



# Arzneimittelnutzung unter Pandemiebedingungen

*Irit Nachtigall, Christiane Hartog, Caroline Isner,  
Maria J.G.T. Vehreschild und Marzia Bonsignore*

## Inhaltsverzeichnis

- 11.1 Einleitung – 172**
- 11.2 Beispiele für Medikamente zur Behandlung von Covid-19 – 173**
  - 11.2.1 Hydroxychloroquin – 173
  - 11.2.2 Ivermectin – 175
  - 11.2.3 Remdesivir – 176
- 11.3 Entwicklung von Leitlinien – 181**
- 11.4 Forschung in der Pandemie – 181**
  - 11.4.1 Publikationen in der Pandemie – 183
- 11.5 Brauchen wir eine Krisenethik? – 184**
- 11.6 Fazit – 185**
  - Literatur – 185**

## ■ ■ Zusammenfassung

*Die Covid-19-Pandemie ist auch in Bezug auf die Arzneimittelversorgung eine ganz besondere Situation. Die rasche und dramatische Entwicklung der neuartigen Infektionskrankheit stellte und stellt die Mitarbeitenden medizinischer Einrichtungen vor große Herausforderungen. Die Evidenz für neue oder bekannte Medikamente lag anfangs noch nicht vor und eine durch Impfungen vermittelte Präventionsmöglichkeit stand ebenfalls noch nicht zur Verfügung. Viele Studien erfolgten parallel, Pressemeldungen zu Ergebnissen überschlugen sich und waren geprägt von Hoffnung und Frustration. Nicht immer wurde in diesem Kontext die einer Therapieempfehlung zugrunde liegende Evidenz in dem Ausmaß geprüft, wie es im prä-pandemischen Setting üblich gewesen wäre.*

*Dieses Kapitel rekapituliert am Beispiel dreier Medikamente die Bemühungen um die zeitnahe Identifizierung von wirksamen und sicheren Therapieoptionen und die sich daraus ergebenden Herausforderungen in Bezug auf wissenschaftliche Ansprüche und ethische Aspekte.*

## 11.1 Einleitung

Die ersten Nachrichten über eine bisher unbekannte respiratorische Infektion erreichten rund um Weihnachten 2019 die Welt. Zu diesem Zeitpunkt war der verursachende Erreger noch unklar. Mit Blick nach Wuhan in China ahnte kaum jemand, dass dies der Anfang einer Pandemie werden sollte. Kurz vor dem Jahreswechsel meldete China die Fälle offiziell an die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Wenige Tage später, am 07.01.2020, wurde der Erreger als eine neue Art aus der Familie der Coronaviren identifiziert und am 11.01.2020 meldete China den ersten Todesfall. In den folgenden Wochen und Monaten kam es zu einer weltweiten Ausbreitung des Virus. Am 11.02.2020 gab die WHO dem Virus den Namen SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

und die dadurch ausgelöste Krankheit wurde Covid-19 (coronavirus disease 2019) genannt. Am 23.02.2020 starben in Italien, dem ersten schwer betroffenen Land in Europa, die ersten Europäer an Covid-19 (The New York Times 2020). Italien riegelte die ersten Städte ab; Bilder von überfüllten Intensivstationen und Berichte über den Mangel an Beatmungsgeräten gingen um die Welt. Auch in Deutschland traten bald die ersten Fälle auf. Allmählich wurde auch hier der Ernst der Erkrankung deutlich. Diese Erkenntnis führte zu einer zunehmenden Verunsicherung in der Bevölkerung und zur Gründung eines nationalen Krisenstabs.

Am 11. März 2020 erklärte die WHO die bisherige Epidemie zu einer Pandemie (Robert Koch-Institut 2020). Die folgenden zwei Jahre waren geprägt von der intensiven Suche nach effektiven präventiven und therapeutischen Maßnahmen. Noch nie suchten so viele Forscher auf der ganzen Welt gleichzeitig nach einem Heilmittel.

Aufgrund der Brisanz der Situation wurden bis dato geltende Regeln zur Translation von Medikamenten in die klinische Anwendung teilweise außer Kraft gesetzt. Die Veröffentlichung von Studienergebnissen wurde manchmal nicht abgewartet, sondern bereits auf die Pressemitteilungen reagiert oder es wurden sogar erste Ergebnisse aus In-vitro-Studien übernommen. Da die Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe in der Regel Jahre bis Jahrzehnte dauert, wurde in der Anfangsphase der Pandemie versucht, auf bekannte Medikamente zurückzugreifen. Bekannte Wirkstoffe oder Antikörper, die sich gegen andere Virus-erkrankungen richteten, wurden umgewidmet. Der Vorteil beim Einsatz bereits bekannter Substanzen ist, dass diese die klinischen Testphasen schon durchlaufen haben und eine Zulassung somit schneller möglich ist. Mögliche Nebenwirkungen sind bereits bekannt.

Beispielhaft wird im Folgenden die Nutzung von drei unterschiedlichen Medikamenten beschrieben, die trotz unsicherer medizinischer Evidenz einen regelrechten Hype ausgelöst haben und breitflächig im Krankenhaus eingesetzt wurden.

## 11.2 Beispiele für Medikamente zur Behandlung von Covid-19

### 11.2.1 Hydroxychloroquin

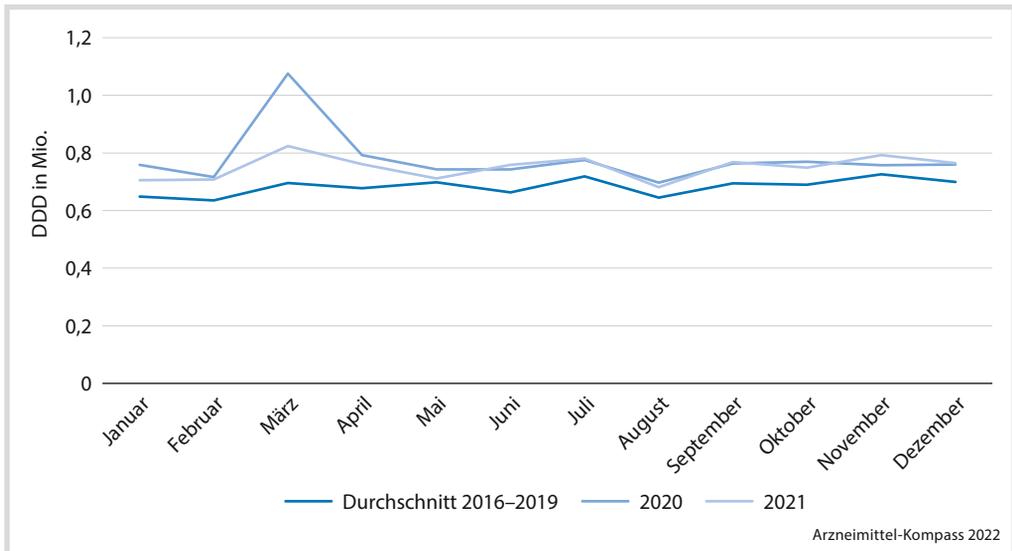
Hydroxychloroquin war eines der ersten Medikamente, das für ein sogenanntes Repurposing (alternative Verwendung) in den Fokus rückte. Der Wirkstoff, eigentlich zur Behandlung von Malaria sowie auch zur Therapie von rheumatoider Arthritis, Lupus erythematoses (LE) und anderen Kollagenosen bestimmt, sollte nicht direkt auf das Virus einwirken können, sondern in zelluläre Prozesse eingreifen, die für das Virus essentiell sind. In vergangenen Coronavirus-Epidemien („severe acute respiratory syndrome corona virus“ [SARS-CoV] 2002–2004 und „Middle East respiratory syndrome corona virus“ [MERS-CoV]) sowie beim noch anhaltenden Ebola-Ausbruch wurde Hydroxychloroquin bereits geprüft, wobei aber nur geringe therapeutische Erfolge erzielt werden konnten. Trotzdem wurde es in der Pandemie als Therapie von Covid-19 „off-label“ in größerem Ausmaß verwendet.

