insbesondere der potenziell lebensgefährlichen „Torsade de Pointes“ zu verringern.¹⁰³ Der Tisdale-Score soll Ärzte auf das Risiko eines verlängerten QTc-Intervalls in hospitalisierten Patienten mit speziellen Risikofaktoren aufmerksam machen.¹⁰³

Der Tisdale-Score basiert auf den Parametern Alter, Geschlecht, Einnahme von Schleifendiuretika, Kalium-Wert, QT-Zeit, akuter Herzinfarkt, Sepsis, Herzinsuffizienz und Anzahl der einzunehmenden QT-verlängernden Medikamente.¹⁰³ Für jeden

zutreffenden Parameter gibt es eine gewisse Punktzahl (s. Abb. 2). Basierend auf der Endsumme wird der Patient entweder in die Gruppe mit niedrigem Risiko, moderatem Risiko, oder hohem Risiko eingeteilt. Bei einer Punktzahl von 0 - 6 Punkten gehört der Patient zur Gruppe mit niedrigem Risiko, bei 7 – 10 Punkten zur Gruppe mit moderatem Risiko, und bei 11 oder mehr Punkten zur Gruppe mit hohem Risiko.¹⁰³

Tisdale et. al berichten, dass in Ihrer Studie bei 15% der Patienten mit niedrigem Risiko, bei 37% mit moderatem Risiko und bei 73% mit hohem Risiko ein verlängertes QTc-Intervall vorlag.¹⁰³

Bei erhöhtem Score (ab 7 Punkten) wird empfohlen, dass der Arzt mit einem Pharmakologen Rücksprache hält. Außerdem sollten schnellstmöglich alle verbesserbaren Risikoparameter ausgeglichen werden und regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen. Bei erhöhtem Risiko wird ein kontinuierliches Monitoring empfohlen.¹⁰³

In der Gruppe mit hohem Risiko sollten zusätzlich so viele QT-Intervall-verlängernde Medikamente wie möglich abgesetzt und durch alternative, nicht-QT-Intervall-verlängernde Medikamente ersetzt werden.¹⁰³

Alter 68 und darüber	- nein → 0 - ja → +1
Geschlecht	- männlich → 0 - weiblich → +1
Einnahme von Schleifendiuretika	- nein → 0 - ja → +1
Kalium unter 3,5mEq/L	- nein → 0 - ja → +2
QTc > 450ms	- nein → 0 - ja → +2
Akuter Herzinfarkt	- nein → 0 - ja → +2
Sepsis	- nein → 0 - ja → +3
Herzinsuffizienz	- nein → 0 - ja → +3
Anzahl an QTc-verlängernden Medikamente	- keine → 0 - eins → +3 - zwei und mehr → +6

Abb. 2: Tisdale-Score Erklärung ¹⁰³

2.5 Ethik

Die COV-HCQ Studie, sowie diese retrospektive Analyse wurden durch die zuständigen lokalen Ethikkommissionen in Tübingen, Stuttgart und Hamburg begutachtet und genehmigt.

Für die COV-HCQ Studie liegt ein positives Ethikvotum (190/2020AMG1) der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum Tübingen vom 24.03.2020 vor.

Für die retrospektive Auswertung der Patientendaten liegen Ethikvoten aus Tübingen (438/2020BO) vom 05.06.2020, aus Hamburg (WF-110/20) vom 17.06.2020, sowie von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (F-2020-088) vom 06.07.2020 vor.

Es musste keine zusätzliche Einwilligungserklärung bei den Probanden eingeholt werden, da alle Daten nur pseudonymisiert bearbeitet wurden.

2.6 Statistische Auswertung

Alle für diese retrospektive Analyse relevanten Daten wurden in Microsoft Excel Version 2016 übertragen. Die Daten wurden von mir auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüft.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm JMP® durchgeführt.

Zur Auswertung von Daten auf statistische Signifikanz wurden bei nicht-normalverteilten Daten mit mehr als zwei Stichproben der Kruskal-Wallis-Test genutzt.

Bei statistischer Signifikanz im Kruskal-Wallis-Test wurde daraufhin der Steel-Dwass-Test genutzt, um zu zeigen welche Gruppen sich untereinander signifikant unterscheiden. Des Weiteren wurde der Bowkers Test genutzt, um einen statistischen Unterschied zwischen verbundenen Stichproben (z.B. Tisdale-Score vor und nach HCQ-Gabe) zu evaluieren.

Ein Ergebnis eines statistischen Tests wurde als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ war.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 27.03.2020 bis zum 28.05.2020 wurden 305 hospitalisierte COVID-19 Patienten für eine Teilnahme an der COV-HCQ Studie voruntersucht.¹⁰⁴

Von diesen Patienten konnten 252 Patienten nicht an der Studie teilnehmen, da bei ihnen mindestens ein Ausschlusskriterium vorlag.¹⁰⁴

3.1 Demographische Daten

3.1.1 Geschlechterverteilung

Von den 305 voruntersuchten Patienten waren 127 Patienten weiblich (41,6%) und 178 männlich (58,4%).¹⁰⁴ (s. Abb. 3)

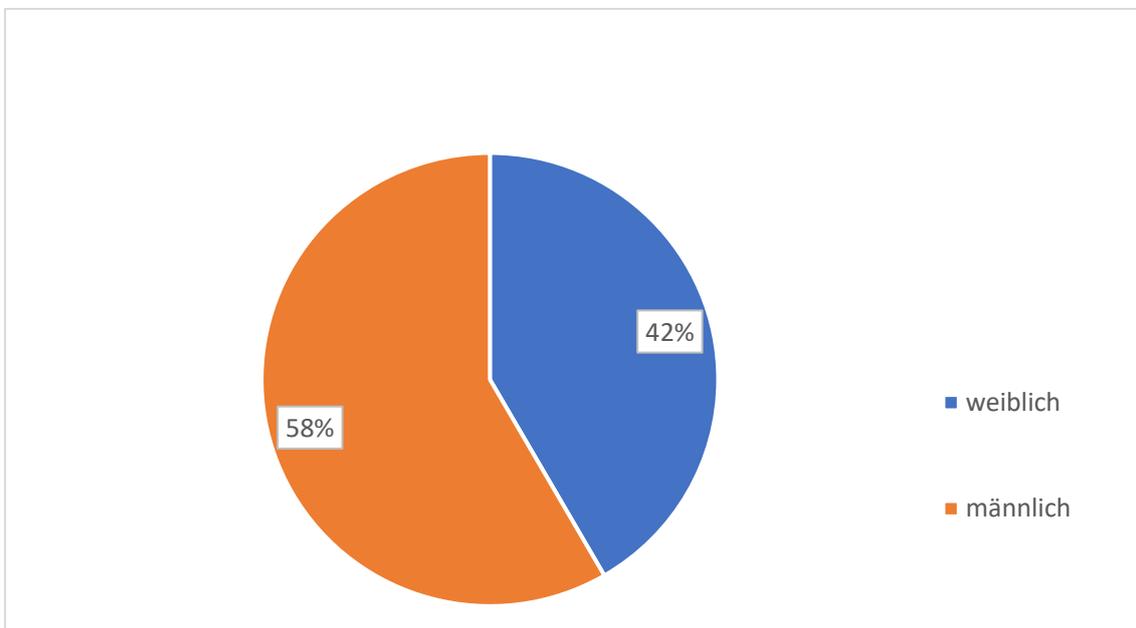


Abb. 3: Geschlechterverteilung der Patienten¹⁰⁴

3.1.2 Altersverteilung

Der Median des Alters der Patienten lag bei 71 Jahren.¹⁰⁴ Die Patienten waren zwischen 21 und 95 Jahren alt. Bei einer männlichen Person lag keine Information zum Alter vor. In dieser Arbeit werden hauptsächlich Altersgruppen miteinander verglichen. Dafür wurden die Patienten in vier Altersgruppen aufgeteilt (s. Abb. 4):

- 20 - 39 Jahre (Gruppe 1): Zu dieser Gruppe gehörten 16 Patienten
- 40 - 59 Jahre (Gruppe 2): Zu dieser Gruppe gehörten 62 Patienten
- 60 - 79 Jahre (Gruppe 3): Zu dieser Gruppe gehörten 132 Patienten
- Über 80 Jahre (Gruppe 3): Zu dieser Gruppe gehörten 94 Patienten

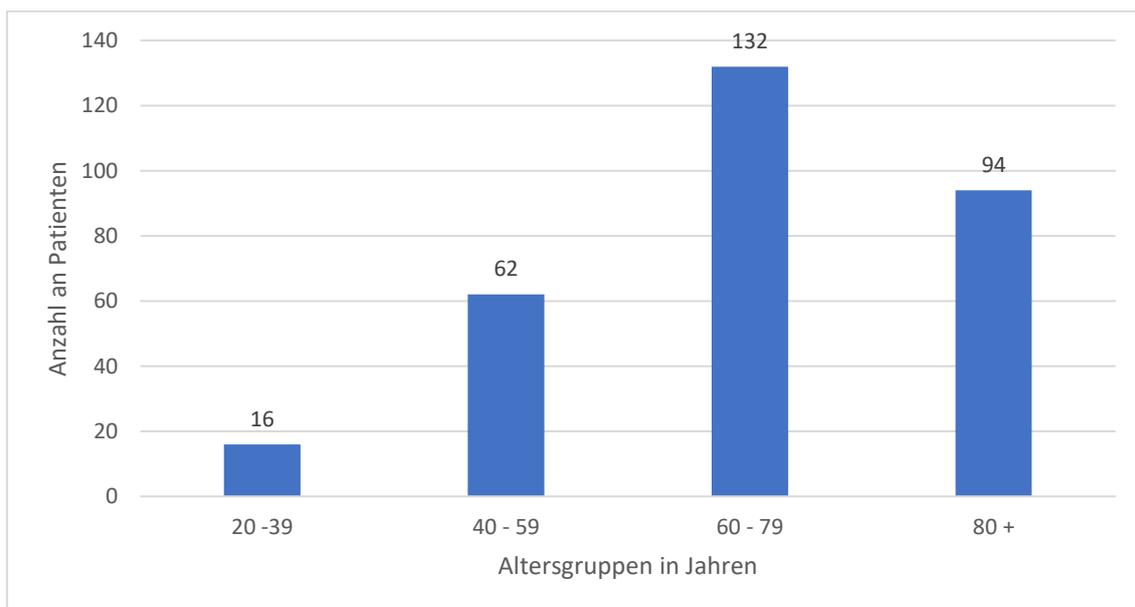


Abb. 4: Verteilung der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen
(eine Person fehlt aufgrund von fehlender Altersangabe)

3.1.3 Vergleich der Altersstrukturen zwischen männlichen und weiblichen Patienten

Das mediane Alter der Frauen lag bei 73 Jahren mit einem Interquartilsabstand (IQR -> engl. *interquartile range*) zwischen 61 und 83 Jahren.¹⁰⁴ Bei den Männern lag der Median des Alters bei 69 Jahren mit einem IQR zwischen 58 und 80 Jahren.¹⁰⁴ (s. Abb. 5 und Tabelle 2)

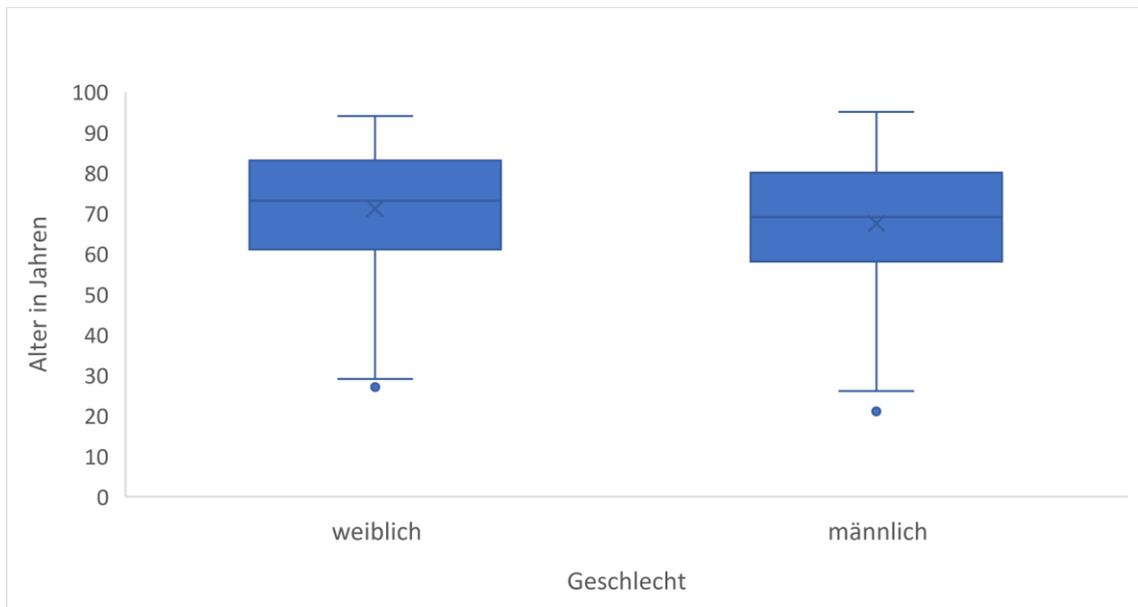


Abb. 5: Boxplot der Altersverteilung von männlichen und weiblichen Patienten

Tabelle 2: Altersverteilung von männlichen und weiblichen Patienten

	Anzahl (%)	Median des Alters (IQR)
Gesamt	305 (100)	71 (59-81)
Frauen	127 (42)	73 (61-83)
Männer	178 (58)	69 (58-80) *

*Bei einem Patienten lag keine Altersangabe vor

3.2 Analyse der angefallenen Ausschlusskriterien

Von den 305 Patienten, die für diese Studie voruntersucht wurden, konnten 252 Patienten nicht teilnehmen, da bei Ihnen ein oder mehrere Ausschlusskriterien vorlagen.¹⁰⁴ Es wurden somit 83% der Patienten aufgrund von Ausschlusskriterien von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.¹⁰⁴

Das mit Abstand am häufigsten vorgekommene Ausschlusskriterium war die Einnahme von QT-Intervall-verlängernden Medikamenten. Insgesamt 188 Patienten nahmen bereits ein oder mehrere QT-verlängernde Medikamente ein.¹⁰⁴ Eine genauere Analyse der QT-verlängernden Medikamente folgt im weiteren Verlauf dieser Arbeit. Das zweithäufigste angefallene Ausschlusskriterium war, dass die Patienten aufgrund eines schweren Verlaufs der COVID-19 Erkrankung auf der Intensivstation behandelt werden mussten (n=47).¹⁰⁴ Das dritthäufigste Ausschlusskriterium war eine vorliegende hämatologische oder hämato-onkologische Krankheit (n=39).¹⁰⁴ Zwei dieser Patienten hatten eine hämatologische Krankheit und die Restlichen hämato-onkologische Krankheiten.