Das Malariamittel beschleunigt im experimentellen Ansatz die Eliminierung des Virus; dies allerdings in einer Dosierung, die in menschlichen Zellen kaum zu erreichen ist. Bekannte Nebenwirkungen von Hydroxychloroquin beinhalten Herzrhythmusstörungen, die durch die Kombination mit anderen, die Überleitungszeit am Herzen verlängernden Medikamenten verstärkt werden können. Störungen der Leber- und Nierenfunktion, Nervenzellschäden, die zu epileptischen Anfällen führen können, sowie Senkungen des Blutzuckerspiegels wurden ebenfalls beschrieben (BfArM 2020). Die Berichte über die Wirksamkeit waren weitgehend anekdotisch, aber offenbar so überzeugend, dass es einigen Ärzten nicht notwendig erschien, auf die Ergebnisse Placebo-kontrollierter Studien zu warten.

Stattdessen hatten im März 2020 vorliegende In-vitro Ergebnisse französische Infektiologinnen und Infektiologen zu einer klinischen

Studie veranlasst (Biot et al. 2006), die jedoch zahlreiche Limitationen aufwies. Als statistische Kontrolle dienten Probanden, die entweder nicht in das untersuchte Behandlungsprotokoll eingewilligt hatten, Ausschlusskriterien aufwiesen oder in anderen Studienzentren behandelt worden waren, ohne dass ein Matching vorgenommen wurde. Es fehlten Angaben zum klinischen Verlauf und als Outcome-Parameter wurde lediglich der negative Virusnachweis erfasst. Die Zahl der Probanden war mit 26 eingeschlossenen und 20, die die Behandlung abgeschlossen hatten, äußerst gering (Gautret et al. 2020). In einer weiteren Phase-2-Studie aus China wurde berichtet, dass das Medikament bei mehr als 100 Probanden eine bessere Wirkung erzielt habe als in der Gruppe, die kein Hydroxychloroquin erhalten hatte. Die Beschreibung der Verbesserungen bezog sich jedoch lediglich auf globale Angaben zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung und radiologischen Lungenbefunde, einer schnelleren Virusclearance und einer verkürzten Krankheitsdauer. Konkrete Zahlen wurden dazu weder für die Verum- noch für die Kontrollgruppe angegeben, Outcomeparameter wie Langzeitsterblichkeit oder -morbidity fehlten (Gao et al. 2020).

Trotz dieser unzureichenden Datenlage erteilte die U. S. Food & Drug Administration (FDA) im März 2020 eine Notfallzulassung für Hydroxychloroquin. Das Medikament wurde zunehmend häufig eingesetzt und gehörte bald zu den am häufigsten verwendeten umgewidmeten Heilmitteln zur Behandlung von Covid-19 (Prats-Uribe et al. 2021). Bereits drei Monate später zog die FDA die Zulassung wieder zurück. Zwischenzeitlich hatten Forscher aus den USA zunächst über einen Preprintserver von einer erhöhten Sterblichkeit unter Hydroxychloroquin berichtet (Maggagnoli et al. 2020). Im Mai 2020 erfolgte eine weitere relevante Publikation im *The New England Journal of Medicine* (NEJM), in der Hydroxychloroquin bei 811 Patientinnen und Patienten eingesetzt und mit einer Gruppe von 565 Erkrankten verglichen worden war, die das Medikament nicht erhalten hatten. Die Stu-



▣ **Abb. 11.1** Verordnungen von Hydroxychloroquin

die kam zu dem Schluss, dass Hydroxychloroquin bei Covid-19 weder schadet noch einen Nutzen hat (Geleris et al. 2020). Auch in Deutschland kam es zu einer kurzfristigen Steigerung des Verbrauchs von Hydroxychloroquin (▣ Abb. 11.1).

Anders als in den USA gab es in Deutschland zu keinem Zeitpunkt eine Zulassung von Hydroxychloroquin für die Behandlung von Covid-19. Dennoch wurde auch hier das Medikament nicht nur im Rahmen von Studien eingesetzt, sondern fand phasenweise Aufnahme in die Leitlinien zur Behandlung von Covid-19, wenn auch mit großen Einschränkungen und Warnungen, dieses außerhalb klinischer Studien einzusetzen (Kluge et al. 2020). Mit der Zunahme der Evidenz zum Einsatz von Hydroxychloroquin kristallisierte sich in verschiedenen Gremien jedoch eine kritische Haltung zu dessen Einsatz heraus. Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (Fachgruppe COVRIIN<sup>1</sup>) des Robert Koch-Instituts (RKI), ein Fachgremium, das hochspezialisiertes Fachwissen der drei

Disziplinen bündelt, überprüfte für die im März 2022 erschienenen Therapieempfehlungen Daten bis September 2021. Sie kam zu dem Schluss, dass der klinische Nutzen von Hydroxychloroquin nicht nachgewiesen werden könne und wies darauf hin, dass bisherige Studien einen Trend zu einer erhöhten Sterblichkeit im Vergleich zur Standardversorgung gezeigt hätten. Die Arbeitsgruppe riet davon ab, dieses Medikament außerhalb der klinischen Forschung einzusetzen (Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut 2022). Ebenso riet das COVID-Behandlungsgremium des US-amerikanischen National Institute of Health von der Verwendung von Hydroxychloroquin im ambulanten und stationären Bereich zur Behandlung von COVID-Patienten ab (Stand September 2021).

Hydroxychloroquin war auch eines der Medikamente, die in der RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy) untersucht wurden. Diese internationale klinische Studie zielt darauf ab, Behandlungen zu ermitteln, die für Menschen, die mit Verdacht auf oder Bestätigung von Covid-19 ins Krankenhaus eingeliefert werden, von Nutzen sein können. Sie ist eine randomisierte, kon-

1 ► [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/COVRIIN/FG\\_COVRIIN\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/COVRIIN/FG_COVRIIN_node.html).

trollierte, offene Plattformstudie und dient dem Vergleich unterschiedlicher Medikamente mit der üblichen Standardversorgung. 1.561 Patientinnen und Patienten erhielten Hydroxychloroquin und wurden mit 3.155 Probanden verglichen, die andere Therapeutika oder keine spezifische Therapie gegen Covid-19 erhalten hatten. Es fand sich kein Unterschied bezüglich der Wahrscheinlichkeit nach 28 Tagen zu versterben (RECOVERY Collaborative Group 2020). Eine ähnliche Studienform hatte die Solidarity-Studie der WHO, die in ► Abschn. 11.2.3 näher erläutert wird.