Ein weiteres häufig vorgekommenes Ausschlusskriterium war eine vorliegende Demenz (n=28).¹⁰⁴

Zwölf Patienten konnten aufgrund von einer vorbestehenden experimentellen COVID-19 Behandlung nicht teilnehmen.¹⁰⁴ Von diesen 12 nahmen fünf Patienten bereits HCQ, andere fünf Remdesivir und zwei Tocilizumab als experimentelle Therapie gegen COVID-19 ein.¹⁰⁴

Bei 13 Patienten wurde im Rahmen der Voruntersuchung, zu der auch ein EKG gehörte, ein verlängertes QTc-Intervall entdeckt.¹⁰⁴ Bei zwei Patienten bestand ein NSTEMI und bei einem Patienten lag eine ausgeprägte Bradyarrhythmie vor.¹⁰⁴ Auch diese Patienten konnten somit nicht an der Studie teilnehmen.

Sieben Patienten konnten aufgrund einer vorbestehenden Retinopathie nicht an der Studie teilnehmen.¹⁰⁴

Einer der Patienten hatte Trisomie 21 und weitere Fünf litten unter kognitiven Einschränkungen, die einen Einschluss in die Studie nicht zuließen.¹⁰⁴

Bei einem Patienten lag neben seiner COVID-19 Erkrankung auch eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz vor und konnte somit ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden.¹⁰⁴

Zwei Patienten wurden nur über eine PEG-Sonde ernährt.¹⁰⁴ Bei Ihnen war somit keine orale Einnahme des Prüfmedikaments möglich und konnten deshalb nicht an der Studie teilnehmen.

Weitere angefallene Ausschlusskriterien waren Delirium, zu geringes Körpergewicht, Schwangerschaft, und Myasthenia Gravis (alle jeweils ein Mal).¹⁰⁴

252 Patienten mit mind. einem Ausschlusskriterien

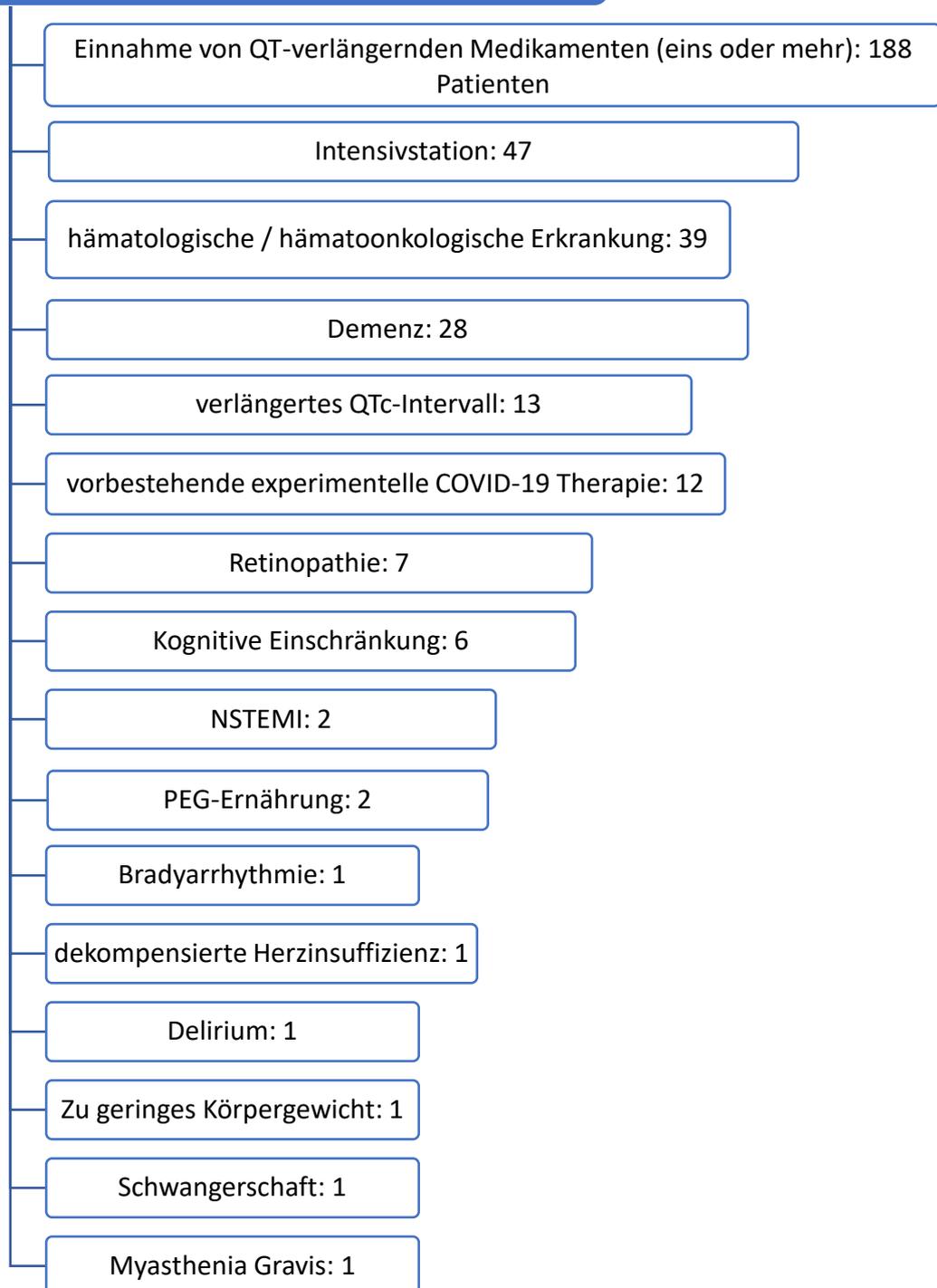


Abb. 6: In unserer Studienpopulation vorgekommenen Ausschlusskriterien, sowie die Anzahl an Patienten mit den jeweiligen Ausschlusskriterien

Entsprechend der Altersgruppen waren die meisten Patienten mit Ausschlusskriterien in der Gruppe der 60 - 79-Jährigen (n=109). Die zweitmeisten in der Gruppe der über 80-Jährigen (n=84). Insgesamt 49 der 40 - 59-Jährigen hatten mindestens ein Ausschlusskriterien und in der Gruppe der 20 – 39-Jährigen waren es 10 Patienten. (s. Abb. 7)

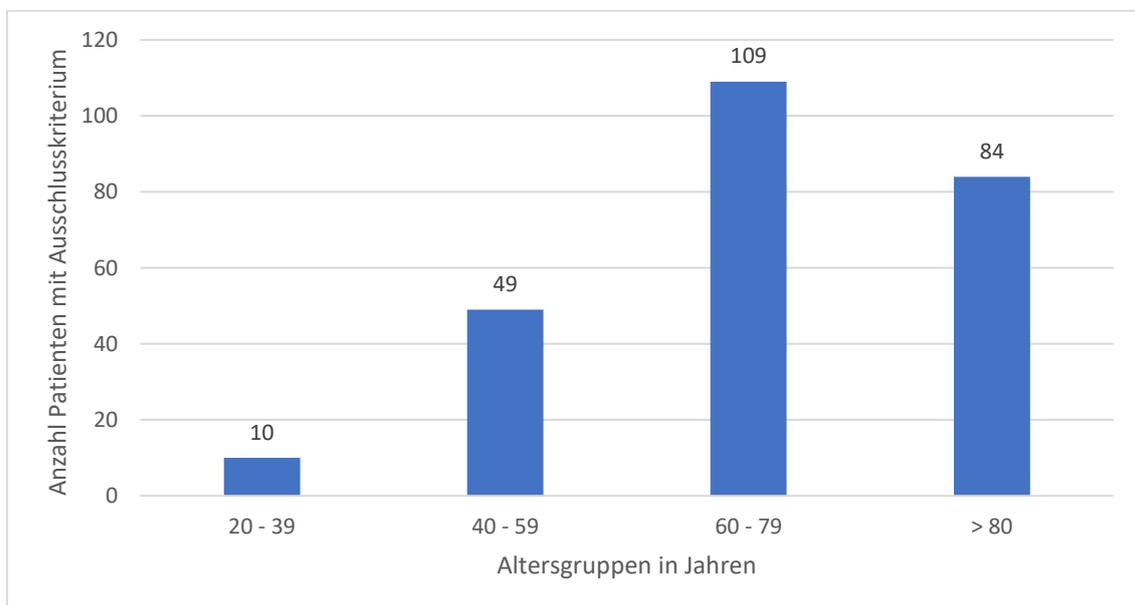


Abb. 7: Anzahl Patienten mit Ausschlusskriterien in den jeweiligen Altersgruppen

Prozentual gesehen hatten in der ältesten Gruppe (> 80 Jahre) mit 89% die meisten Patienten ein Ausschlusskriterium. Prozentual am zweitmeisten hatten die 60 - 79-Jährigen mit 83% ein Ausschlusskriterium. 79% der 40 - 59-Jährigen konnten aufgrund eines Ausschlusskriteriums nicht an der Studie teilnehmen. In der jüngsten Gruppe, den 20 - 39-Jährigen hatten mit 62,5% immer noch deutlich mehr als die Hälfte ein Ausschlusskriterium, das sie von einer Teilnahme an der Studie ausschloss. (s. Tabelle 3) Es fällt auf, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ausschlusskriterium bei den Patienten zunahm.

Der Kruskal-Wallis Test zeigt, dass sich die Anzahl an Ausschlusskriterien zwischen den Altersgruppen signifikant unterscheiden ($p < 0,001$).

Der anschließend durchgeführte Steel-Dwass Test ergibt, dass die über 80-Jährigen statistisch signifikant mehr Ausschlusskriterien als die Gruppen der 20 - 39-Jährigen ($p = 0,0019$), der 40 – 59-Jährigen ($p < 0,001$), sowie der 60 – 79-Jährigen hatten ($p < 0,001$).

Table 3: *Patienten mit Ausschlusskriterien (AK)*

	Gesamtanzahl an Patienten	Patienten mit Ausschlusskriterien	Verhältnis Patienten mit AK zur Gesamtanzahl
20 – 39-Jährige	16	10	62,5%
40 - 59-Jährige	62	49	79%
60 - 79-Jährige	132	109	83%
> 80-Jährige	94	84	89%
Total	305*	252	83%

**Bei einem Patienten lag keine Altersangabe vor*

3.3 Erweiterte Analyse von beobachteten Krankheiten und Medikamenten in der Studienpopulation

3.3.1 Krankheiten mit besonderen Warnhinweisen bzgl. einer HCQ-Einnahme

In diesem Abschnitt wird auf Krankheiten eingegangen, für die im SPC von Quensyl besondere Warnhinweise beschrieben sind, jedoch keine Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme an der COV-HCQ Studie waren und somit in diesem Abschnitt separat beschrieben werden. Die Krankheiten und die Gefahren einer konkomitanten HCQ-Therapie wurden schon in der Einleitung unter Abschnitt 1.2.2 beschrieben. Zur Vereinfachung werden diese Krankheiten in diesem Abschnitt als „relevant“ zusammengefasst.