Dennoch hat es lange gedauert, bis das anfänglich so hoffnungsvoll stimmende Medikament aus der Therapie wieder verschwand. Hydroxychloroquin wurde wie auch das im Folgenden beschriebene Medikament Ivermectin vor allem in Ländern Lateinamerikas, Asiens und in einigen europäischen Ländern (Prats-Uribe et al. 2021) eingesetzt, wo es zeitweise 85 % der Erkrankten verabreicht wurde. Befeuert wurde dies vor allem durch die sozialen Medien, in denen die Medikamente aggressiv beworben wurden, wie auch durch die Propagierung durch Jair Bolsonaro und Donald Trump (Deutsches Ärzteblatt 2020), die die Medikamente als Wundermittel stilisierten.

### 11.2.2 Ivermectin

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität Melbourne berichteten Anfang 2020, dass das antiparasitäre Mittel Ivermectin in Zellkulturen die Last an Coronaviren signifikant senken könne. Allerdings waren andere Forschungsgruppen von Beginn an skeptisch, da die in vitro benötigten Konzentrationen hoch waren und es unwahrscheinlich erschien, dass diese Konzentrationen in den betreffenden Organen zu erreichen wären (Caly et al. 2020). Andererseits wurden bei der Einnahme von Ivermectin keine gravierenden Nebenwirkungen erwartet. Eine Gruppe von Ärztinnen und Ärzten ließ in Pressekonferenzen verlauten, dass Ivermectin eine kombinierte anti-

rale und entzündungshemmende Eigenschaft habe und deswegen im Früh- und Spätstadium nützen würde. Sie sahen deswegen keinen weiteren Forschungsbedarf (Alimohamadi et al. 2020). Mitglieder des Nationalen Forschungsnetzwerks der Universitätsmedizin zu Covid-19 aus Deutschland unterzogen die vorliegenden Studien zu dieser Therapie einem systematischen Review in Zusammenarbeit mit der Cochrane Infectious Disease Group. Das Ergebnis war ernüchternd, denn es wurde kein Hinweis gefunden, dass Ivermectin verglichen mit einer Standardbehandlung oder einer Placebokontrolle den Zustand der Erkrankten verbessern oder die Zahl an Todesfällen reduzieren könnte. Auch für die Verhinderung der Erkrankung konnten bei insgesamt schmalen Datenlage keine Hinweise gefunden werden. Als Ergebnis wurde beschrieben, dass die bisherigen Ergebnisse den Einsatz des Medikaments außerhalb klinischer Studien nicht rechtfertigen würden. Begründet wurde dies mit dem Fehlen ordnungsgemäß durchgeführter Studien sowohl hinsichtlich der Teilnehmerzahl als auch des Designs und der Berichterstattung. Eine der erschienenen Studien, die einen besonders positiven Effekt zeigte, hatte sich sogar als Falschberichterstattung herausgestellt (Popp et al. 2021; Schulmann 2021). Eine später nach wissenschaftlichen Standards durchgeführte Placebo-kontrollierte Studie konnte bei milder Erkrankung keinen Effekt auf die Dauer der Symptome zeigen. Die Nebenwirkungsrate war gering, was der geringen Dosierung geschuldet sein könnte (López-Medina et al. 2021). Im Februar 2022 wurde eine weitere randomisierte Studie im *Journal of the American Medical Association* (JAMA) publiziert (Lim et al. 2022), die ebenfalls keinen Wirkungsbeleg finden konnte.

Die Popularität von Ivermectin hielt auch nach den ersten ernüchternden klinischen Ergebnissen an, obwohl das US National Institute of Health bereits Anfang August 2020 vom Einsatz abriet. Nachdem ein Abstract von einer verminderten Sterblichkeit durch Ivermectin verglichen mit Remdesivir berichtet hatte und dieses über die sozialen Medien

verbreitet wurde, schnellte die Zahl der Verschreibungen vor allem in republikanischen Hochburgen der USA in die Höhe. Die Studie wurde jedoch nie publiziert. Die Publikation wurde letztendlich zurückgezogen, nachdem im Rahmen des Reviews erhebliche Mängel im Studiendesign angemerkt worden waren. Unter anderem waren die mit Ivermectin behandelten Patientinnen und Patienten deutlich jünger und hatten weniger Vorerkrankungen (Reardon 2021; Tulp 2022). Die Empfehlung für Ivermectin wurde aber auch durch eine Sitzung des US-Senatsausschusses am 8. Dezember 2020 weiter vorangetrieben, in der ein Arzt aus persönlicher Überzeugung die Verwendung befürwortete.

Noch weit ins Jahr 2022 hinein fand das Medikament trotz fehlender Wirkungsnachweise Anwendung, besonders wegen seiner geringen Kosten und hohen Verfügbarkeit.

### 11.2.3 Remdesivir

Anders als bei den beiden oben beschriebenen Arzneimitteln handelt es sich bei Remdesivir um ein Medikament, das im Vorfeld spezifisch für die Therapie von Viruserkrankungen entwickelt worden war. Große Hoffnungen wurden in das Medikament gesetzt. Viele Studien liefen parallel und generierten teils gegensätzliche Ergebnisse. Bis zum heutigen Tage ist nicht vollständig geklärt, ob das Medikament Vorteile im Einsatz gegen Covid-19 hat, und wenn ja welche. Eine im Mai 2022 publizierte Meta-Analyse zeigt für spezifische Subgruppen sowohl Vor- als auch Nachteile auf. Die Anzahl der Probanden, die in die Studien eingeschlossen wurden, reicht jedoch nicht aus, um klare Empfehlungen auszusprechen. Es bestehen weiterhin unbeantwortete Fragen und Forschungsbedarf (Lee et al. 2022).

Remdesivir ist ein experimentelles Medikament, das vom Biotech-Unternehmen Gilead Sciences in Zusammenarbeit mit den US Centers for Disease Control und dem Army

Medical Research Institute of Infectious Diseases ursprünglich als Reaktion auf die Bedrohung durch neu auftretende Infektionskrankheiten entwickelt wurde, die durch RNA-Viren verursacht werden und das Potenzial haben, weltweite Pandemien auszulösen.

Antiinfektiva mit breitem Wirkspektrum zielen auf Eigenschaften ab, die eine Vielzahl von Krankheitserregern gemeinsam haben. Im Fall von Remdesivir, einem Nukleotidanalogen, ist dies die RNA. Das Medikament zeigte gegen das Ebola-Virus keine Wirkung, für das Coronavirus SARS-CoV-2 wurde es dann später wiederverwendet.

Für Remdesivir änderten sich die Empfehlungen allerdings in sehr kurzen Abständen, da viele parallel durchgeführte Studien widersprüchliche Ergebnisse lieferten. Im Mai 2021 wies die deutsche Leitlinie darauf hin, dass bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit Covid-19-Pneumonie und Sauerstoffbedarf weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden könne. Der Nutzen sei unsicher – dem stünden hohe Therapiekosten gegenüber. Möglicherweise gäbe es jedoch einen Nutzen für spezifische Subgruppen und/oder einzelne klinische Endpunkte, wie die Dauer bis zur Genesung. Da die Verträglichkeit als gut gelte, könne daher der Einsatz in Erwägung gezogen werden.

Im Oktober 2021 hieß es dann im Evidence-Brief des Netzwerks Universitätsmedizin, einer Zusammenfassung der zu der Zeit gültigen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), dass Remdesivir nur eingesetzt werden solle, wenn ein Sauerstoffbedarf besteht, aber nicht invasiv beatmet werden muss. Bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Covid-19-Pneumonie und erforderlicher Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht invasiver Beatmung könne weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden (Netzwerk Universitätsmedizin CEOsys 2021).

In der Version der AWMF-Leitlinie vom Februar 2022 zur stationären Therapie bei Covid-19 wurde der klinische Nutzen von Remdesivir bei geringem Sauerstoffbedarf bis zur nicht-invasiven Beatmung als unsicher beschrieben und bei invasiver Beatmung nicht empfohlen (Kluge et al. 2022).

Entscheidend für diese Anpassung der Empfehlung waren unter anderem die Daten aus der Pinetree-Studie, die die frühe Therapie bei ambulant Behandelten untersucht hatte. In dieser Arbeit nutzten die Autoren den kombinierten Endpunkt Krankenhausaufnahme und/oder Tod. Sie gaben an, dass die dreitägige Behandlung mit Remdesivir ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweise und zu einem um 87 % niedrigeren Risiko für Krankenhausaufenthalte oder Tod führe als Placebo. Es gab allerdings weder in der Kontroll- noch in der Verumgruppe Todesfälle. Damit bezieht sich die Reduktion um 87 % nicht – wie oft fälschlicherweise zitiert – auf die Mortalität, sondern lediglich auf die Krankenhausaufnahmen. Auch wurden die Unterschiede zwischen den Patientengruppen nicht berücksichtigt, obwohl die Behandelten in der Placebogruppe kränker waren, jedoch wurden für diese Unterschiede keine Signifikanzniveaus angegeben (Gottlieb et al. 2022).

Die Weltgesundheitsbehörde WHO empfiehlt den Einsatz von Remdesivir nicht, da es unklar sei, ob und in welchem Umfang die Substanz neben der Krankheitsdauer auch die Mortalität günstig beeinflusse. Das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) legte sich gegenteilig fest. Laut der Einschätzung der Experten des Instituts profitieren Covid-19-Infizierte im Erwachsenenalter mit einer Pneumonie, die zu Therapiestart lediglich eine Low-Flow-Sauerstofftherapie benötigen, beträchtlich von der Behandlung mit Remdesivir. Dabei wurde aber auch im gleichen Schriftsatz festgehalten, dass eine Reduktion der Sterblichkeit durch Remdesivir für keine Behandlungsgruppe gezeigt wurde (IQWiG 2022).

Im Jahr 2021 bewertete die Cochrane Collaboration umfassend die randomisierten kon-

trollierten Studien zu den Auswirkungen von Remdesivir auf die Mortalität und die Schwere des Krankheitsverlaufs nach Krankenhausaufnahme. Es wurde nur eine geringe oder keine Wirkung auf die Sterblichkeit festgestellt (vier Studien, 7.142 Personen). Unter 1.000 Patienten gab es mit Remdesivir im Vergleich zur Placebo- oder Standardbehandlung nur acht Todesfälle weniger. Auch die Dauer der Beatmung wird nicht oder nur geringfügig beeinflusst (Ansems et al. 2021).

Remdesivir war auch Teil der bereits im März 2020 begonnenen Solidarity-Studie der WHO, in der auch Chloroquin/Hydroxychloroquin und Lopinavir/Ritonavir getestet wurden. Die Solidarity-Studie ist ebenso wie die oben beschriebene RECOVERY-Studie eine Plattformstudie (■ Tab. 11.1). An ihr sollen sich möglichst viele Kliniken aus möglichst vielen Ländern mit einer hohen Anzahl von Patientinnen und Patienten beteiligen. Ausgewählt wurden und werden Wirkstoffe, zu denen erste Hinweise zur Wirksamkeit gegen Covid-19 vorliegen. Im Mai 2022 wurden erneut die Teilergebnisse der Studie publiziert. Einschlusskriterien waren die ärztliche Einschätzung, dass Covid-19 zu einer Krankenhausaufnahme geführt habe und keine Kontraindikation für eines der Studienmedikamente vorläge. Eine Placebokontrolle erfolgte nicht und die Teilnehmenden wurden nach dem Zufallsprinzip zu gleichen Teilen den vier Studienmedikamenten, die zu diesem Zeitpunkt lokal verfügbar waren, oder keinem Studienmedikament zugeordnet. Es zeigte sich ein diskreter, jedoch signifikanter Vorteil für Remdesivir bezüglich der Dauer der Hospitalisierung, der Wahrscheinlichkeit beatmet zu werden und der Mortalität. Die Ergebnisse werden jedoch wegen des Studiendesigns mit fehlender Randomisierung und Placebo-Kontrolle kritisch gesehen (WHO Solidarity Trial Consortium 2022).

So fand Remdesivir immer wieder den Weg in Leitlinien und die Empfehlungen wechselten sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Bereich.

<b>Tab. 11.1</b> Remdesivir in Studien mit relevanter Probandenzahl							
<b>Paper/Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Ein/Ausschlusskriterien</b>	<b>Stratifizierung</b>	<b>Anzahl eingeschlossener Patienten</b>	<b>Primäres Studienziel</b>	<b>Ergebnis</b>	
Beigel et al. (2020) RECOVERY ACTT-1 ▶ <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/</a>	Plazebo-kontrolliert	Alter > 18 Jahre, PCR positiv und Sauerstoffbedarf, Ausschluss unter anderem bei Leber- und Nierenschäden	Remdesivir oder Plazebo plus Standardversorgung des jeweiligen Krankenhauses	521 Plazebo, 541 Remdesivir	Dauer bis zur Erholung nach WHO Protokoll	Länge des Krankenhausaufenthalts: Kontrollgruppe 15 Tage, Remdesivirgruppe 10 Tage, schnelle klinische Erholung an Tag 15, Mortalität nicht signifikant unterschiedlich	
Solidarity (2020) ▶ <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727327/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727327/</a>	Open Label	Alter > 18 Jahre, mit einer SARS-CoV-2-Diagnose im Krankenhaus, kein Studienmedikament, keine Verlegung zu erwarten, keine Kontraindikation für ein Studienmedikament	Studienmedikamente: Remdesivir (10d), Hydroxychloroquin, Lopinavir und Interferon beta-1a. Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip zu gleichen Teilen der Standardbehandlung oder einem Studienmedikament zugeteilt	2.708 Kontrollgruppe, 2.743 Remdesivir	Krankenhausessterblichkeit zu jeder Zeit	Kein Unterschied in der Mortalität	
Solidarity (2022) ▶ <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9060606/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9060606/</a>	Open Label	Alter > 18 Jahre, mit einer SARS-CoV-2 Diagnose im Krankenhaus, keine Studienmedikamente, keine Verlegung zu erwarten, keine Kontraindikationen für ein Studienmedikament	Siehe oben	Kontrollgruppe 4.146, Remdesivir 4.129	Siehe oben	Gemeinsamer Endpunkt Progression zur Ventilation und Tod, 19,6 % in der Remdesivir Gruppe, 22,5 % in der Kontrollgruppe ( $p = 0,001$ )	