Es hatten in unserer Studienpopulation insgesamt 165 Patienten 267 Krankheiten, die in diese Gruppe fallen.¹⁰⁴ Somit hatten 54% aller für eine Studienteilnahme voruntersuchten COVID-19 Patienten eine oder mehrere Vorerkrankung, bei denen es für eine Einnahme von HCQ besondere Warnhinweise gibt und somit nur in Ausnahmefällen und unter strenger Kontrolle stattfinden sollte.¹⁰⁴

Die in unserer Studienpopulation am häufigsten vorgekommene „relevante“ Krankheit war Diabetes mellitus (n=86).¹⁰⁴ Außerdem hatten 69 Patienten eine Niereninsuffizienz und 58 eine Herzinsuffizienz.¹⁰⁴ Auch bei diesen beiden Krankheiten sollte, wie in Abschnitt 1.2.2 schon beschrieben, eine Gabe von HCQ nur in Ausnahmen erfolgen.

Auch andere „relevante“ Herzkrankheiten (z.B. KHK, Herzrhythmusstörungen,...) kamen häufig vor (n=39).¹⁰⁴ Bei insgesamt zehn Patienten war eine Epilepsie bekannt.¹⁰⁴

Weitere vorgekommene Krankheiten, für die besondere Warnhinweise bei HCQ Einnahme gelten, waren eine eingeschränkte Leberfunktion (n= 3), und Psoriasis (n= 2).¹⁰⁴

165 Patienten mit einer oder mehreren
"relevanten" Komorbiditäten

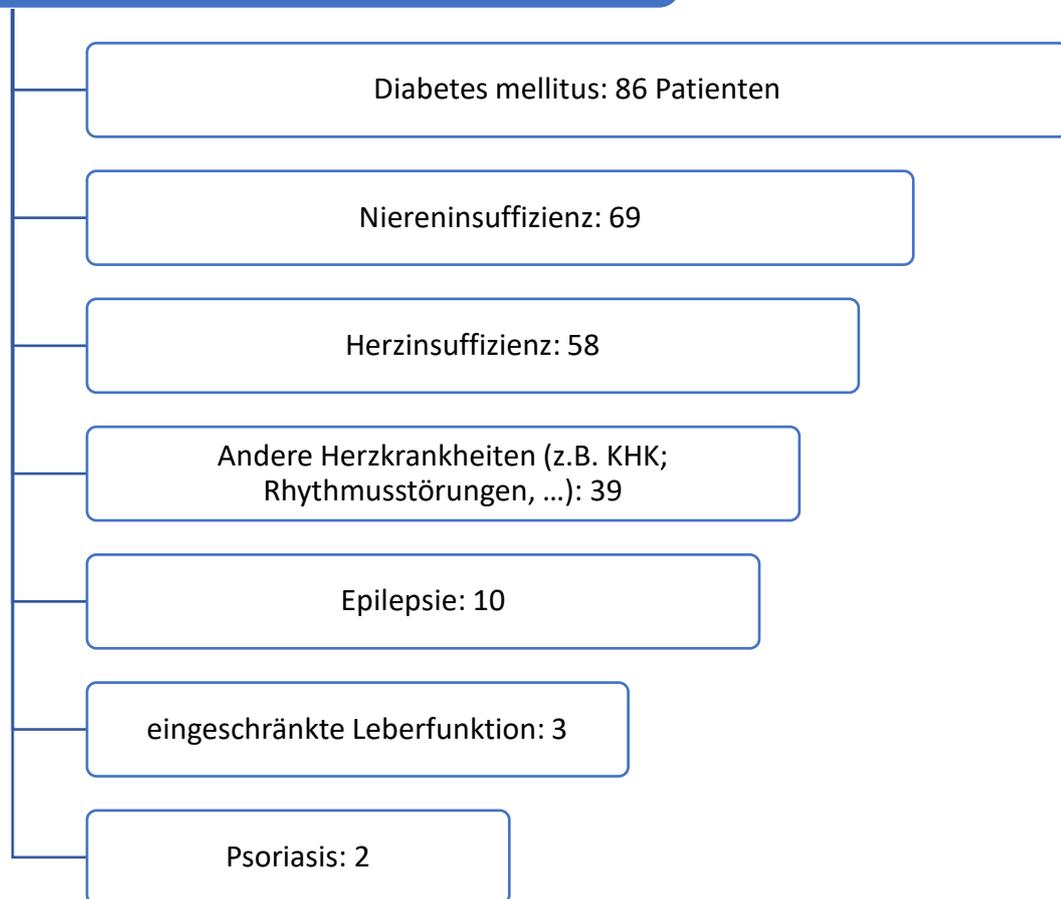


Abb. 8: In unserer Studienpopulation vorgekommenen „relevante“ Krankheiten, sowie die Anzahl an Patienten mit den jeweiligen Krankheiten

Die meisten Patienten mit besagten Komorbiditäten gehörten zur Gruppe der 60 – 79-Jährigen (n=77). Die Zweitmeisten fielen in die Gruppe der über 80-Jährigen (n=64). In der Gruppe der 40 – 59-Jährigen waren mit 20 Patienten und in der Gruppe der 20 – 39-Jährigen mit 3 Patienten deutlich weniger Patienten mit „relevanten“ Krankheiten. (s. Abb. 9)

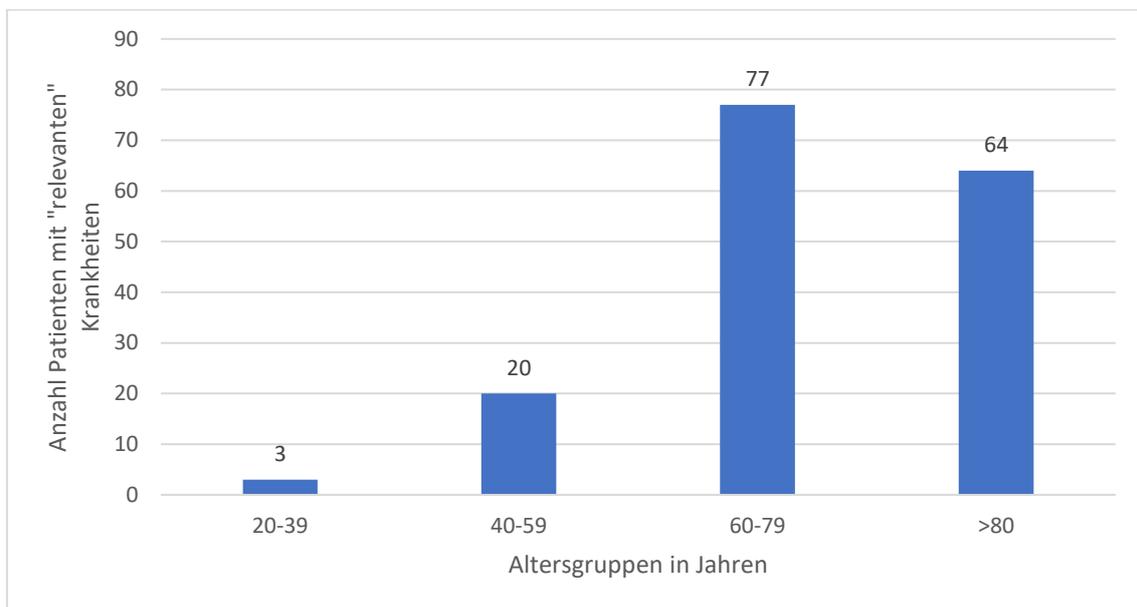


Abb. 9: Anzahl an Patienten mit „relevanten“ Krankheiten in den jeweiligen Altersgruppen (eine Person fehlt aufgrund von fehlender Altersangabe)

In der Altersgruppe der über 80-Jährigen hatten somit 68% der Patienten eine oder mehrere „relevante“ Komorbiditäten, bei denen eine HCQ Einnahme ein erhöhtes Risiko birgt. In der Gruppe der 60 – 79-Jährigen waren es mehr als die Hälfte der Patienten (58%), bei den 40 – 59-Jährigen waren es 32% und in der Altersgruppe der 20 – 39-Jährigen 19%. (s. Tabelle 4)

Anhand der Prozentzahlen kann man erkennen, dass in unserer Studienpopulation ältere Menschen mehr „relevante“ Krankheiten hatten.

Der Kruskal-Wallis Test zeigt, dass sich die Anzahl an „relevanten“ Krankheiten zwischen den Altersgruppen signifikant unterschieden ($p < 0,001$).

Die fortführende Berechnung mit der Steel-Dwass-Methode ergänzt, dass die über 80-Jährigen statistisch signifikant mehr „relevante“ Krankheiten als die Gruppen der 20- bis 39-Jährigen ($p < 0,001$), sowie den 40 – 59-Jährigen ($p < 0,001$) hatten. Außerdem zeigt der Test, dass die 60 – 79-Jährigen signifikant mehr „relevante“ Krankheiten als die Gruppen der 20 - 39-Jährigen ($p = 0,0086$) und den 40 - 59-jährigen ($p < 0,001$) hatten.

Tabelle 4: *Patienten mit Komorbiditäten, bei denen eine HCQ-Einnahme mit erhöhten Risiken verbunden ist*

	Gesamtanzahl an Patienten	Patienten mit „relevanten“ Komorbiditäten	Verhältnis Patienten mit „relevanten“ Komorbiditäten zur Gesamtanzahl
20 - 39-Jährige	16	3	19%
40 - 59-Jährige	62	20	32%
60 - 79-Jährige	132	77	58%
> 80-Jährige	94	64	68%
Total	305*	165*	54%

**Bei einem Patienten mit relevanter Komorbidität lag keine Altersangabe vor*

3.3.2 Medikamente mit erhöhter Gefahr für Wechselwirkungen mit HCQ

In diesem Abschnitt wird beschrieben, wie viele Patienten ein oder mehrere Medikamente einnahmen, bei denen eine erhöhte Gefahr für Wechselwirkungen mit HCQ besteht, jedoch deren Einnahme kein Ausschlusskriterium für eine Studienteilnahme war. QT-verlängernde Medikamente werden somit in diesem Abschnitt nicht beschrieben, da sie schon im Abschnitt der Ausschlusskriterien sowie in einem separaten Abschnitt über QT-verlängernde Medikamente beschrieben werden.

Als „relevant“ wurden jegliche Medikamente angesehen, bei denen, basierend auf den Ergebnissen der im Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Internetplattformen, Wechselwirkungen mit HCQ bekannt sind.

Eine ausführliche Liste mit den Medikamenten, die in unserer Studienpopulation vorkamen und in dieser Arbeit als „relevant“ angesehen werden, ist im Anhang zu finden. (s. Anhang Tabelle 9)

In unserer Studienpopulation nahmen 170 Patienten mindestens ein „relevantes“ Medikament ein. Somit nahmen 56% unserer Studienpopulation mindestens ein Medikament ein, bei dem Wechselwirkungen mit HCQ bekannt sind.

Die meisten Patienten mit einem oder mehreren „relevanten“ Medikamenten gehörten zur Gruppe der 60 – 79-Jährigen (n=72). Die zweitmeisten Patienten fielen in die Gruppe der über 80-Jährigen (n=63). In der Gruppe der 40 – 59-Jährigen waren es 30 Patienten und bei den 20 – 39-Jährigen Fünf. (s. Abb. 10)

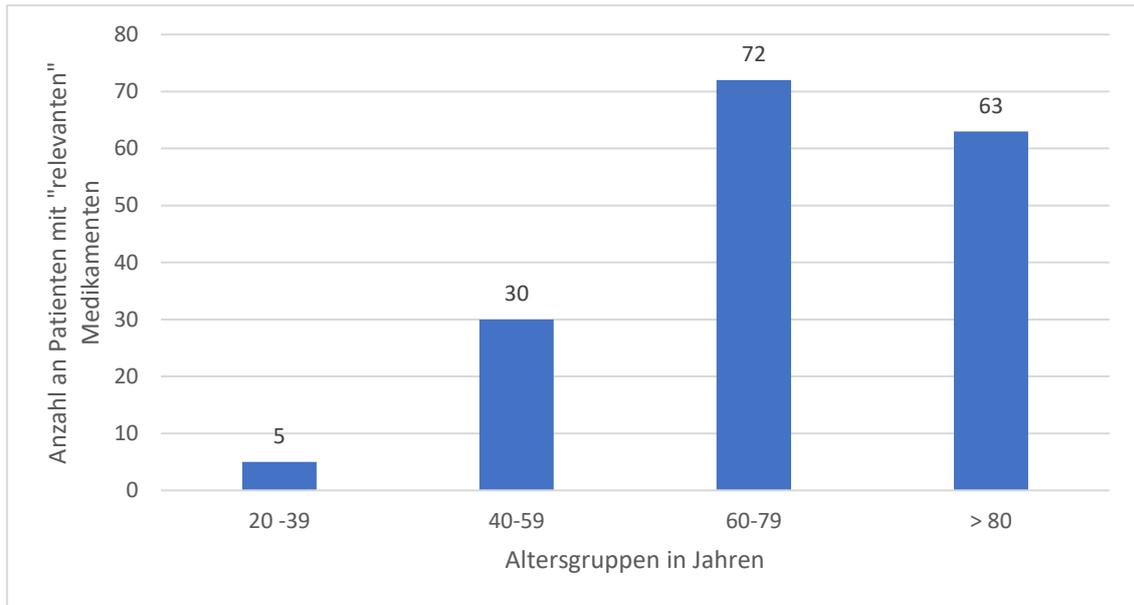


Abb. 10: Anzahl an Patienten mit „relevanten“ Medikamenten in den jeweiligen Altersgruppen

Prozentual gesehen war die Gruppe der über 80-Jährigen am stärksten betroffen. Hier nahmen 67% der Patienten in dieser Altersgruppe mindestens ein „relevantes“ Medikament ein. Darauf folgte die Gruppe der 60 – 79-Jährigen, bei denen 54% der Patienten betroffen waren. In der Gruppe der 40 – 59-Jährigen waren es 48% und in der Gruppe der 20 – 39-Jährigen 31%. (s. Tabelle 5)

Man sieht, dass die Anzahl der Medikamente, bei denen eine erhöhte Gefahr von Wechselwirkungen mit HCQ besteht, mit steigendem Alter zunahm. (s. Tabelle 5)

Der Kruskal-Wallis Test zeigt, dass sich die Anzahl an „relevanten“ Medikamenten zwischen den Altersgruppen signifikant unterschieden ($p = 0,0198$).

Table 5: Patienten mit „relevanten“ Medikamenten

	Gesamtanzahl an Patienten	Patienten mit „relevanten“ Medikamenten	Verhältnis Patienten mit „relevanten“ Medikamenten zur Gesamtanzahl
20 – 39-Jährige	16	5	31%
40 - 59-Jährige	62	30	48%
60 - 79-Jährige	132	72	54%
> 80-Jährige	94	63	67%
Total	305*	170	56%

**Bei einem Patienten lag keine Altersangabe vor*

Die am häufigsten in den Internetplattformen angegebene Wechselwirkung zwischen den bereits vorhandenen Medikamenten in unserer Patientenpopulation und HCQ war eine erhöhte hämatologische Toxizität (n=91). Die zweithäufigste Wechselwirkung war eine stärkere Wirkung des bereits vom Patienten eingenommenen Medikaments (n=79). Diese ist vor allem bei antidiabetischen Medikamenten von Bedeutung, bei denen eine konkomitante HCQ-Einnahme zu einer Hypoglykämie führen kann. In 50 Fällen war außerdem eine Erhöhung der Plasmakonzentration des bereits vorhandenen Medikaments möglich.

In neun Fällen war die Wechselwirkung eine Erhöhung der Plasmakonzentration von HCQ. Andere angezeigte Wechselwirkungen waren eine Verstärkung des immunsupprimierenden Effekts der ursprünglichen Medikation (n=3), Verringerung der Plasmakonzentration des bereits eingenommen Medikaments (n=2), oder verringerte Plasmakonzentration von HCQ (n=3).

3.4 Zusammenfassende Analyse von Patienten mit Ausschlusskriterien und/oder sonstigen „relevanten“ Krankheiten oder Medikamenten

Zählt man alle Patienten zusammen, bei denen ein Ausschlusskriterium, eine „relevante“ Komorbidität und/oder „relevante“ Medikation vorlag, so kommt man auf insgesamt 284 Patienten (93%).

Zusammengerechnet hatten in der Gruppe der 60 – 79-Jährigen somit insgesamt 127 Patienten mindestens einen Grund vorliegen, der gegen eine HCQ Einnahme sprach. In der Gruppe der über 80-Jährigen waren es 90 Patienten. Deutlich weniger waren es in der Gruppe der 20-39-Jährigen mit 55 Patienten und in der Gruppe der 20 – 39-Jährigen mit 11 Patienten. (s. Abb. 11)

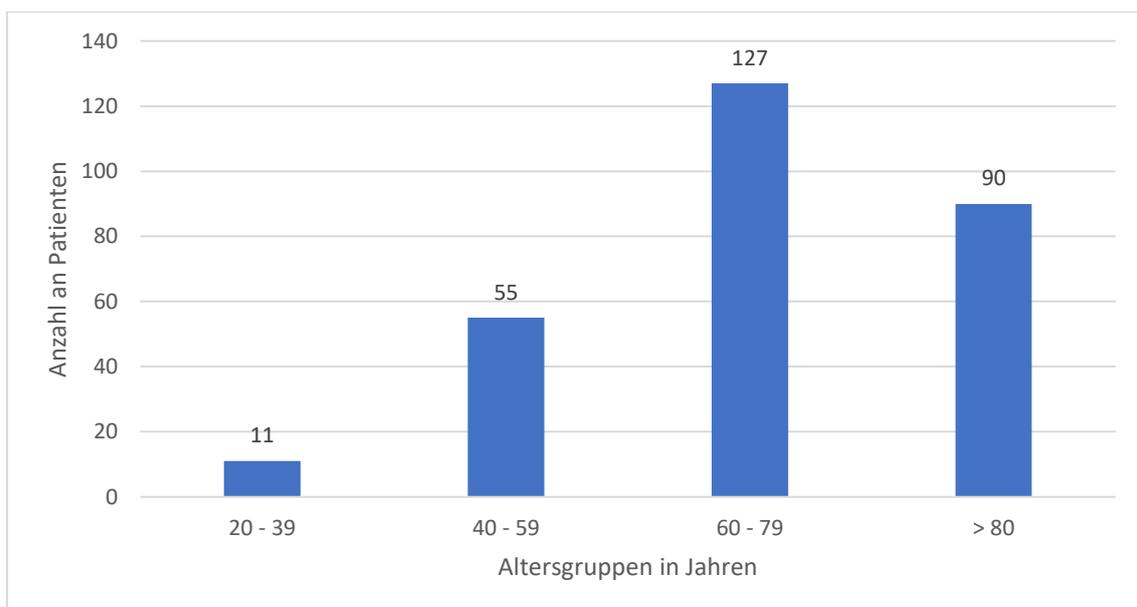


Abb. 11: Anzahl an Patienten mit Ausschlusskriterien, „relevanter“ Komorbidität und/oder „relevanter“ Komedikation in entsprechender Altersgruppe
(eine Person fehlt aufgrund von fehlender Altersangabe)

Es lagen somit bei 96% der Patienten über 60 Jahren entweder ein Ausschlusskriterium und/oder sonstige „relevante“ Krankheit oder Medikation vor, aufgrund derer man von einer Therapie mit HCQ absehen sollte.

In der Gruppe der 40 – 59-Jährigen waren es 89% der Patienten und in der jüngsten Gruppe, den 20 – 39-Jährigen war dies mit 69% immer noch bei mehr als zwei Drittel der Patienten der Fall. (s. Tabelle 6)

Anhand der prozentualen Werte kann man erkennen, dass mit steigendem Alter der Patienten auch die Gründe, die gegen eine HCQ-Einnahme sprachen, zunahmen.

Der Kruskal-Wallis Test zeigt, dass sich die Anzahl an Ausschlusskriterien, „relevanten“ Komorbiditäten und/oder „relevanten“ Medikamenten zwischen den Altersgruppen signifikant unterschieden ($p < 0,001$).¹⁰⁴

Mit der Steel-Dwass-Methode stellt man ergänzend fest, dass die über 80-Jährigen eine statistisch signifikant größere Anzahl an Ausschlusskriterien, „relevanten“ Krankheiten oder Medikamenten hatten als die drei anderen Gruppen (20 – 39-Jährige $p < 0,001$; 40 - 59-Jährige $p < 0,001$; 60 - 79-Jährige $p = 0,0031$). Außerdem hatten die 60 - 79-Jährigen eine statistisch signifikant größere Anzahl dieser Kriterien als die Gruppen der 20 - 39-Jährigen ($p = 0,0082$) und 40 - 69-Jährigen ($p=0,0023$).

Tabelle 6: Patienten mit Ausschlusskriterien (AK), „relevanten“ Komorbiditäten und/oder „relevanten“ Medikamenten

	Gesamtanzahl an Patienten	Patienten mit AK, „relevanter“ Krankheit und/oder Medikation	Verhältnis Patienten mit AK, „relevanter“ Krankheit oder Medikation zur Gesamtanzahl
20 - 39-Jährige	16	11	69%
40 - 59-Jährige	62	55	89%
60 - 79-Jährige	132	127	96%
> 80-Jährige	94	90	96%
Total	305*	284*	93%

*Bei einem Patienten mit relevanter Komorbidität lag keine Altersangabe vor

Zusammenfassende Tabelle mit Altersgruppen

Table 7: Zusammenfassende Tabelle aller oben genannten möglichen Faktoren, die eine HCQ-Gabe verbieten bzgl. aufgrund derer bei HCQ-Einnahme besondere Warnhinweise gelten.

- In Klammer: prozentualer Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe.

	20-39-Jährige	40-59-Jährige	60-79-Jährige	> 80-Jährige	Gesamtanzahl
Patienten in jeweiligen Altersgruppen	16	62	132	94	305*
Patienten mit Ausschlusskriterien	10 (62%)	49 (79%)	109 (83%)	84 (89%)	252 (83%)
Patienten mit „relevanten“ Komorbiditäten	3 (19%)	20 (32%)	77 (58%)	64 (68%)	165* (54%)
Patienten mit „relevanten“ Medikamenten	5 (31%)	30 (48%)	72 (54%)	63 (67%)	170 (56%)
Patienten mit Ausschlusskriterien, „relevanten“ Komorbiditäten und/oder „relevanten“ Medikamenten	11 (69%)	55 (89%)	127 (96%)	90 (96%)	284* (93%)

**Bei einem Patienten mit „relevanter“ Komorbidität lag keine Altersangabe vor*

3.5 Risiko einer signifikanten QT-Intervall Verlängerung in der Studienpopulation

3.5.1 QT-Intervall-verlängernde Medikamente

QT-Intervall-verlängernde Medikamente nehmen in dieser Analyse aufgrund ihres zahlreichen Vorkommens in unserer Studienpopulation und der durch sie verursachten Gefahr von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen eine besondere Stellung ein.

Insgesamt 188 (62%) der voruntersuchten Patienten nahmen regelmäßig mindestens ein QT-Intervall-verlängerndes Medikament ein.¹⁰⁴

Wie schon Im Abschnitt 3.2 beschrieben war die Einnahme von Medikamenten, welche QT-Intervall-Verlängerungen als mögliche Nebenwirkung haben, das mit Abstand am häufigsten angefallene Ausschlusskriterium.¹⁰⁴

Die Anzahl der Patienten mit genau einem QT-Intervall-verlängernden Medikament lag in unserer Studienpopulation bei 76. Insgesamt 61 Patienten nahmen bereits zwei und 33 Patienten drei verschiedene QT-Intervall-verlängernde Medikamente ein. 12 Patienten nahmen täglich vier QT-verlängernde Medikamente ein. Fünf Patienten hatten fünf verschiedene QT-Intervall-verlängernde Medikamente in Ihrer täglichen Medikation. Ein Patient nahm täglich sechs QT-Intervall-verlängernde Medikamente ein. (s. Abb. 12)

Es kamen in unserer Studienpopulation 43 verschiedene QT-Intervall-verlängernde Medikamente (s. Anhang) insgesamt 378-mal vor.

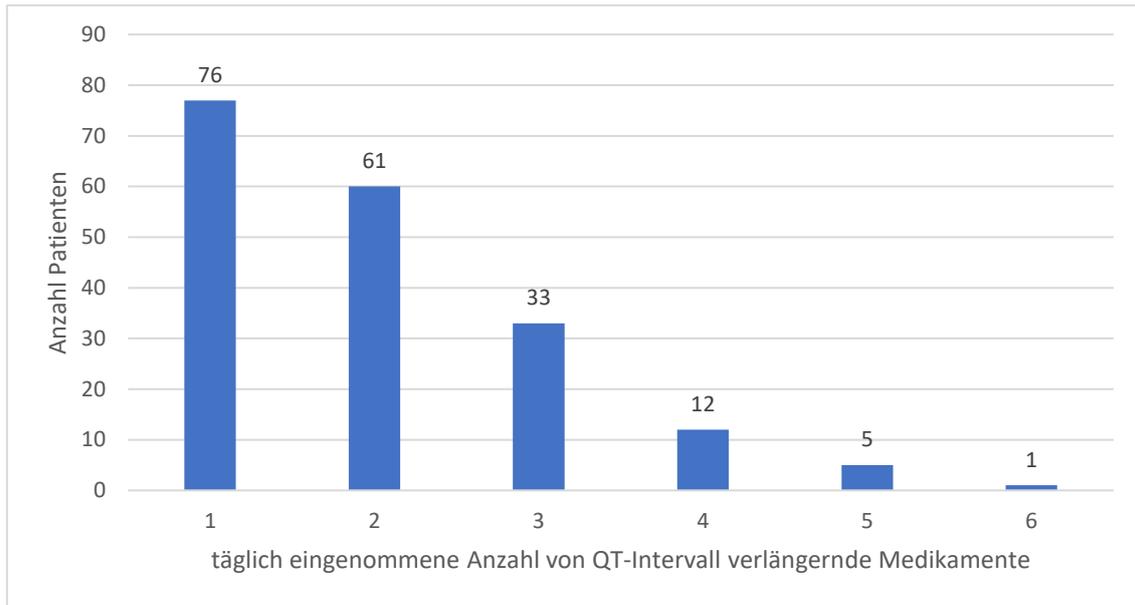


Abb. 12: Anzahl an täglich eingenommenen QT-Intervall-verlängernden Medikamenten mit jeweiliger Anzahl an Patienten

3.5.2 Patienten mit verlängertem QT-Intervall und QT-Intervall-verlängernden Medikamenten

Bei 13 Patienten wurde im Rahmen der Voruntersuchung zur Studienteilnahme eine verlängerte QT-Zeit ($QT_c > 450\text{ms}$) entdeckt und konnten deshalb nicht an der HCQ-Studie teilnehmen.