<b>Tab. 11.1</b> (Fortsetzung)						
<b>Paper/Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Ein/Ausschlusskriterien</b>	<b>Stratifizierung</b>	<b>Anzahl eingeschlossener Patienten</b>	<b>Primäres Studienziel</b>	<b>Ergebnis</b>
Spinner et al. (2020) <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442954/">▶ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442954/</a>	Open Label	Alter > 12 Jahre, PCR-bestaetigte SARS-CoV-2-Infektion < 4 Tage vor der Randomisierung, Patienten zwischen 12 und 17 Jahren > 40 kg, Radiologischer Nachweis eines Lungeninfiltrats mit Sauerstoffsaeatigung > 94 % bei Raumluft. Ausschlusskriterien: mechanische Beatmung, schwere Leber- und Nierenschaden, Schwangerschaft, Stillen	Standardversorgung oder Standardversorgung plus 10 Tage Remdesivir oder 5 Tage Remdesivir	200 Kontrollgruppe, 193 10 Tage Remdesivir, 191 5 Tage Remdesivir	Verbesserung am Tag 11 nach Protokoll	Geringe Verbesserung im kombinierten Endpunkt bei Patienten, die 5 Tage Remdesivir erhalten hatten mit ungewisser klinischer Bedeutung, keine Verbesserung bei 10 Tagen Remdesivir, kein Unterschied in der Mortalität zwischen den drei Gruppen
Wang et al. (2020) <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190303/">▶ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190303/</a>	Plazebo-kontrolliert	Alter > 18 Jahre, PCR positiv, Thoraxaufnahme bestaetigte Lungenentzuendung, Sauerstoffsaeatigung < 94 % bei Raumluft, Horvitzindex < 300 mm Hg, innerhalb von 12 Tagen nach Auftreten der Symptome. Ausschlusskriterien: Schwangerschaft oder Stillen; schwere Leber- und Nierenschaden	Standardversorgung oder 10 Tage Remdesivir plus Standardversorgung	79 Kontrollgruppe, 158 Remdesivir	Zeit bis zur Erholung	Keine Unterschiede

<b>Tab. 11.1</b> (Fortsetzung)							
<b>Paper/Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Ein/Ausschlusskriterien</b>	<b>Stratifizierung</b>	<b>Anzahl eingeschlossener Patienten</b>	<b>Primäres Studienziel</b>	<b>Ergebnis</b>	
CATCO (2022) ► <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8863204/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8863204/</a>	Open Label	Alter > 18 Jahre und SARS-CoV-2-positiv, Ausschluss bei erwartetem Überleben < 24 h oder bereits laufender Remdesivir Therapie	Standardversorgung versus Standardversorgung plus 10 Tage Remdesivir	647 Kontrollgruppe, 634 Remdesivir	Krankenhaussterblichkeit	Kein Unterschied in der Mortalität im Krankenhaus und an Tag 60	
Gottlieb et al. (2022) ► <a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116846">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116846</a>	Plazebo-kontrolliert	Nicht-hospitalisierte Patienten, Symptombeginn maximal 7 Tage zuvor, mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf	Plazebo oder 3 Tage Remdesivir	Plazebogruppe 283, Remdesivir 279	Gemeinsamer Endpunkt aus Mortalität und Krankenhauseinweisung	Kein Unterschied in der Mortalität, Krankenhaus-einweisung; 15 Patienten in der Plazebogruppe, 2 in der Remdesivirgruppe	
Abd Elsalam et al. (2022) ► <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8922517/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8922517/</a>	Open Label	Milder bis moderater Krankheitsverlauf, Alter: 18–80 Jahre, 3 Tage nach positivem PCR-Ergebnis	Standardversorgung versus Standardversorgung plus 10 Tage Remdesivir	Jeweils 100	Liegedauer Krankenhaus plus Mortalität	Länge des Krankenhausaufenthalts: Kontrollgruppe 16 Tage, Remdesivirgruppe 10 Tage Mortalität und Beatmungswahrscheinlichkeit nicht signifikant unterschiedlich	
Arzneimittel-Kompass 2022							

Dies sind nur drei Beispiele für die fieberhafte Suche nach Medikamenten und für die Bereitschaft von Ärztinnen und Ärzten, nach jedem Strohalm zu greifen, der sich ihnen bot. Aber an ihnen zeigt sich auch, wie die Verbreitung von Fehlinformationen die Nutzung von Medikamenten vorangetrieben hat, auch wenn weder deren Nutzen durch klinische Studien belegt noch eine Empfehlung in einer Leitlinie gegeben worden war.

### 11.3 Entwicklung von Leitlinien

---

Die Entwicklung von Leitlinien war in der Situation der fehlenden Evidenz naturgemäß schwierig. Für Deutschland wurde erstmals im März 2020 eine Leitlinie der AWMF zur intensivmedizinischen Therapie bei Patienten mit Covid-19 publiziert. Im November 2020 wurde sie für den gesamtstationären Bereich erweitert. Im Februar 2021 erreichte sie den Status einer sowohl durch Evidenz als auch durch Expertenkonsensus getragenen sogenannten S3-Leitlinie. Im Mai 2021, im Oktober 2021 und im Februar 2022 erfolgten weitere Überarbeitungen. Der bemerkenswert kurze Zeitabstand zwischen den Revisionen war den sehr dynamischen Entwicklungen und der zunehmend hohen Frequenz randomisierter kontrollierter Studien zu verdanken (Kluge et al. 2022).

Etwas anders verhielt es sich im ambulanten Bereich, denn hier war die Evidenz lange limitiert. Eine erste Leitlinie wurde in Deutschland erst im Februar 2022 erstellt, die jedoch auch noch nicht auf qualitativ höherwertige Studien zurückgreifen konnte. Zudem wurde im Leitlinienreport bereits eine kurze Gültigkeit angegeben, mit dem Hinweis auf die laufende Evidenzgenerierung (DEGAM 2022).

Parallel zu diesen klassischen Leitlinienentwicklungen wurden Empfehlungen durch die Fachgruppe COVRIIN des Robert Koch-Instituts verfasst. Anders als die AWMF-Leitlinie nutzt diese Gruppe auch Preprints

und Pressemitteilungen als Entscheidungsbasis. Dieses Vorgehen soll einen frühzeitigeren Einsatz neuer therapeutischer Möglichkeiten erlauben. Dies birgt allerdings die Gefahr, dass präliminäre, noch nicht geprüfte Ergebnisse einfließen, die sich im weiteren Verlauf als nicht haltbar herausstellen. Die Fachgruppe gleicht das Dokument mit der AWMF-Leitlinie ab, versteht sich jedoch mehr als Unterstützung von Klinikern für Klinikern. Da sie nicht an die Vorgaben einer Leitlinienkommission gebunden ist, kann das Dokument schneller aktualisiert werden. Die Fachgruppe nutzt kein systematisches Review; sie versteht sich vor allem als Verbindung zwischen vorhandener Evidenz und Expertenmeinung (Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut 2022).

### 11.4 Forschung in der Pandemie

---

Wie im vorhergehenden Abschnitt an verschiedenen Beispielen illustriert wurde, ist das rasche Generieren von Daten möglichst hoher Qualität entscheidend für die Formulierung von Empfehlungen und für das Verschreibungsverhalten von Ärztinnen und Ärzten. Weltweit und auch in Deutschland führte das Auftreten der Pandemie zu einer bisher einzigartigen Fokussierung von wissenschaftlichen Ressourcen auf die Bekämpfung von Covid-19. Weltweit zeichnet sich diese Phase ebenfalls durch eine außergewöhnliche Dynamik in der Vernetzung von bisher konkurrierenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus. Dies ist bemerkenswert, da akademische Systeme sich als Motivation für ihre Aktivitäten bisher weitgehend auf eine Wettbewerbslogik verlassen, in der der Sieger alles gewinnt. Dies allein reicht jedoch nicht aus, um komplexe Probleme wie Covid-19 effektiv angehen zu können, denn strukturelle Barrieren durch Kompartimentalisierung, Pflege unterschiedlicher Interessen und regulatorische Zugangshürden haben die deutsche akademische Forschung in ihrer Schlagkräftigkeit zurückgeworfen.

Großbritannien, Frankreich, die USA und Australien waren dagegen in der Lage, die traditionelle, kompetitive Denkweise in kürzester Zeit zu verlassen. Sie haben aufgrund von zentralisierten Forschungsstrukturen und hochwertigen vernetzten Datenregistern eine Vielzahl an randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), epidemiologischen Untersuchungen und nicht zuletzt adaptiven Plattformstudien auf den Weg gebracht.

Dieser bisher noch wenig verbreitete Studientypus erwies sich in der Pandemiesituation als äußerst effektiv. Während RCTs bisher den Goldstandard für die Generierung klinisch relevanter Evidenz darstellten, werden sie limitiert durch ihre fixe und begrenzte Anzahl von Interventionen pro Indikation. Diese Struktur ist gekennzeichnet durch hohe Kosten, lange Umsetzungszeiten und eine mangelnde Flexibilität bezüglich der Integration neuer Erkenntnisse, die innerhalb und außerhalb der jeweiligen Studie erzielt werden. Am Beispiel von Covid-19 wurde deutlich, dass adaptive Plattformstudien praktikable Lösungen für die oben genannten Probleme bieten und unverzichtbar sind in einer Situation, in der sich die Evidenzbasis kontinuierlich und schnell ändert und Studienkomponenten entsprechend angepasst werden müssen.

Nahezu alle derzeit vorliegenden Empfehlungen für die Behandlung der akuten Covid-19-Erkrankung basieren auf den Ergebnissen adaptiver Plattformstudien. Exemplarisch ist hier die Studie „Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY)“ zu nennen (RECOVERY Collaborative Group 2020), die in Großbritannien durchgeführt wird. RECOVERY war schon früh in der Lage, innerhalb von drei Monaten 10.000 Patientinnen und Patienten zu rekrutieren. Ein substantieller Anteil der aktuell geltenden Empfehlungen zur Therapie von Covid-19 basiert auf den Ergebnissen aus RECOVERY sowie Solidarity.

In Deutschland bleiben die Zahl und der Output klinischer Studien zu Covid-19 leider deutlich hinter den oben genannten Nationen zurück. Diese Tatsache ist nicht auf die fehlende Motivation oder Kompetenz der hier tä-

tigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zurückzuführen, sondern liegt weitgehend in anderen Faktoren begründet. Ethische und regulatorische Prozesse sind in Deutschland mit einem hohen bürokratischen Aufwand und teilweise langen Bearbeitungszeiten assoziiert. Die für die Umsetzung von interventionellen Studien notwendigen infrastrukturellen Leistungen (z. B. Monitoring der erhobenen Daten, Datenhaltung und -management, Sicherheitsmanagement) werden in Deutschland weitgehend über klinische Forschungsorganisationen der Industrie umgesetzt, die ein hohes Preisniveau vorgeben. Das KKS Netzwerk (Koordinierungszentrum für Klinische Studien) stellt seit 2017 eine Alternative im akademischen Bereich dar, befindet sich aber immer noch im Ausbau. Dadurch wird das Aufsetzen von sogenannten Investigator Initiated Trials (IIT), also akademisch initiierten klinischen Studien, deutlich erschwert, zumal die Finanzierung von klinischen Studien in Deutschland neben der Industrie so gut wie ausschließlich über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erfolgt.

Die Fördervolumina für klinische Studien bleiben dabei deutlich hinter denen vieler anderer europäischer Länder zurück. Ohne eine entsprechende Ausstattung können lokale Studienzentren keine hochwertigen Daten liefern. Ebenso wichtig ist die bisher noch unzureichende interdisziplinäre und intersektorale Vernetzung verschiedener medizinischer Fachrichtungen mit dem Ziel, zeitnah klinische Studien für verschiedenste medizinische Problemstellungen auf den Weg bringen zu können. Im Kontext der Covid-19-Pandemie wurde in diesem Sinne das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) geschaffen, das zwar in seinem Kern von den deutschen Universitätsklinik gebildet wird, aber auch Nicht-Uniklinika und niedergelassene Kolleginnen und Kollegen als Studienzentren integriert. Im Kontext dieses Netzwerks sollen nun auch breit nutzbare Infrastrukturkonzepte für Plattformstudien in Deutschland implementiert werden. Der Sachverständigenrat thematisierte das Daten-

problem auch in seinem Gutachten 2021 (SVR 2021); den Krankenkassen war das Problem ebenfalls bewusst (Schröder et al. 2021).

In jedem Fall sind eine intensivierete finanzielle Förderung von unabhängigen klinischen Studien mit entsprechender Ausbildung von forschendem Personal, eine bessere Vernetzung der involvierten Akteure sowie ein Abbau der bürokratischen Hürden dringend notwendig, um die Reaktivität der deutschen Studienlandschaft zu verbessern (Wallenfels 2021; Deutscher Ärztetag 2022; El-Auwad et al. 2022).

### 11.4.1 Publikationen in der Pandemie

---

Die Umgehung etablierter Review- und Publikationsprozesse stellt eine weitere Besonderheit des pandemischen Kontextes dar. Während es initial noch sehr kritisch hinterfragt wurde, erfreute sich das Medium der Preprints im Laufe der Pandemie einer steigenden Akzeptanz, da hierdurch die zeitnahe Zugänglichkeit von Informationen substantiell verbessert werden konnte. In anderen Wissenschaftsdisziplinen als der Medizin ist das Veröffentlichen von Preprints schon lange gängiger Teil der Publikationskultur, wie etwa in der Physik. Beiträge werden oft parallel zur Manuskript-einreichung auf Preprintserver hochgeladen, um eine konstruktive Diskussion innerhalb der Forschungsgemeinschaft zu stimulieren und so die Qualität der Arbeit im Verlauf noch zu steigern. Zum anderen kann die Wissenschaftsgemeinschaft auf den veröffentlichten Daten aufbauen und dadurch ihre eigenen Forschungsarbeiten schneller vorantreiben. Im Zuge der Covid-19-Pandemie nahm auch in der Medizin die Publikation von Preprints exponentiell zu. Forschungsergebnisse über das Virus SARS-CoV-2, die Krankheit und ihre Behandlung sollten so schnell und frei wie möglich

weltweit zur Verfügung gestellt werden. Auch Prof. Christian Drosten von der Charité betonte im März 2020, wie wichtig Preprint-Veröffentlichungen für die epidemiologische Forschung seien, mahnte aber gleichzeitig zur Vorsicht bei der Auswahl und Bewertung dieser Publikationen (Martini 2020). Die freie Verfügbarkeit von Forschungsergebnissen in Form von Preprints könne zudem der Verbreitung von Fake News und Verschwörungstheorien Vorschub leisten, die vor allem über Social Media verbreitet würden. Die geringe Qualitätskontrolle seitens der Preprintserver und der Wettbewerb um Aufmerksamkeit auf den Plattformen kann Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dazu verleiten, in Titeln und Abstracts ihrer Preprints reißerische oder unpräzise Begriffe zu verwenden. Der Interpretationsspielraum dieser Begriffe erlaubt es dann wiederum Verschwörungstheoretikern, die Preprints in ihre Narrative einzuflechten. Autoren der Fachzeitschrift „Science“ warnten im April 2020 vor einer zunehmenden Aushöhlung von Qualitätsstandards durch die wissenschaftliche Ausnahmesituation im Zuge der Covid-19-Pandemie. Hierfür seien insbesondere voreilig publizierte und oft unausgereifte klinische Studien zum Thema verantwortlich, die unter anderem in zunehmender Zahl auf Preprintservern landeten.

Oftmals gingen den eigentlichen Publikationen aber auch Pressemitteilungen voraus, die bereits Teile der Inhalte publizierten. Jedoch unterlagen diese genauso wenig Qualitätskontrollen wie die Publikationen auf den Preprintservern. Auch waren sie weniger wissenschaftlich geprägt und hoben nur die Vorteile der Medikamente hervor, ohne genauer auf die Ergebnisse einzugehen. Trotzdem reagierten Behandelnde darauf und warteten nicht immer die eigentliche Publikation ab. Aber auch die etablierten Fachzeitschriften publizierten Studien, die nicht immer dem gewohnten Maß an Design und Qualität entsprachen.

## 11.5 Brauchen wir eine Krisenethik?

Die Erfahrung, dass Medikamente trotz unzureichender Datenlage empfohlen und im klinischen Alltag eingesetzt werden, ist nicht neu. So wurde der kolloidale Plasmaexpander Hydroxyäthylstärke (HES) jahrzehntelang in der Anästhesie und Notfallmedizin bei Millionen Patientinnen und Patienten verwendet. Die Erstzulassung in den 1970ern beruhte auf wenigen Einzelfallberichten; angeblich modernere „Weiterentwicklungen“ wurden später auf der Basis von Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen. Schließlich zeigten wissenschaftsinitiierte Phase-4-Studien, dass die Substanz zu Nierenschäden, Blutungsstörungen, extravaskulärer Speicherung und erhöhter Langzeitsterblichkeit führt. Es dauerte dennoch viele Jahre, bis die Zulassungsbehörden auch durch öffentlichen Druck im Sinne der Patientensicherheit reagierten. Zunächst wurde HES bei bestimmten Patientengruppen verboten; erst im Jahr 2022 hat die EMA die Zulassung komplett aufgehoben, weil HES unverändert off label eingesetzt wurde (PRAC The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 2022).

Seit der Thalidomid-Katastrophe ist auch in Deutschland geregelt, dass Medikamente erst aufgrund einer zureichenden Überprüfung von Wirksamkeit und Nebenwirkungspotenzial zugelassen werden (Maio 2001). Dieses Sicherheitsnetz hat große Lücken – die rigorose Überprüfung gilt nicht für Altzulassungen, wie man am Beispiel HES sieht, und nicht für Medizinprodukte, für die es eine Reihe regulatorischer Erleichterungen gibt (Neugebauer et al. 2017). Es werden deshalb unabhängige klinische Studien gefordert (Lange and Windeler 2013); die Finanzierung von ausreichend großen Nachzulassungsstudien (Phase-4-Studien) ist jedoch eine hohe Hürde, da Hersteller in der Regel kein Interesse daran haben. Wenig bekannt, obwohl vielfach belegt, ist die Tatsache, dass die publizierte Evidenz häufig

verzerrt ist und dadurch das Verschreibungsverhalten beeinflusst. Unter anderem schätzt das IQWiG anhand von umfangreichen Untersuchungen, dass der Reporting Bias weit verbreitet ist und fast alle Bereiche betrifft. Daten werden typischerweise unterschlagen oder falsch wiedergegeben, sodass die Wirksamkeit von Medikamenten über- und das Nebenwirkungspotenzial unterschätzt wird (McGauran et al. 2010).

Sollen in Zeiten der Pandemie aufgrund der Dringlichkeit die bisher gültigen Prinzipien außer Kraft gesetzt werden? In normalen Zeiten agieren Mitarbeitende im Gesundheitssystem patientenzentriert nach den vier ethischen Prinzipien von Patientenautonomie, Nicht-Schaden, Nutzen und Gerechtigkeit. In einer Pandemie wird Utilitarismus empfohlen – anstatt einzelne zu Behandelnde zu betrachten, geht es um den Nutzen für die Bevölkerung (Vearrier and Henderson 2021). Dieses Prinzip wurde zum Beispiel bei Empfehlungen zur Verteilung knapper Ressourcen mitberücksichtigt (Marckmann et al. 2020). Im Rückblick wird jedoch klar, dass die gültigen Regeln zur Medikamentenzulassung weiterhin unverzichtbar sind, um nicht nur einzelne Patientinnen und Patienten, sondern auch Bevölkerungsgruppen unter Abwägung von Schaden/Nutzen und Gerechtigkeit/Solidarität angemessen zu versorgen. Es dient der Bevölkerung und dem Gesundheitssystem nicht, Ressourcen für nutzlose Medikamente (z. B. Hydroxychloroquin) oder Studien schlechter Qualität zu vergeuden. Aus ethischer Sicht ist mehr denn je geboten, in Vorbereitung auf die nächste Pandemie strukturelle Voraussetzungen für eine Studienkultur hoher Qualität zu schaffen. Im Falle unzureichender Daten für neue Medikamente ist es auch in der Pandemie als unethisch zu bewerten, wenn experimentelle Therapien außerhalb von klinischen Studien eingesetzt werden.

Die Wucht, mit der die Pandemie unser Gesundheitssystem erfasste, stellt weiterhin eine besondere Herausforderung für die ärztliche und pflegerische Kollegenschaft dar. Der initiale Mangel an Behandlungsoptionen, die

dabei empfundene Ohnmacht sowie die immer wieder drohende Gefahr der Notwendigkeit einer Triage führen zu einer Extrembelastung des Personals am Krankenbett. In vielen Fällen konnte eine für Personal und Angehörige dringend benötigte psychologische Beratung nicht zur Verfügung gestellt werden. Die Außergewöhnlichkeit der Situation hat dazu geführt, dass Aktionen in dieser Zeit häufig mehr von Emotionen und weniger von der Ratio getragen wurden. Daraus resultiert bedauerlicherweise, dass die Rolle der eingespielten Praxis der evidenzbasierten Medizin geschwächt wurde. Phasen mit niedrigeren Inzidenzen müssen dringend genutzt werden, um diese Entwicklung kritisch zu diskutieren und einzudämmen.

## 11.6 Fazit

Das Primat *Primum non nocere* muss auch in einer Pandemie gelten. Auch wenn die Bedingungen schwierig sind, der Druck hoch und große Eile geboten ist, dürfen die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin nicht außer Acht gelassen werden, müssen Informationen sorgsam auf ihre Richtigkeit geprüft werden. Die Welt der Behandelnden und der Forschenden muss sich mehr und internationaler vernetzen, um in Zukunft Informationen effektiver zu sammeln und zu verbreiten, um die Situation besser beherrschen zu können. Denn was Schaden anrichtet, wissen wir nur, wenn wir es gründlich betrachten.

## Literatur

- Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S (2022) Remdesivir efficacy in COVID-19 treatment: a randomized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg* 106(3):886–890. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0606>
- Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M (2020) Estimate of the basic reproduction number for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 53:151
- Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thiemme V, Piechotta V, Metzendorf M-I, Stegemann M, Benstoem C, Fichtner F (2021) Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2020) Hydroxychloroquin: Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung zur Behandlung von COVID-19. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html;jsessionid=AD5B3005E800C31ED870D9E569799DDB.internet282?nn=471274> (Erstellt: 29. Apr. 2020). Zugegriffen: 18. Aug. 2022
- Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, de Clercq E (2006) Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 49:2845–2849
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans A, Wagstaff KM (2020) The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res* 178:104787
- CATCO – Canadian Treatments for COVID-19 for the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group (2022) Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ* 194(7):E242–E251. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>
- DEGAM (2022) AWMF S2e-Leitlinie: SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-054\\_S2e\\_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte\\_2022-02\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf). Zugegriffen: 18. Aug. 2022
- Deutscher Ärztetag (2022) Datennutzung für Forschungszwecke braucht eindeutige Regeln. Pressemitteilungen Bundesärztekammer. <https://www.bundesaeztekammer.de/presse/aktuelles/detail/datennutzung-fuer-forschungszwecke-braucht-eindeutige-regeln>. Zugegriffen: 18. Aug. 2022
- Deutsches Ärzteblatt (2020) US-Präsident Trump nimmt Hydroxychloroquin als Prophylaxe ein. Dienstag, 19. Mai 2020. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113002/US-Prasident-Trump-nimmt-Hydroxychloroquin-als-Prophylaxe-ein>. Zugegriffen: 18. Aug. 2022
- El-Auwad M, Lehrke E, Matthies H (2022) European Health Data Space – Bedeutung für Deutschland. *EHEALTHCOM*. <https://e-health-com.de/details-news/european-health-data-space-bedeutung-fuer-deutschland/#:~:text=Der%20EHDS%20soll%20als%20Teil,Revolution%20drin%20ist%2C%20bleibt%20abzuwarten>. Zugegriffen: 18. Aug. 2022

- Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut (2022) Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Therapieuebersicht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen: 30. Juni 2022
- Gao J, Tian Z, Yang X (2020) Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trend* 14(1):72–73
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56:105949
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG (2020) Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382:2411–2418
- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M (2022) Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 386:305–315
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022) Dossierbewertung A22-04: Remdesivir (COVID-19, ohne Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko). [https://www.iqwig.de/download/a22-04\\_remdesivir\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) (Erstellt: 11. Apr. 2022). Zugegriffen: 19. Aug. 2022
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Salzberger B, Gastmeier P, Langer F, Wepler M, Westhoff M (2020) S1-Leitlinie: Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 (Version 2; 19.06.2020). AWMF Online. <https://www.dgai.de/alle-docman-dokumente/aktuelles/1403-s1-intensivmedizinische-therapie-von-patienten-mit-covid-19-2020-06/file.html>. Zugegriffen: 30. Juni 2022
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, Malin JJ, Gastmeier P, Langer F, Wepler M (2022) S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 28.02.2022. AWMF Online. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf). Zugegriffen: 30. Juni 2022
- Lange S, Windeler J (2013) Die Notwendigkeit unabhängiger klinischer Studien aus der Sicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Oncol Res Treat* 36:9–15
- Lee TC, Murthy S, Del Corpo O, Senécal J, Butler-Laporte G, Sohani ZN, Brophy JM, McDonald EG (2022) Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 19
- Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Jelani AM, Tan WH, Ker HB, Chow TS, Zaid M, Cheah WK, Lim HH (2022) Efficacy of ivermectin treatment on disease progression among adults with mild to moderate COVID-19 and comorbidities: The I-TECH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 182:426–435
- López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S (2021) Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 325:1426–1435
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, Ambati J (2020) Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med* 1:114–127.e3
- Maió G (2001) On the history of the Contergan (thalidomide) catastrophe in the light of drug legislation. *Dtsch Med Wochenschr* 126(42):1183–1118
- Marckmann G, Neitzke G, Schildmann J, Michalsen A, Dutzmann J, Hartog C, Jöbges S, Knochel K, Michels G, Pin M (2020) Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie. *Medizinische Klin Notfallmedizin* 115:477–485
- Martini A (2020) Coronavirusupdate Folge 20. NDR Info
- McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller Y-B, Kölsch H, Kaiser T (2010) Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials* 11:1–15
- Netzwerk Universitätsmedizin CEOsys (2021) Empfehlungen der S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19-Patient:innen. [https://covid-evidenz.de/wp-content/uploads/2021/10/CEOsys\\_EvidenceBrief\\_S3Behandlungakt\\_kompakt141021.pdf](https://covid-evidenz.de/wp-content/uploads/2021/10/CEOsys_EvidenceBrief_S3Behandlungakt_kompakt141021.pdf). Zugegriffen: 19. Aug. 2022
- Neugebauer EA, Rath A, Antoine S-L, Eikermann M, Seidel D, Koenen C, Jacobs E, Pieper D, Laville M, Pitel S (2017) Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials* 18:1–10
- Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S (2021) Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub2>
- PRAC The European Medicines Agency’s Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2022) PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. *News* 11/02/2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-market-0>. Zugegriffen: 01. September 2022
- Prats-Urbe A, Sena AG, Lai LYH, Alghoul H, Alser O, Alshammari TM, Areia C, Carter W, Casajust P, Da-

- woud D (2021) Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with covid-19: multinational network cohort study. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1038>
- Reardon S (2021) Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02081-w>. Zugegriffen: 22. Aug. 2022
- Recovery Collaborative Group (2020) Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 383:2030–2040
- Robert Koch-Institut (2020) Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (11.03.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland)
- Schröder H, Repschläger U, Walker J (2021) Daten bündeln gegen Corona. G+G Digital. <https://www.gg-digital.de/2021/05/thema-des-monats/daten-buendeln-gegen-corona/index.html>. Zugegriffen: 22. Aug. 2022
- Schulmann B (2021) Coronavirus-Update Folge 79: Angriffspunkte für das Virus. <https://www.ndr.de/nachrichten/info/79-Coronavirus-Update-Angriffspunkte-fuer-das-Virus, podcastcoronavirus294.html#Medikament> (Erstellt: 10. März 2021). Zugegriffen: 22. Aug. 2022
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ et al (2020) Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 324(11):1–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
- SVR – Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2021) Digitalisierung im Dienste der Gesundheit. Besseren Schutz von Leben und Gesundheit mit höherer Datensicherheit vereinbaren. [https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/Gutachten/Gutachten\\_2021/2021\\_03\\_24\\_SVR-Pressmitteilung\\_Digitalisierungsgutachten.pdf](https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/Gutachten/Gutachten_2021/2021_03_24_SVR-Pressmitteilung_Digitalisierungsgutachten.pdf). Zugegriffen: 22. Aug. 2022
- The New York Times (2020) A timeline of the Coronavirus pandemic. <https://www.nytimes.com/article/coronavirus-timeline.html>. Zugegriffen: 22. Aug. 2022
- Tulp S (2022) Flawed research abstract leads to ivermectin falsehoods. *AP news*. <https://apnews.com/article/fact-checking-136056839408>. Zugegriffen: 22. Aug. 2022
- Vearrier L, Henderson CM (2021) Utilitarian principlism as a framework for crisis healthcare ethics. *HEC Forum* 33:45–60
- Wallenfels M (2021) Initiative gestartet. Allianz forciert Gesetz zur Gesundheitsdatennutzung. *Ärztezeitung*. <https://www.aerztezeitung.de/wirtschaft/allianz-forciert-ein-gesundheitsdatennutzungsgesetz-425047.html>. Zugegriffen: 22. Aug. 2022
- Wang Y, Zhang D, Du G et al (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 395(10236):1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.
- WHO Solidarity Trial Consortium (2022) Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* 399:1941–1953

**Open Access** Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