Von diesen Patienten nahmen Zwei keine QT-Intervall-verlängernde Medikamente ein. Sieben Patienten nahmen ein QT-Intervall-verlängerndes Medikament, drei nahmen zwei QT-Intervall-verlängernde Medikamente und eine Person drei QT-Intervall-verlängernde Medikamente.

Zum Zeitpunkt der Voruntersuchung lagen bei einigen Patienten kein EKG vor, sodass die tatsächliche Anzahl der Patienten mit verlängerter QT-Zeit eventuell höher war.

3.5.3 Tisdale-Score

Wie schon in Abschnitt 2.4 beschrieben kann der Tisdale-Score bei der Einschätzung des Risikos einer signifikanten QT-Zeit Verlängerung in hospitalisierten Patienten helfen. Es konnte in unserer Studienpopulation für jeden Patienten der entsprechende Tisdale-Score ausgerechnet werden.

3.5.3.1 Tisdale-Scores in unserer Studienpopulation zum Zeitpunkt der Voruntersuchung für eine Studienteilnahme an der HCQ-Studie

Die Berechnungen ergaben, dass 33 Patienten (11%) zur Gruppe mit hohem Risiko für eine signifikante QT-Zeit Verlängerung gehörten. Insgesamt 85 der Patienten (28%) fielen in die Gruppe mit moderatem Risiko. Die restlichen 187 Patienten (61%) hatten ein niedriges Risiko. (s. Abb. 13)

Der Median der Tisdale-Scores unserer Studienpopulation lag bei vier. Somit würde der Median in die Gruppe mit niedrigem Risiko (0 – 6 Punkte) für eine signifikante QT-Intervall-Verlängerung fallen.

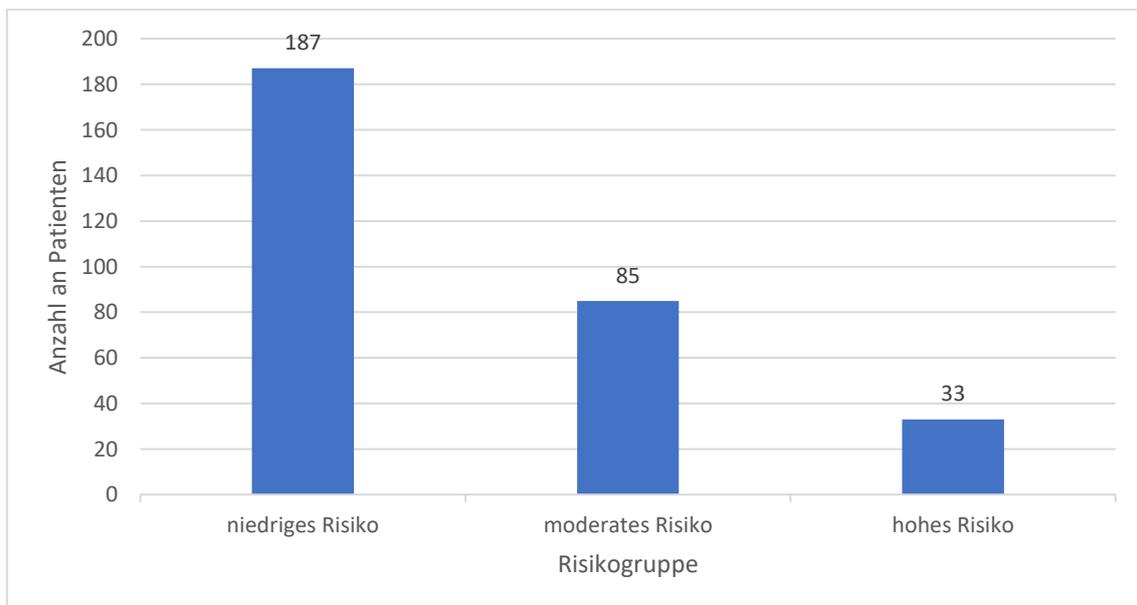


Abb. 13: Tisdale-Scores in der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Voruntersuchung

3.5.3.2 Tisdale-Scores nach hypothetischer Gabe von HCQ

In diesem Abschnitt wird analysiert, wie die Tisdale-Scores in unserer Studienpopulation ausgefallen wären, hätte man jedem der voruntersuchten Patienten HCQ verabreicht. Es handelt sich also um eine Analyse des Tisdale-Scores der Patienten nach hypothetischer HCQ-Einnahme.

Hätten alle voruntersuchten COVID-19 Patienten HCQ eingenommen, so würden 45 (15%) von ihnen in die Gruppe mit hohem Risiko für eine signifikante QT-Zeit Verlängerung fallen. In die Gruppe mit moderatem Risiko wären 124 Patienten (41%) einzuordnen gewesen. In der Gruppe mit niedrigem Risiko wären nur noch 136 Patienten (44%) gewesen.

Der Median der Tisdale-Scores unserer Studienpopulation nach hypothetischer HCQ Einnahme wäre bei 7 gewesen. Somit läge der Median in der Gruppe mit moderatem Risiko (7-10 Punkte).

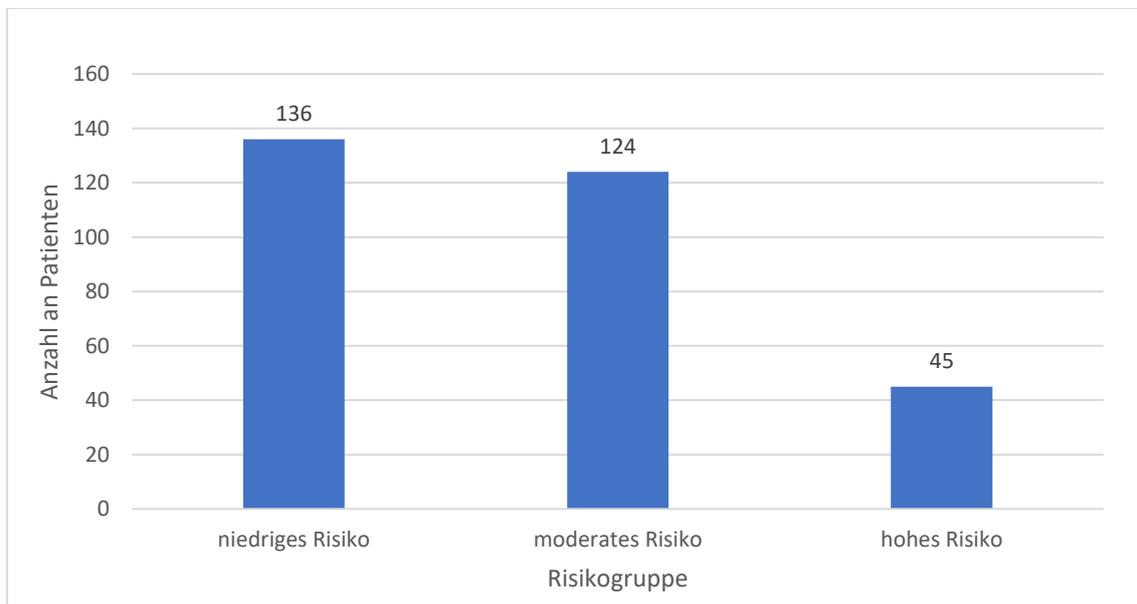


Abb. 14: Tisdale-Scores nach hypothetischer HCQ-Gabe

3.5.3.3 Vergleich der Tisdale-Scores vor und nach hypothetischer HCQ Einnahme

Vergleicht man nun die Tisdales-Scores in unserer Studienpopulation vor und nach einer hypothetischen HCQ-Einnahme fällt auf, dass es durch eine Einnahme von HCQ bei vielen Patienten zu einem Anstieg des Tisdale-Scores gekommen wäre.

Durch eine Einnahme von HCQ hätte sich die Anzahl an Patienten mit einem moderaten Risiko von 85 auf 124 Patienten gesteigert. In der Gruppe mit hohem Risiko hätten sich nun 45 anstatt von 33 Patienten wiedergefunden. (s. Abb. 15)

Prozentual hatten 39% der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Voruntersuchung entweder ein moderates oder hohes Risiko für eine signifikante QT-Intervall Verlängerung nach dem Tisdale-Score.

Hätte in der Studienpopulation jeder Patient zusätzlich HCQ eingenommen hätte, so wäre der Anteil auf 56% gestiegen. Damit wären mehr als die Hälfte der Patienten einem erhöhten Risiko einer signifikanten QT-Zeit Verlängerung ausgesetzt gewesen.

In dem unten dargestellten Diagramm wird die Risikoerhöhung durch HCQ-Einnahme nochmals verdeutlicht. (s. Abb. 15 und 16)

Der Bowkers Test zeigt, dass sich das Risiko für eine signifikante QT-Intervall Verlängerung in unserer Studienpopulation vor und nach hypothetischer HCQ-Einnahme statistisch signifikant unterscheidet ($p < 0,001$).

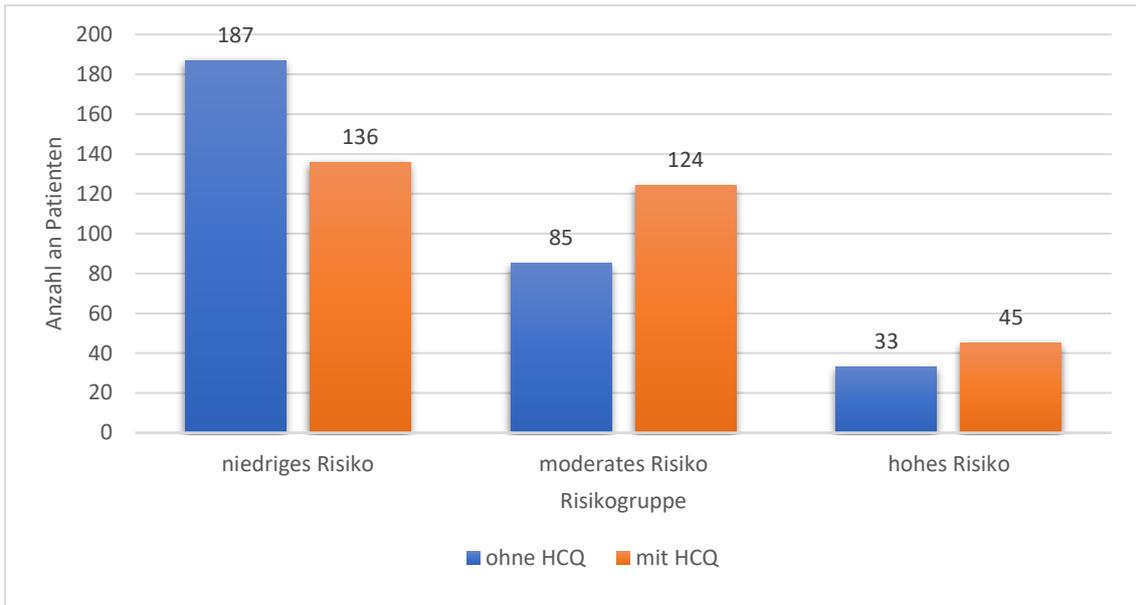


Abb. 15: Vergleich der Anzahl an Patienten in den jeweiligen Tisdale-Score Risiko-Gruppen vor und nach hypothetischer HCQ-Einnahme

4 Diskussion

4.1 Darstellung und Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Demographik

In der untersuchten Patientenpopulation waren etwas mehr männliche als weibliche Patienten (58% vs. 42 %) vertreten.¹⁰⁴ Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien über hospitalisierte COVID-19 Patienten überein, in denen beschrieben wurde, dass der Anteil an Männern bei hospitalisierten Patienten größer ist.¹⁰⁵ Garg et al. berichten in ihrer Studie von einem Anteil von 54% männlichen hospitalisierten COVID-19 Patienten.¹⁰⁵

Der Altersmedian unserer Patienten lag bei 71 Jahren.¹⁰⁴ Damit lag der Median des Alters in unserer Studienpopulation etwas höher als bisher in der Literatur beschrieben wurde. Hier wurde bisher ein Altersmedian von 62 Jahren für hospitalisierte COVID-19 Patienten in Deutschland angegeben.¹⁰⁶

Die Studienpopulation dieser retrospektiven Analyse deckt ein breites Altersspektrum ab. Der jüngste Patient war 21 und der älteste 95 Jahre. Die meisten Patienten befanden sich jedoch im Alter von 60 – 79 Jahren (ca. 1/3). In der Literatur findet man ähnliche Angaben zur Altersstruktur von hospitalisierten COVID-19 Patienten.¹⁰⁶

Das mediane Alter der Frauen in unserem Patientenkollektiv war höher als das der Männer. Während die Frauen in unserer Studienpopulation im Median 73 Jahre alt waren, lag der Median des Alters der männlichen Patienten bei 69 Jahre.¹⁰⁴ Diese Diskrepanz deckt sich mit Literaturangaben, welche besagen, dass Männer im Vergleich zu Frauen auch schon in jüngerem Alter schwere Verläufe haben können und auch jünger an COVID-19 versterben.¹⁰⁷

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die in dieser Dissertation analysierte Studienpopulation demographisch das allgemeine Bild von hospitalisierten COVID-19 Patienten realistisch darstellt.

4.1.2 Sicherheit einer HCQ-Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten

Von den 305 hospitalisierten COVID-19 Patienten hatten 93% eine Krankheit oder nahmen ein Medikament ein, aufgrund derer sie nicht an der Studie teilnehmen durften und/oder ein erhöhtes Risiko für Neben- oder Wechselwirkungen bestand.

Der häufigste Grund, weshalb Patienten von einer Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, war die Einnahme von QT-Intervall-verlängernden Medikamenten und dem damit verbundenen erhöhten Risiko von Herzrhythmusstörungen bei gleichzeitiger Einnahme von HCQ.¹⁰⁴ Dieses Risiko wird im nächsten Abschnitt detailliert erörtert.

Das zweithäufigste Ausschlusskriterium war die Behandlung der COVID-19 Patienten auf der Intensivstation.¹⁰⁴ Da in der COV-HCQ Studie die Wirksamkeit von HCQ bei hospitalisierten COVID-19 Patienten mit moderatem Schweregrad untersucht werden sollte, konnten diese schwer erkrankten Personen nicht an der Studie teilnehmen.

Andere angefallene Ausschlusskriterien waren hauptsächlich Krankheiten, bei denen strenge Kontraindikationen gegen die Einnahme von HCQ bestehen, wie z.B. Retinopathie, schwere Herzkrankheiten oder Myasthenia Gravis.¹⁰⁴

Einige Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, weil sie aufgrund von Demenz oder anderen kognitiven Einschränkungen nicht einwilligungsfähig waren.¹⁰⁴

Die häufigsten Krankheiten, die eine Gabe von HCQ zwar nicht ausschlossen, bei denen jedoch ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen besteht, waren Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz.¹⁰⁴

In unserer Studienpopulation hatten insgesamt 28% der Patienten Diabetes mellitus.¹⁰⁴ Diese Zahl ist vergleichbar mit Angaben aus anderen Studien bzgl. der Prävalenz von Diabetes mellitus bei hospitalisierten COVID-19 Patienten, nach denen 24% der Patienten unter Diabetes mellitus litten.¹⁰⁶ Auch der Anteil an Patienten mit Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz in unserer Studienpopulation ist ähnlich hoch wie der in anderen Studien über hospitalisierte COVID-19 Patienten. So berichten Ludwig et al., dass in ihrer Studie 19% der hospitalisierten COVID-19 Patienten eine

Herzinsuffizienz hatten (in unserer Studienpopulation ebenso 19%) und 19% eine Niereninsuffizienz (unsere Studienpopulation: 22%).^{104,106}

Der größte Anteil sämtlicher oben genannter Ausschlusskriterien und bzgl. HCQ relevanten Krankheiten und Medikamente fiel in unserem Patientenkollektiv bei Patienten mit einem Alter über 60 Jahre an.

Bei insgesamt 96% der Patienten in dieser Altersgruppe sollte HCQ entweder gar nicht oder nur mit besonderer Vorsicht gegeben werden. In unserer Studie waren 74% der Patienten über 60 Jahre alt.

Das heißt, dass gerade in der Altersgruppe, in der die Notwendigkeit eines wirksamen Medikaments gegen COVID-19 aufgrund des in dieser Altersgruppe besonders hohen Risikos, einen schweren Krankheitsverlauf zu erleiden, die meisten Kontraindikationen gegen HCQ zu erwarten sind.¹⁰⁴

4.1.3 Risiko der verlängerten QT-Zeit

Die Verlängerung des QT-Intervalls ist eine der Nebenwirkungen von HCQ.⁸⁵ Eine signifikante QTc-Verlängerung ist bei Männern mit einem QTc-Intervall über 450ms und bei Frauen über 470ms definiert.¹⁰⁸ Mit zunehmender Verlängerung des QT-Intervalls steigt für den Patienten die Gefahr, lebensgefährliche Arrhythmien wie z.B. Torsade de Pointes (TdP) zu entwickeln.⁹⁰ Bei QTc-Intervall Verlängerungen über 500ms ist dieses Risiko besonders hoch und klinisch relevant.¹⁰⁹

Neben dem Risiko von lebensgefährlichen Arrhythmien ist ein verlängertes QT-Intervall statistisch auch mit verlängertem Krankenhausaufenthalt, erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes, sowie einer höherer Mortalität im Krankenhaus assoziiert.^{110,111}

Bei hospitalisierten Patienten ist die Einnahme von QT-Intervall-verlängernden Medikamente einer der häufigsten Gründe für eine signifikante QT-Intervall Verlängerung.¹⁰⁹ Viele gängige Medikamente haben diese Nebenwirkung und häufig sind sich Patienten wie auch Ärzte dieser Gefahr nicht bewusst. Beispiele für QT-Intervall-verlängernden Medikamente, die in unserer Studienpopulation häufig eingenommen

wurden, sind Ciprofloxacin oder Citalopram. Auch eine Therapie mit Schleifendiuretika kam in unserer Studienpopulation sehr häufig vor. Diese können Veränderungen des Elektrolythaushalts verursachen und somit indirekt zu einer QT-Intervall Verlängerung beitragen.¹⁰⁹

In unserer Studienpopulation war die Einnahme von QT-Intervall-verlängernden Medikamenten der häufigste Faktor, der zu einem Studienausschluss führte. Insgesamt 62% unserer Patienten nahmen ein oder mehrere QT-Intervall-verlängernde Medikamente ein.¹⁰⁴ Mehr als ein Drittel unserer Studienpopulation nahmen täglich zwei oder mehr QT-Intervall-verlängernde Medikamente ein und eine Person sogar Sechs. Zu der Einnahmehäufigkeit von QT-Intervall-verlängernden Medikamenten in der Allgemeinbevölkerung oder bei hospitalisierten Patienten gibt es bisher nur wenige Studien. In einer Studie zur Abundanz von QT-Intervall-verlängernden Medikamente bei hospitalisierten Patienten auf internistischen Stationen wird berichtet, dass 74,5% der Patienten mindestens ein QT-verlängerndes Medikament einnahmen.¹¹² In einer anderen Studie nahmen 50,8% der Patienten mindestens ein QT-Intervall-verlängerndes Medikament während Ihres Krankenhausaufenthalts ein.¹¹³ Unser Anteil an Patienten mit QT-Intervall-verlängernden Medikamenten liegt also ungefähr in der Mitte zwischen den Ergebnissen dieser beiden Studien.

Aufgrund der QT-Intervall-verlängernden Nebenwirkung von HCQ, würde die zusätzliche Einnahme das Risiko für eine Herzrhythmusstörung in dieser Patientengruppe noch weiter erhöhen.

Insgesamt 13 Patienten hatten bereits bei der Voruntersuchung eine verlängerte QT-Zeit (QTc-Intervall >450ms) im EKG. Eine zusätzliche Gabe von HCQ würde auch bei diesen Patienten das Risiko der TdP deutlich erhöhen.¹⁰⁴

In einer Studie von Tisdale et al. wurden neben der Einnahme von Medikamenten noch weitere Risikofaktoren für eine signifikante QT-Zeit Verlängerung beschrieben und alle Faktoren zusammen im Tisdale-Score festgehalten.¹⁰³ Die anderen Faktoren wurden bereits in Abschnitt 2.4 beschrieben.

Aufgrund der hohen Bewertung von QT-Intervall-verlängernden Medikamenten im Tisdale-Score (+3 bei einem und +6 Punkte bei zwei oder mehr solcher Medikamente) und der häufigen Einnahme dieser Medikamente fallen die Anzahl an QT-Intervall-

verlängernden Medikamenten bei der Berechnung des Tisdale-Scores in unserer Studie am meisten ins Gewicht.

Andere in unserer Studienpopulation häufig angefallene Risikofaktoren nach dem Tisdale-Score waren Herzinsuffizienz, Alter über 68 Jahren und Einnahme von Schleifendiuretika.

Basierend auf der Berechnung des Tisdale-Scores hatten zum Zeitpunkt der Voruntersuchung für die COV-HCQ-Studie bereits 39% der Patienten (85 Patienten in der Gruppe mit moderatem Risiko und 33 in der mit hohem Risiko) eine erhöhte Gefahr einer signifikanten QT-Intervall Verlängerung.

Hätte man nun alle für die COV-HCQ Studie voruntersuchten Patienten aufgrund ihrer COVID-19 Erkrankung mit HCQ behandelt, so wäre das Risiko für eine signifikante QT-Intervall Verlängerung in dieser Patientengruppe nochmals deutlich gestiegen. Der Anteil der Patienten mit moderatem oder hohem Risiko wäre auf 56% gestiegen (124 Patienten in der Gruppe mit moderatem Risiko und 45 in der mit hohem Risiko). Somit wären mehr als die Hälfte der Patienten gefährdet gewesen eine signifikante QT-Intervall Verlängerung zu entwickeln, was wiederum für diese Patienten zu einer Erhöhung des Risikos von Herzrhythmusstörungen zur Folge gehabt hätte.

Entsprechend den Empfehlungen von Tisdale und Co. sollten bereits Patienten, die entsprechend des Scores in die Gruppe mit einem „moderaten Risiko“ einzustufen sind, regelmäßige EKG-Kontrollen bzw. sogar kontinuierliches EKG-Monitoring erhalten. Auch sollte bei diesen Patienten die spezifische Medikation mit einem Pharmakologen besprochen werden.¹⁰³ In der Patientengruppe mit einem „hohem Risiko“ sollten dazu noch so viele Risikofaktoren wie möglich eliminiert werden und auf eine Einnahme von QT-Intervall-verlängernden Medikamente, wenn möglich, komplett verzichtet werden. Es wird empfohlen, QT-Intervall-verlängernde Medikamente gegen solche auszutauschen, die diese Nebenwirkung nicht haben.¹⁰³

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass allein schon wegen dem Risiko für signifikante QT-Intervall Verlängerungen bereits über der Hälfte der Patienten in unserer Studienpopulation von einer HCQ-Einnahme abzuraten war.

Die durch den Tisdale-Risikoscore berechnete Gefahren der QT-Intervall-Verlängerungen können durch die Ergebnisse von anderen HCQ-Therapiestudien bei COVID-19 Patienten bestätigt werden. Eine Meta-Analyse beschreibt, dass ca. 10% der COVID-19 Patienten im Verlauf der HCQ-Therapie eine signifikante QT-Zeit-Verlängerung entwickelten.¹¹⁴ Noch höhere Risiken zeigen Ergebnisse aus Studien, in denen HCQ zusammen mit Azithromycin als COVID-19 Therapie gegeben wurde. Dazu wird in zwei Studien berichtet, dass über 20% der mit dieser Medikamentenkombination behandelten Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt Verlängerungen des QT-Intervalls von über 500ms aufwiesen.^{115,116}

4.2 Korrelation zwischen Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf und für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen bei HCQ-Einnahme

In dieser Analyse fiel auf, dass einige der in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf gleichzeitig auch Krankheiten sind, bei denen im SPC von Quensyl auf besonderen Gefahren bei der Einnahme von HCQ hingewiesen wird.¹⁰⁴

Wie in der Einleitung dieser Dissertation beschrieben, sind u.a. Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Niereninsuffizienz Risikofaktoren für einen schweren Verlauf mit COVID-19.¹

Diese drei Risikofaktoren waren die in unserer Studienpopulation am häufigsten vorgekommenen Vorerkrankungen, bei denen für eine HCQ-Einnahme besondere Warnhinweise gelten.¹⁰⁴

Somit sind einige Risikofaktoren, bei deren Vorliegen Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schweren COVID-19 Verlauf haben, dieselben, die auch das Risiko erhöhen, dass es bei Einnahme von HCQ zu einem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kommt.¹⁰⁴

Diese Korrelation der Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf und für ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen bei einer HCQ-Therapie spricht gegen einen sinnvollen Nutzen von HCQ in der COVID-19 Pandemie.

4.3 HCQ-Studien im Vergleich

Neben der COV-HCQ Studie wurden weltweit viele weitere Studien zur HCQ-Therapie bei COVID-19 Patienten durchgeführt.

Dabei zählen die „RECOVERY“ und „Solidarity“ Studien zu den größten und bedeutendsten Studien.

Die „RECOVERY“ Studie (Abk. für “Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy”) ist eine großangelegte Studie für potenzielle Therapieformen für COVID-19 Patienten in Großbritannien.⁹⁶ Bisher wurden im Rahmen dieser Studie neun verschiedene Therapiemöglichkeiten getestet.⁹⁶ Einige der Medikamente werden noch weiter untersucht, der Studienarm mit HCQ als Therapieoption wurde inzwischen beendet.⁹⁶ Die Studie ist randomisiert und kontrolliert, jedoch nicht verblindet.⁹⁶ Somit wissen der Patient und der behandelnde Arzt, mit welchem Medikament der Patient behandelt wird. Eingeschlossen wurden in diese Studie ausschließlich hospitalisierte COVID-19 Patienten.⁹⁶

Ähnlich wie die „RECOVERY“ Studie untersucht auch die „Solidarity“ Studie verschiedene Therapieoptionen auf deren Wirksamkeit gegen COVID-19.⁷³ Sie ist eine internationale Multicenter-Studie, welche von der WHO durchgeführt wurde.⁷³ Die „Solidarity“ Studie ist randomisiert und kontrolliert, aber nicht verblindet.⁷³ Auch hier wurden nur hospitalisierte COVID-19 Patienten eingeschlossen.⁷³

Bei beiden Studien wurde der Studienarm, bei dem COVID-19 Patienten mit HCQ behandelt wurden, vorzeitig beendet, da in diesen Patientengruppen gegenüber der Kontrollgruppe eine erhöhte Mortalität auffiel.^{76, 77}

Tatsächlich kann man jedoch die Ergebnisse der beiden Studien nicht direkt auf die COV-HCQ Studie transferieren, da bei den „RECOVERY“- und „Solidarity“-Studien die Einschussraten deutlich höher waren als bei der COV-HCQ Studie.^{73,96,104} Die „RECOVERY“ Studie hatte eine Einschussquote von 67%.⁹⁶ Die Einschussrate der „Solidarity“ Studie wird leider nicht angegeben, ist jedoch vermutlich aufgrund des ähnlich pragmatischen Studienaufbaus vergleichbar hoch.⁷³ Im Vergleich dazu lag die Einschussrate der COV-HCQ Studie nur bei 8%.¹⁰⁴ Es wurden also bei gleichem Patientenkollektiv (Einschluss nur von hospitalisierten COVID-19 Patienten, ähnliche

Charakteristiken der hospitalisierten COVID-19 Patienten: siehe Tabelle 8) deutlich mehr Patienten in der „RECOVERY“-Studie als in der COV-HCQ Studie eingeschlossen.^{73,96,104}

Tabelle 8: Vergleich zwischen COV-HCQ Studie, „RECOVERY“ Studie, und „Solidarity“ Studie^{76,96,110}

	COV-HCQ Studie	„RECOVERY“ Studie	„Solidarity“ Studie
Durchschnittsalter	68,8	65,4	Zwischen 50 und 70
Anteil Männer	58%	62%	60%
Prävalenz von Diabetes	28%	27%	20%
Prävalenz von Herzkrankheiten	32%	26%	20%
Einschlussrate	8%	67%	unbekannt

Nimmt man nun die Ergebnisse dieser Dissertation hinzu (93% der voruntersuchten COVID-19 Patienten mit Ausschlusskriterien und/oder erhöhtem Risiko von Neben- oder Wechselwirkungen) ist es beachtenswert, wie in der „RECOVERY“-Studie bei ähnlichem Patientenkollektiv eine Einschlussrate von 67% erreicht werden konnte.

Es liegt nahe, dass in der COV-HCQ Studie eine strengere Patientenselektion stattfand als in der „RECOVERY“-Studie.

Interessant wäre ein weiterführender Vergleich, ob diese strengere Patientenselektion zu einer geringeren Mortalität in der mit HCQ behandelten Patientengruppe geführt hätte. Für eine Aussage diesbezüglich konnten jedoch nicht genug Patienten in die COV-HCQ Studie eingeschlossen werden.

Allerdings zeigen auch andere Studien, welche ähnlich niedrige Einschlussraten wie die COV-HCQ Studie („HYCOVID“-Studie: 14%; „TEACH“-Studie: 17%) vorweisen, eine erhöhte Mortalität bei hospitalisierten COVID-19 Patienten mit HCQ-Therapie.^{117,118}

Auch das Ergebnis einer Metaanalyse von Axfors et al. zeigt klar, dass HCQ keinen klinischen Nutzen in hospitalisierten COVID-19 Patienten hat, sondern in diesem Patientenkollektiv tendenziell eher zu einer erhöhten Mortalität führt.¹⁰²

4.4 Fazit

Hospitalisierte COVID-19 Patienten mit moderatem Krankheitsverlauf haben größtenteils Komorbiditäten oder nehmen Medikamente ein, die in der Interaktion mit HCQ gefährliche Nebenwirkungen zur Folge haben können. Insbesondere ältere Patienten sind aufgrund ihrer häufigen Komorbiditäten und ihrer Alltags-Medikation besonders stark gefährdet bei Einnahme von HCQ gefährliche Nebenwirkungen zu erleiden. Somit ist in der Patientengruppe, die das höchste Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf hat, auch das Risiko für Nebenwirkungen bei HCQ-Einnahme am größten.

Ein großer Anteil der hospitalisierten COVID-19 Patienten hat aufgrund von Vorerkrankungen und Medikamenten bereits ein erhöhtes Risiko für eine signifikante QT-Intervall Verlängerung. Dieses Risiko würde durch eine HCQ-Einnahme nochmals erhöht werden.

Aufgrund dieser Beobachtungen kann man von erheblichen Sicherheitsbedenken bezüglich einer HCQ-Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten ausgehen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation liefern somit weitere Argumente, die den zurzeit geltenden wissenschaftlichen Konsens bestätigen, der besagt, dass HCQ für die Behandlung von hospitalisierten COVID-19 Patienten nicht empfohlen werden kann.⁷⁰

4.5 Limitierungen

Basierend auf den Ergebnissen dieser Dissertation kann keine Aussage über die Wirksamkeit von HCQ gegen COVID-19 getätigt werden. Es wurde bewusst keine Analyse zur Wirksamkeit von HCQ in der Studienpopulation durchgeführt, da dafür die Rekrutierungszahlen in der COV-HCQ Studie zu gering waren.

5 Zusammenfassung

COVID-19 verursachte bis Dezember 2021 weltweit den Tod von 5,1 Millionen Menschen.³

Der Bedarf nach einer effektiven Therapie gegen COVID-19 war und ist weiterhin groß. Deshalb wurden viele Medikamente mit bekannter antiviraler Wirkung auf eine Wirkung gegen COVID-19 getestet. Nachdem Hydroxychloroquin *in vitro* und ersten *in vivo* Studien vielversprechende Resultate zeigte, starteten weltweit klinische Studien zur HCQ-Therapie für COVID-19 Patienten.^{45,91,92}

In Deutschland begann die von der Universität Tübingen initiierte COV-HCQ Studie, in der die Wirksamkeit von HCQ in hospitalisierten COVID-19 Patienten mit moderatem Krankheitsverlauf getestet werden sollte.

Bei der Durchführung der Studie fiel auf, dass aufgrund von Vorerkrankungen und Medikamenten die Mehrheit, der für die Studie voruntersuchten COVID-19 Patienten nicht an der Studie teilnehmen durften.

In dieser Dissertation wurden retrospektiv die in der Studienpopulation vorgekommen Krankheiten und Medikamente, bei denen Sicherheitsbedenken bzgl. einer Therapie mit HCQ vorlagen, analysiert. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Analyse des Risikos von signifikanten QT-Intervall-Verlängerungen in der Studienpopulation.

Es wurden insgesamt 305 hospitalisierte COVID-19 Patienten für eine Teilnahme an der COV-HCQ Studie voruntersucht.

Bei 252 Patienten (83%) fiel mindestens ein Ausschlusskriterium an, aufgrund dessen Sie nicht an der Studie teilnehmen durften. Das häufigste in unserer Studienpopulation vorgekommenen Ausschlusskriterium war die Einnahme von QT-Intervall-verlängernden Medikamenten.

Bei einer weiterführenden Analyse der in unserer Studienpopulationen vorbestehenden Krankheiten und Medikationen, welche jedoch keine Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme darstellten, zeigte sich, dass 165 Patienten (54%) mindestens eine Vorerkrankung aufwiesen, bei der die HCQ-Einnahme mit erhöhten Risiken von Nebenwirkungen einhergeht. 170 Patienten (56%) nahmen mindestens ein Medikament ein, bei dem ein erhöhtes Risiko für Wechselwirkungen mit HCQ besteht.

Insgesamt wiesen somit 93% der voruntersuchten COVID-19 Patienten eine Krankheit auf oder nahmen ein Medikament ein, aufgrund derer sie nicht an der Studie teilnehmen durften oder eine erhöhte Gefahr für Neben- oder Wechselwirkungen bestand.

Die Anzahl an Krankheiten und Medikamenten, aufgrund derer eine Einnahme von HCQ mit erhöhten Risiken verbunden wäre, stieg mit dem Alter.

Des Weiteren zeigte sich, dass durch eine HCQ-Einnahme in unserer Studienpopulation das Risiko von signifikanten QT-Intervall-Verlängerungen und somit auch das Auftreten potenziell lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen deutlich gestiegen wäre.

Basierend auf unseren Daten kann man somit von erheblichen Sicherheitsbedenken bezüglich einer HCQ-Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten ausgehen. Speziell bei älteren, multimorbiden COVID-19 Patienten, welche das größte Risiko eines schweren COVID-19 Verlaufs haben, sind die Sicherheitsbedenken für eine Behandlung mit HCQ am höchsten.

6 Literaturverzeichnis

1. Kim L, Garg S, O'halloran A, u. a. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) -Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. Published online 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1012
2. Tang X, Wu C, Li X, u. a. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):1012–1023. doi:10.1093/nsr/nwaa036
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization, 2020. <https://covid19.who.int/>. Zugegriffen am 21. November 2021.
4. Yao X, Ye F, Zhang M, u. a. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732–739. doi:10.1093/cid/ciaa237
5. Wang M, Cao R, Zhang L, u. a. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
6. Pneumonia of unknown cause – China. World Health Organization. 05.01.2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>. Zugegriffen am 22. November 2020.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, u. a. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/nejmoa2001017
8. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, u. a. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021;184(19):4848–4856. doi:10.1016/J.CELL.2021.08.017
9. Hokello J, Sharma AL, Shukla GC, Tyagi M. A narrative review on the basic and clinical aspects of the novel SARS-CoV-2, the etiologic agent of COVID-19. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1686–1686. doi:10.21037/atm-20-5272
10. Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):1018–1019. doi:10.1016/S1473-3099(20)30641-1
11. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, u. a. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):920–928. doi:10.1016/S1473-3099(20)30314-5
12. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Zugegriffen am 22. November 2020.

13. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. 2020.
<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Zugegriffen am 14. Oktober 2020.
14. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). Robert-Koch-Institut. 19.11.2021. www.rki.de/covid-19-situationsbericht. Zugegriffen am 21. November 2021.
15. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Inf Dis.* 20(5):533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1 zitiert nach <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Zugegriffen am 06. Februar 2022
16. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Robert Koch-Institut. 2020.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=0839402566285E3BC49FEDD36587F8AD.internet082?nn=13490888#doc13776792bodyText12. Zugegriffen am 22. Januar 2021.
17. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:496–504. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.076
18. Billah MA, Miah MM, Khan MN. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242128. doi:10.1371/journal.pone.0242128
19. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the basic reproduction number (R0). *Emerg Infect Dis.* 2019;25(1):1–4. doi:10.3201/eid2501.171901
20. Müller O, Neuhann F, Razum O. Epidemiology and control of COVID-19. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2020;145(10):670–674. doi:10.1055/a-1162-1987
21. Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the basic reproduction number for COVID-19: A systematic review and meta-Analysis. *J Prev Med Public Heal.* 2020;53(3):151–157. doi:10.3961/JPMPH.20.076
22. Anderson RM, May RM. Directly transmitted infectious diseases: Control by vaccination. *Science.* 1982;215(4536):1053–1060. doi:10.1126/science.7063839
23. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: Insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med.* 2009;7(1):30. doi:10.1186/1741-7015-7-30
24. Guidelines for non-pharmaceutical interventions to reduce the impact of COVID-19 in the EU/EEA and the UK. 24. September 2020. European Centre for Disease Prevention and Control; 2020
25. RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Robert Koch-Institut. 2015.

https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publikationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen am 06.02.2022.

26. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol*. 2020;92(11):2543–2550. doi:10.1002/jmv.26041
27. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(8):113–122. doi:10.46234/ccdcw2020.032
28. Ko JY, Danielson ML, Town M, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)–Associated Hospitalization: COVID-19–Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. Published online 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1419
29. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–346. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2
30. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
31. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses*. 2015;1282:1–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
32. Corman VM, Lienau J, Witzentrath M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Internist*. 2019;60(11):1136–1145. doi:10.1007/s00108-019-00671-5
33. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh M, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(8):e217–e227. doi:10.1016/S1473-3099(18)30127-0
34. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: Diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*. 2015;12(1). doi:10.1186/s12985-015-0439-5
35. Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):e238–e244. doi:10.1016/S1473-3099(20)30484-9
36. Gao Y, Shi C, Chen Y, et al. A cluster of the Corona Virus Disease 2019 caused by incubation period transmission in Wuxi, China. *J Infect*. 2020;80(6):666–670. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.042
37. Cheng PKC, Wong DA, Tong LKL, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004;363(9422):1699–1700. doi:10.1016/S0140-6736(04)16255-7

38. Lu R, Zhao X, Li J, u. a. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
39. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*. 2020;19:100682. doi:10.1016/j.genrep.2020.100682
40. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, u. a. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–386. doi:10.1007/s11481-020-09944-5
41. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, u. a. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017–1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
42. Eckert N. Abwehr im Ausnahmezustand. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(43):A2044–A2046.
43. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, u. a. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198–209. doi:10.1111/his.14134
44. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254–266. doi:10.1016/j.cca.2020.05.044
45. Tang S, Mao Y, Jones RM, u. a. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int*. 2020;144:106039. doi:10.1016/j.envint.2020.106039
46. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, u. a. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564–1567. doi:10.1056/nejmc2004973
47. Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–9. doi:10.1186/S12879-021-06222-4/PEER-REVIEW
48. Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, Dessie G, Aragaw AM. Incubation Period of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus 2 that Causes Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2020;93:100607. doi:10.1016/j.curtheres.2020.100607
49. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. „Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis“ [Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis]. *Rev Clin Esp*. 2021;221(2):109–117. doi:10.1016/j.rce.2020.08.005
50. McAloon C, Collins Á, Hunt K, u. a. Incubation period of COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8). doi:10.1136/bmjopen-2020-039652
51. Chen N, Zhou M, Dong X, u. a. Epidemiological and clinical characteristics of

- 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
52. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
 53. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10):2000180. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
 54. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, u. a. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(34). doi:10.1073/PNAS.2109229118
 55. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 2020;61(3):E304–E312. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530
 56. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, u. a. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234765. doi:10.1371/journal.pone.0234765
 57. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
 58. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, u. a. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013–1022. doi:10.1002/jmv.26368
 59. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Robert Koch-Institut. 2020. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html. 71 Zugriffen am 16. November 2020
 60. Mattiuzzi C, Henry BM, Lippi G. Making sense of rapid antigen testing in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) diagnostics. *Diagnostics*. 2020;8(1):27–31. doi:10.1515/dx-2020-0131
 61. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, u. a. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(8). doi:10.1002/14651858.CD013705
 62. Miller TE, Garcia Beltran WF, Bard AZ, u. a. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *FASEB J*. 2020;34(10):13877–13884. doi:10.1096/fj.202001700RR
 63. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A

- comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron.* 2020;165:112454. doi:10.1016/j.bios.2020.112454
64. Wang W, Xu Y, Gao R, u. a. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843–1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
 65. Neef V, Piekarski F, Zacharowski K, Raimann FJ. SARS-CoV-2-Pandemie – eine Meta-Analyse zur Klinik, Diagnostik und Therapie der Infektion. *Anesthesiol und Intensivmed.* 2020;61(11):480–491. doi:10.19224/ai2020.480
 66. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876–877. doi:10.1055/s-0040-1709650
 67. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390. doi:10.1016/J.PCAD.2020.03.001
 68. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87–93. doi:10.2214/AJR.20.23034
 69. Kluge S, Janssens U, Spinner CD, Pfeifer M, Marx G, Karagiannidis C. Clinical practice guideline: Recommendations on in-hospital treatment of patients with COVID-19. *Dtsch Aerzteblatt Int.* 2021;118:1–8. doi:10.3238/arztebl.m2021.0110
 70. Kluge S, Janssens U, Welte T, u. a. S3-Leitlinie-Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 05.10.2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGl_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf. Zugegriffen am 21. November 2021.
 71. Medikamente gegen Coronavirus – Der aktuelle Forschungsstand. vfa - Die forschenden Pharma-Unternehmen. Stand 18. November 2021. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/therapeutische-medikamente-gegen-die-coronavirusinfektion-covid-19>. Zugegriffen am 21. November 2021
 72. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, u. a. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. doi:10.1056/nejmoa2007764
 73. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021; 384:497-511. doi:10.1056/nejmoa2023184
 74. Lamontagne F, Agoritsas T, MacDonald H, u. a. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. doi:10.1136/bmj.m3379
 75. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, u. a. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.*

- 2021;385:e81. doi:10.1056/NEJMOA2108163
76. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, u. a. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1184–1195. doi:10.1056/NEJMOA2109682
 77. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):145–153. doi:10.1007/s12016-010-8243-x
 78. Lei ZN, Wu ZX, Dong S, u. a. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of malaria and repurposing in treating COVID-19. *Pharmacol Ther.* Published online 2020. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107672
 79. Rothe C et al. Empfehlungen zur Malariaprophylaxis. *Flugmedizin Tropenmedizin Reisemedizin.* 2020;27:163–197. doi:10.1055/a-1204-1496
 80. Khuroo MS. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(3):106101. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106101
 81. Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit. 2016. https://www.dtg.org/images/Leitlinien_DTG/Leitlinie_Malaria_2016.pdf. Zugegriffen am 24. Januar 2021.
 82. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155–166. doi:10.1038/s41584-020-0372-x
 83. Liu J, Cao R, Xu M, u. a. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6(1):16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
 84. Hydroxychloroquin. Gelbe Liste. Stand: 05.01.2020. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Hydroxychloroquin_3297#Anwendung. Zugegriffen am 20. November 2020.
 85. Quensyl Fachinformation. Sanofi. Stand Oktober 2021. <https://mein.sanofi.de/produkte/Quensyl/Downloads?id=1e8a9f80-25e3-417e-a339-7fa9ea9984d9>. Zugegriffen am 21. November 2021.
 86. Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy — implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):693–703. doi:10.1038/s41584-018-0111-8
 87. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386–1394. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058
 88. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(17):E450–E453. doi:10.1503/cmaj.200528

89. Hooks M, Bart B, Vardeny O, Westanmo A, Adabag S. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval. *Hear Rhythm*. 2020;17(11):1930–1935. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.029
90. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89(11):1363–1372. doi:10.1136/heart.89.11.1363
91. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi:10.5582/bst.2020.01047
92. Gautret P, Lagier JC, Parola P, u. a. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
93. Letter of Authorization - chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate. U.S. Food & Drug Administration. 28.03.2020. <https://www.fda.gov/media/136534/download>. Zugegriffen am 11. November 2020.
94. Gao J, Hu S. Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biosci Trends*. 2020;14(2):156–158. doi:10.5582/bst.2020.03072
95. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. European Medicines Agency. 01.04.2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf. Zugegriffen am 11. November 2020.
96. The RECOVERY Collaborative Group*. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–2070. doi:10.1056/nejmoa2022926
97. Tang W, Cao Z, Han M, u. a. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849
98. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, u. a. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
99. Tang W, Khalili L, Giles J, u. a. The Rise and Fall of Hydroxychloroquine with the COVID-19 Pandemic: Narrative Review of Selected Data. *Rheumatol Ther*. 2021;8:681–691. doi:10.1007/s40744-021-00315-x
100. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley D and Romero KA. QT drug List. <https://crediblemeds.org/>. Zugegriffen am 31. Januar 2021.
101. Drug Interactions Checker. Medscape. <https://reference.medscape.com/drug->

- interactionchecker. Zugegriffen am 31. Januar 2021.
102. COVID-19 Drug Interactions. The University of Liverpool. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>. Zugegriffen am 31. Januar 2021.
 103. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, u. a. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479–487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
 104. Gabor JJ, Kreidenweiss A, Weber S, u. a. A call to caution when hydroxychloroquine is given to elderly COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2021;0(0). doi:10.1016/j.ijid.2021.04.009
 105. Garg S, Kim L, Whitaker M, u. a. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458–464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3
 106. Ludwig M, Jacob J, Basedow F, Andersohn F, Walker J. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis*. 2021;103:316–322. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.204
 107. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, u. a. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020;11(1):1–10. doi:10.1038/s41467-020-19741-6
 108. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(1):16–23. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x
 109. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:1047–1060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704
 110. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, u. a. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) study. *Crit Care Med*. 2012;40(2):394–399. doi:10.1097/CCM.0b013e318232db4a
 111. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, u. a. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):362–367. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.067
 112. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug–drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1P1):109–115. doi:10.1016/j.jfma.2018.01.016
 113. Pasquier M, Pantet O, Hugli O, u. a. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Intern Med J*. 2012;42(8):933–940.

doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02447.x

114. Agstam S, Yadav A, Kumar-M P, Gupta A. Hydroxychloroquine and QTc prolongation in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2021;21(1):36–43. doi:10.1016/j.ipej.2020.10.002
115. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, u. a. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1425–1433. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.014
116. O’Connell TF, Bradley CJ, Abbas AE, u. a. Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(1):16–25. doi:10.1016/j.jacep.2020.07.016
117. Dubée V, Roy PM, Vielle B, u. a. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1124–1130. doi:10.1016/J.CMI.2021.03.005
118. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, u. a. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(10). doi:10.1093/OFID/OFAA446
119. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, u. a. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021;12(1):2349. doi:10.1038/s41467-021-22446-z

7 Anhang

Table 9: Liste von Medikamenten, die in unserer Studienpopulation vorkamen und bei denen eine erhöhte Gefahr von Wechselwirkungen mit HCQ besteht

Abiraterone (Zytiga)	Metoclopramid*
Alfuzosin*	Melperon*
Amiodaron*	Memantin
Amitriptylin*	Metformin
Amphotericin B	Methotrexat
Aripiprazol*	Metoprolol
Azithromycin*	Metronidazol*
Carbamazepin	Mirabegron
Ciclosporin	Mirtazapin*
Cimetidin	Moxifloxacin*
Ciprofloxacin*	Mycophenolate
Citalopram*	Novalgin
Clarithromycin*	Olanzapin*
Clopidogrel	Olodaterol*
Clozapin*	Ondansetron*
Cotrimoxazol*	Opi Pramol
Dabigatran	Oxcarbazepin
Digoxin	Phenytoin
Donezepil	Pipamperon*
Doxepin*	Posaconazol*
Dronedaron	Primidon
Edoxaban	Promethazin
Empagliflozin	Propofol
Escitalopram	Quetiapin*
Fenoterol*	Ranolazin*
Flecainid*	Risperidon*
Fluconazol*	Roxithromycin*
Fluoxetin*	Sertralin*
Formoterol*	Siptagliptin
Furosemid	Solifenacin*
Galantamin*	β-Sympathomimetika*
Haloperidol*	Tacrolimus*
Hydrochlorothiazid	Tazobactam*
Hydroxyzin	Tizanidin*
Insulin	Torasemid
Ivabradin*	Tramadol*
Lithium*	Trimipramin*
Loperamide	Venlafaxin*

* QT-Intervall-verlängernde Medikamente

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Institut für Tropenmedizin des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. P. G. Kremsner durchgeführt.

Die Konzeption dieser retrospektiven Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Gabor (Institut für Tropenmedizin Tübingen).

Die benötigten Patientendaten der COVID-19 Patienten, die im Universitätsklinikum Tübingen für eine Teilnahme an der COV-HCQ Studie voruntersucht wurden, wurden von mir erhoben.

Die Patientendaten aus dem Kreisklinikum Reutlingen wurden von Stefan Kubicka und Jens Leitlein, aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart von Matthias Schwab, aus dem Zollernalb-Klinikum Balingen von Erwin Biecker und aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf von Benno Kreuels freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Sämtliche Bearbeitungen und Analysen der anonymisierten Patientendaten erfolgten eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung wurde nach einmaliger Beratung durch Herrn Blumenstock (Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen) von mir durchgeführt.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab publiziert. (s. Anhang: Publikation)

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

9 Publikation

Aus dieser Arbeit ist folgende Veröffentlichung hervorgegangen:

Gabor JJ, Kreidenweiss A, Weber S, Salama M, Sulyok M, Sulyok Z, Koehne E, Esen M, Kreuels B, Shamsrizi P, Biecker E, Mordmüller B, Berg CP, Fusco S, Köhler C, Kubicka S, Leitlein J, Addo M, Ramharter M, Schwab M, Bissinger AL, Velavan TP, Krishna S, Kremsner PG,

A call to caution when hydroxychloroquine is given to elderly COVID-19 patients,
International Journal of Infectious Diseases (2021), doi:
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.009>

10 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Kreamsner für die Annahme als Doktorand und für die Überlassung des Themas.

Bei Herrn Dr. med. Gabor bedanke ich mich vielmals für seine außergewöhnlich gute Betreuung während dem Erarbeiten der Dissertation.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Familie für die Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus.