

Jubel, Trubel, (keine) Heiterkeit

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

der Titel dieses Benefits bezieht sich – Sie ahnen es – auf die *Meldungen zu den SARS-CoV-2-Impfstoffen*, auf die ich weiter unten eingehe.

Zunächst geht es aber um ein anderes, hausärztlich durchaus relevantes Thema. Vielleicht werden sich einige von Ihnen noch an die lebhaften Diskussionen Ende 2018 um das **Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs nach langjähriger Einnahme von Hydrochlorothiazid** (HCT) erinnern.

2017 bzw. 2018 erschienen zwei pharmako-epidemiologische Studien aus Dänemark – eine von Pottegård et al. (633 Fälle von Plattenepithelkarzinomen) und eine von Pedersen et al. (71.553 Basalzellkarzinome bzw. 8.629 Plattenepithelkarzinome).

Das Ausmaß der Risikoerhöhung durch HCT hat die *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* in einer informativen Tabelle dargestellt:

Tabelle 1: Erhöhtes NMSC-Risiko in Abhängigkeit von der kumulativen HCT-Dosis (nach (2;3))

Art der Krebserkrankung	Fallzahl	Kontrollen	Adjustierte Odds Ratio (95 % KI)
Pottegård et al. 2017 (2)			
SCC der Lippen	633	63067	
"never use"	494	55666	1,0 (Referenz)
"ever use"	139	7401	2,1 (1,7-2,6)
≥ 25.000 mg*	94	2771	3,9 (3,0-4,9)
≥ 100.000 mg**	54	804	7,7 (5,7-10,5)
Pedersen et al. 2018 (3)			
BCC	71553	1430833	
"never use"	63653	1281894	1,0 (Referenz)
"ever use"	7900	148.989	1,08 (1,05-1,10)
≥ 50.000 mg ⁺	1897	30.075	1,29 (1,23-1,35)
≥ 200.000 mg ⁺⁺	391	5230	1,54 (1,38-1,71)
SCC	8629	172462	
"never use"	6817	149944	1,0 (Referenz)
"ever use"	1812	22.518	1,75 (1,66-1,85)
≥ 50.000 mg ⁺	862	4802	3,98 (3,68-4,31)
≥ 200.000 mg ⁺⁺	248	752	7,38 (6,32-8,60)
BCC = Basalzellkarzinom; SCC = Plattenepithelkarzinom; KI = Konfidenzintervall			
* z. B. 12,5 mg/d für etwa 5,5 Jahre; ** z. B. 12,5 mg/d für etwa 22 Jahre;			
+ z. B. 12,5 mg/d für etwa 11 Jahre; ++ z. B. 12,5 mg/d für etwa 44 Jahre.			

Das **Fazit der damaligen Stellungnahme** der AkdÄ <https://t1p.de/u9xn> lautete u.a.: „Eine generelle Therapieumstellung aller mit HCT behandelten Patienten ist nach den beiden pharmako-epidemiologischen Studien nicht erforderlich und sollte individuell geprüft werden. Chlortalidon ist ein mögliches alternatives thiazidähnliches Diuretikum, das für ähnliche Indikationen zugelassen ist wie HCT und insbesondere in der Indikation Hypertonie eine Alternative darstellt. In der Indikation Herzinsuffizienz sollten primär Schleifendiuretika angewendet werden“.

Das **arznei-telegramm** <https://t1p.de/p1lu> hingegen riet eindeutig zu einer **Umstellung aller HCT-Anwender auf ein anderes Diuretikum**:

„HCT gilt heute aufgrund der mangelhaften Datenlage nicht mehr als Mittel der Wahl zur Behandlung der Hypertonie. Bevorzugt werden in Leitlinien stattdessen die thiazidartigen Diuretika Chlortalidon (HYGROTON) und Indapamid (NATRILIX, Generika) empfohlen.

Angesichts der neuen Befunde und der Verfügbarkeit besser dokumentierter Alternativen ohne die Signale für Hautkrebs raten wir zur Umstellung aller HCT-Anwender auf ein anderes Diuretikum bzw. auf andere Antihypertensiva mit guten Nutzenbelegen“.

- ▶ Jetzt erschien (unter Mitarbeit des dänischen Pharmakologen Anton Pottegard, der 2017 die erste der beiden Registeruntersuchungen vorlegte) eine weitere populationsbasierte Kohortenstudie zum Thema. Verglichen wurden zwischen Januar 1988 und März 2018 n=20.513 neue HCT-Nutzer mit 20.513 Personen, die „andere Thiaziddiuretika“ einnahmen.

Als Quelle diente die **für das UK repräsentative, hausärztliche Clinical Practice Research Data-link (CPRD) Gold**, so dass die Daten für den hausärztlichen Versorgungsbereich besonders interessant sein dürften.

Wie die nachfolgende Tabelle zeigt, ergab sich auch dieses Mal eine **deutliche Risikoerhöhung für Plattenepithelkarzinome der Haut bei Einnahme von HCT nach mindestens fünf Jahren bzw. einer kumulativen Dosis von 100g und mehr**. [Das Risiko von Basalzellkarzinomen bzw. Melanomen war bei diesem Vergleich nicht erhöht].

Table 2 Hazard ratios for the association between hydrochlorothiazide versus other thiazide diuretics and cutaneous squamous cell carcinoma overall, by cumulative duration of use, and by cumulative dose

Exposure ^a	N of patients	Events	Person-years	Incidence rate (95% CI) ^b	Hazard ratio (95% CI)
Other thiazide diuretics	20,513	55	173,625	31.7 (23.9–41.2)	1.00 [Reference]
Hydrochlorothiazide	20,513	80	170,684	46.9 (37.2–58.3)	1.50 (1.06–2.11)
Cumulative duration of use ^c					
≤ 5 years		54	146,357	36.9 (27.7–48.1)	1.26 (0.86–1.83)
5.1–10 years		17	20,084	84.6 (49.3–135.5)	2.10 (1.20–3.67)
> 10 years		9	4243	212.1 (97.0–402.7)	3.70 (1.77–7.73)
Cumulative dose ^c					
< 50,000 mg		63	158,511	39.7 (30.5–50.9)	1.31 (0.91–1.88)
50,000–99,999 mg		7	7911	88.5 (35.6–182.3)	2.17 (0.98–4.78)
≥ 100,000 mg		10	4262	234.7 (112.5–431.5)	4.96 (2.51–9.81)

CI confidence interval

^aPatients were matched on calendar year, previous use of antihypertensive drugs, and propensity score with a caliper of 0.01

^bPer 100,000 person-years

^cHydrochlorothiazide modeled as a time-varying variable

Die Verfasser listeten bei der Vergleichsgruppe der „anderen Thiazid-Diuretika“ diesmal auch **Chlortalidon** auf. Im UK scheint aber, ähnlich wie bei uns, Chlortalidon nur eine rel. geringe Rolle zu spielen: Lediglich 2.4% (n=501) der Patienten nahmen diese Substanz ein, hingegen 86.9% (n=17.823) Bendroflumethiazid, das hierzulande als Monopräparat nicht verfügbar ist.

Supplementary Table 2. Distribution of other thiazide users

Type of thiazide diuretic*	Number of patients (%)
Thiazide-type diuretics	18 150 (88.5)
Bendroflumethiazide	17 823 (86.9)
Cyclopenthiazide	262 (1.3)
Chlorothiazide	28 (0.1)
Hydroflumethiazide	18 (0.1)
Mefruside	8 (0.0)
Polythiazide	8 (0.0)
Benzthiazide	S†
Thiazide-like diuretics	2362 (11.5)
Indapamide	1591 (7.8)
Chlorthalidone	501 (2.4)
Metolazone	238 (1.2)
Xipamide	28 (0.1)
Clopamide	5 (0.0)

* Trichlormethiazide (0), Methyclothiazide (0), Quinethazone (0)

† Cells with less than 5 observations are suppressed, as per the confidentiality policies of the Clinical Practice Research Datalink.

Quintessenz:

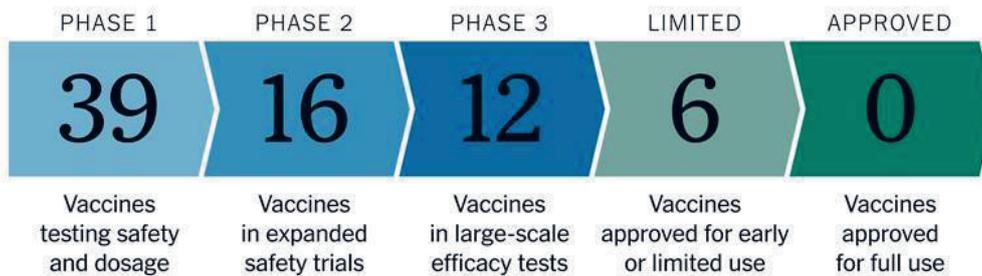
- Nach der Publikation von dänischen Registerstudien vor zwei bzw. drei Jahren bestätigt eine neue Untersuchung das Risiko von kutanen Plattenepithelkarzinomen bei langjähriger Einnahme von HCT.
- Am 20. August 2020 hat die amerikanische Zulassungsbehörde *FDA* entschieden, dass das erhöhte Risiko in die Gebrauchsinformation aufgenommen werden muss <https://t1p.de/25vo>.
- Im Jahr 2015 starben 464 Männer und 350 Frauen an einem nicht-melanozytären Hautkrebs, wobei der Anteil der Plattenepithelkarzinome aufgrund der fehlenden Abbildbarkeit in der *ICD-10* unbekannt ist. Daten des statistischen Bundesamtes beschreiben eine Mortalität von 0,65 für Männer und 0,3 für Frauen in den Jahren 2011-2015 (je 100.000 Einwohner).
- Ob das beschriebene Risiko für eine Umstellung von HCT auf Chlorthalidon maßgebend ist, muss jede Hausärztin und jeder Hausarzt für sich entscheiden.
- Der kardiovaskuläre Benefit einer Behandlung mit Chlorthalidon dürfte für eine solche Entscheidung wichtiger sein (dazu gibt es zahlreiche Quellen, z.B. eine Übersichtsarbeit in der *ZFA* von 2014 <https://t1p.de/hqb2>, oder Metaanalysen aus 2018 <https://t1p.de/lnoh> und 2019 <https://t1p.de/qsgg>).
- Die früheren Lieferengpässe sind seit Mitte 2019 behoben. Nicht behoben (und offen gesagt ein inakzeptabler Mangel): **Chlorthalidon ist hierzulande immer noch nicht als Generikum verfügbar.**

Die Originalarbeit: Rouette J, Hui Y, Pottegard A, Nirantharakumar K, Azoulay L. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Safety* 2020 (published online October 26, 2020), <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01015-1> ist nicht frei verfügbar.

Corona

► Während sich die Jubelmeldungen über die produktionsreifen, aber noch gar nicht zugelassenen Impfstoffe überschlagen, lohnt es sich an dieser Stelle, die **bislang bekannten Fakten** aufzuzählen:

So sehen die unterschiedlichen Entwicklungen und Fortschritte aus (die Impfstoffe in präklinischer Phase sind hier noch nicht berücksichtigt; insgesamt sind es mehr als 200 Projekte).



NYT Nov 13, 2020

Alle in den letzten Tagen publik gewordenen Zahlen von drei Impfstoffprojekten stammen aus methodisch zumindest debattierten (um nicht zu sagen fragwürdigen) **Zwischenauswertungen von Phase 3-Studien**, deren in den Studienprotokollen festgelegtes **Endziel** noch in keinem Fall erreicht wurde (bei der Vakzine von BioNTech lautet dieses Ziel n=164 Covid-19-Fälle).

Es wäre daher nicht verwunderlich, wenn die tatsächliche Schutzwirkung niedriger ist, als die initialen Jubelmeldungen verheißen.

Das sind die drei Impfstoffe (die ersten beiden m-RNA- und eine Adenovirus-Vektor-Vakzine), die in den letzten Tagen für Schlagzeilen sorgten:

- ▷ **BioNTech.** 44.000 Teilnehmer; 94 aufgetretene Fälle von Covid-19 (85 in der Placebogruppe, 9 in der Verumgruppe)
- ▷ **Moderna.** 30.000 Teilnehmer; 95 aufgetretene Fälle von Covid-19 (90 in der Placebogruppe, 5 in der Verumgruppe)
- ▷ **Sputnik 5.** 40.000 Teilnehmer; 20 aufgetretene Fälle von Covid-19 (18 in der Placebogruppe, 2 in der Verumgruppe).

[Originalzitat *Science* Nov 11, 2020: "It's very difficult to explain [the Gamaleya] announcement," says Svetlana Zavidova, a Moscow-based lawyer who heads Russia's Association of Clinical Trials Organizations and closely follows COVID-19 vaccine R&D in the country. "**I'm afraid they looked at the results of Pfizer and added 2%.**"

In keinem einzigen Fall gibt es eine nachlesbare Publikation mit wissenschaftlichen Daten.

Wir wissen also noch ziemlich wenig über

- den (hoffentlich verminderten) Schweregrad von auftretenden Erkrankungen - insbesondere bei Alten und Vorerkrankten,
- das Ausmaß der Schutzwirkung (unbekannt ist bislang, ob die Impfstoffe z.B. bei Risikopersonen wie Ältere in ausreichendem Maße „anschlagen“),
- die Dauer des Schutzes und die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen,
- unerwünschte Wirkungen. [Ein heute in *Science* publizierter Kommentar von Autoren aus Harvard und dem MIT warnt eindrücklich vor der Gefahr, das Vertrauen der Öffentlichkeit durch unzureichende Einhaltung der Sicherheitsprotokolle oder vorschnelle Zulassungen zu riskieren <https://t1p.de/s47q>],

- die tatsächliche Produktionskapazität und die Funktionalität der Verteilung (insbesondere in Ländern mit niedrigem Einkommen),
- mögliche logistische Probleme. [Ein Beispiel: Der BioNTech-Impfstoff benötigt eine Kühlkette von -70°C; Kooperationspartner Pfizer hat zum Transport bereits 100.000 Kühltransportboxen produzieren lassen. Die noch in Phase 2 befindliche m-RNA-Vakzine von Curevac (Tübingen) hingegen kann bei normalen Kühlschrankschranktemperaturen aufbewahrt werden, s.a. <https://t1p.de/3u3v>],
- das tatsächliche Ende der Studien [z.B. heißt es im Studienprotokoll des Oxford Trials: „Intention to publish date: 31/07/2022“].

In der folgenden Tabelle habe ich einmal versucht, aus diversen Datenbanken und Studienregistern die wenigen bekannten Fakten für die **in Phase 3 befindlichen Impfstoffe** zusammenzustellen. Sie werden unschwer erkennen, dass die Tabelle noch etliche Lücken aufweist.

Art der Vakzine	Unternehmen	Kooperation	Besonderheiten	Teilnehmerzahl	Resultate
m-RNA	BioNTech (Mainz)	Pfizer	2 Dosen, -70°C	N=44.000	94 Fälle (Plazebo: 85) „90% effektiv“
m-RNA	Moderna (Cambridge, Mass.)	NIH	2 Dosen, -20°C (30 Tage), 12 Stunden bei Raumtemperatur	N=30.000 (7.000 >65)	95 Fälle (Plazebo: 90) „94% effektiv“
Adenovirus Ad-5	CanSino Biolog. (Tianjin, China)	Chin. Acad. Military Med. Sciences	1 Dosis	N=40.000	
Adenovirus Ad-5 + -26	Gamaleya Res. Inst. (Moskau)	Russ. Ministry of Health	2 Dosen	N=40.000	20 Fälle (Plazebo: 18) „92% effektiv“
Adenovirus Ad-26	Janssen/Johnson & Johnson (New Brunswick, NJ)	Beth Israel Deac. Med. Ctr., Boston	2 Dosen	N=60.000	
Adenovirus ChAdOx1 (Schimpansen-Virus)	AstraZeneca (Cambridge, UK)	University of Oxford (Jenner Institute)	1 Dosis 6.9.: Transv. Myelitis 21.10.: Todesfall	N=40.000 „Intention to publish date 31/07/2022“	
Rekombinante Nanopartikeltechnologie	Novavax (Gaithersburg, MD)	Serum Institute of India	2 Dosen	N=15.000 (weitere Studie in 11-2020)	
Gentransfer in Blätter von Tabak-Pflanzen (Bioreaktor)	Medicago (Quebec City, CND)	Glaxo Smith Kline	2 Dosen	N=30.000	
Inaktivierte Vakzine	Wuhan Inst. Biol. Prod. (Wuhan, China)		2 Dosen	N=15.000	
Inaktivierte Vakzine	Sinopharm (Beijing, China)		2 Dosen (Notfallzulassung UAE health workers)	N=3.000	
Inaktivierte Vakzine	Sinovac Biotech (Beijing, China)		2 Dosen	N=13.060	
Inaktivierte Vakzine	Bharat Biotech (Hyderabad, Indien)		2 Dosen		

- Nach vorliegenden Presseberichten besteht das Risiko, dass chinesische und russische Impfstoffe noch vor der Publikation entsprechender Daten an die Bevölkerung verabreicht werden (in der VR China wird eine Vakzine bereits an Militärangehörige verimpft).

- Alle hier aufgeführten Präparate (bis auf zwei) müssen zweimal verabreicht werden (meist 21 Tage nach der ersten Dosis).
- Ob und in welchem Maße die Bevölkerung Impfangebote wahrnimmt, ist unklar.

► Bei allen fehlenden Informationen dürfte aber schon heute klar sein: **Eine Herdenimmunität (dafür wäre eine Massenimmunisierung Voraussetzung) dürfte in absehbarer Zeit kein realistisches Ziel sein.**

Über die Induktion von humoraler und zellulärer Immunität durch Impfstoffe der Phase 3 haben Autoren aus der *Mayo Clinic in Rochester* einen Artikel im *Lancet* publiziert, den Sie frei herunterladen können: „SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates“ <https://t1p.de/mgl4>.

► Immer wenn wir Hausärzte z.B. vor einem älteren Patienten stehen, dem soeben ein positives Testergebnis mitgeteilt wurde, offenbart sich das Dilemma, dass wir **bislang über kein nachgewiesenes wirksames Arzneimittel verfügen, um den Betroffenen einen potentiellen Aufenthalt im Krankenhaus oder gar auf der Intensivstation zu ersparen.**

In Studien untersucht werden z.Zt. u.a. Antikörper von Genesenen bzw. von infizierten, aber nicht krank werdenden Tieren (Pferde, Lamas), Interferon-Beta in parenteraler und inhalierbarer Applikationsform und das Makrolid-Antibiotikum Azithromycin. Belastbare Ergebnisse aber lassen auf sich warten.

Über eine ganz *neue Behandlungsmöglichkeit* berichten Wissenschaftler der *Washington University in St. Louis/Missouri*. In einer auch methodisch interessanten, randomisierten Doppelblindstudie konnten sie bei ambulanten Patienten eine klinische Verschlechterung erfolgreich verhindern – durch den Einsatz von **Fluvoxamin**, einem Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

Der pathophysiologische Hintergrund: Neurowissenschaftler der *University of Virginia in Charlottesville/Virginia* konnten im Februar letzten Jahres im Tierexperiment zeigen <https://t1p.de/yny1>, dass das endoplasmatische Retikulum [ER], insbesondere der Sigma-1-Rezeptor, ein wichtiger zellulärer Kontrolleur von Entzündungsvorgängen ist. Mäuse, denen das ER fehlt, entwickelten nach Gabe von Lipopolysacchariden einen massiven Zytokinsturm (wie bei schweren Covid-19-Verläufen), der durch die Gabe des *Sigma-1-Rezeptor-Agonisten Fluvoxamin* gestoppt werden konnte. Dieser Mechanismus spielt auch bei der Sepsis eine entscheidende Rolle – auf Studien mit Fluvoxamin auch bei dieser Indikation darf man gespannt sein.

Was haben die Autoren der Studie gemacht?

- Sie schalteten u.a. Zeitungs- und TV-Anzeigen, entwickelten eine attraktive Webseite oder fragten überwiesene Patienten, ob sie teilnehmen wollten. 1.337 Patienten meldeten sich und 322 wurden elektronisch oder telefonisch interviewt.
- 181 PCR-Testpositive (leichte Beschwerden) wurden randomisiert und erhielten sämtliche Materialien vor die Wohnungstüre gestellt – darunter die Studienmedikation, ein Fingeroxymeter, einen automatisierten Blutdruckmess-Apparat und ein Fieberthermometer.
- Die Einnahme der Studienmedikation (Fluvoxamin) gestaltete sich folgendermaßen: Am ersten Tag (Abend) erhielten die Patienten 50mg, die nächsten zwei Tage 2x100mg/d und für die restlichen 12 Tage jeweils 3x100mg/d.
- Ausgewertet werden konnten die Daten von 152 Patienten (80 in der Verumgruppe und 72 in der Placebogruppe; keine relevanten demographischen Unterschiede), die zweimal täglich kontaktiert wurden.

- **Primärer Endpunkt war die klinische Verschlechterung**, die sich zusammensetzte aus Dyspnoe/Hospitalisierung wegen Atemnot oder Pneumonie, Abfall der Sauerstoffsättigung <92% oder Sauerstoffbedarf, um mindestens 92% aufrecht zu erhalten.
- Alle Teilnehmer wurden nach Abschluss der 15-tägigen Verabreichung von Fluvoxamin bzw. Placebo 30 Tage nachverfolgt – natürlich elektronisch oder telefonisch.

Resultat: Eine klinische Verschlechterung erlitt keiner der 80 Patienten in der Fluvoxamin-Gruppe, aber 6 der 72 Teilnehmer in der Placebogruppe.

In der Verumgruppe gab es eine ernsthafte und 11 andere **unerwünschte Wirkungen**, in der Placebogruppe lauteten die Zahlen 6 und 12 (kein Patient verstarb).

Die Ergebnisse sehen Sie in der folgenden Tabelle bzw. Grafik

Table 2. Primary, Secondary, and Nonprespecified Outcomes

	Fluvoxamine (n = 80)	Placebo (n = 72)	Absolute difference (95% CI) ^a	P value ^b
Primary end point				
Clinical deterioration (met both criteria), No. (%) ^c	0	6 (8.3)	8.7 (1.8 to 16.4)	.009
Secondary end points				
Clinical status on 7-point scale, No. (%) ^d				
0 (none)	80 (100)	66 (91.7)	8.3 (0.6 to 18.4)	.009
Any nonzero value	0	6 (8.3)	-8.3 (-18.4 to -0.6)	.009
1 (shortness of breath and oxygen saturation <92% but no supplemental oxygen needed)	0	2 (2.8)	-2.8 (-10.8 to 3.5)	.15
3 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia)	0	3 (4.2)	-4.2 (-13.2 to 2.0)	.07
5 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia plus ventilator support needed for ≥3 days)	0	1 (1.4)	-1.4 (-8.4 to 4.4)	.36
Clinical status on 7-point scale, mean (SD)	0	0.22 (0.84)	-0.22 (-0.41 to -0.04)	.02
Clinical deterioration, No. of days ^e	NA	NA	NA	NA
Most severe baseline symptom change score (difference between baseline and final rating) ^f	-5.6	-5.8	0.3 (-0.8 to 1.4)	.63
Nonprespecified end points				
30-d post trial observation events (emergency department visit, hospitalization, or both) ^g	1 (1.3)	1 (1.4)	-0.1 (-6.7 to 5.1)	>.99

Abbreviation: NA, not applicable (see footnote "e" for explanation).

^a For outcomes reported as No. (%), the absolute difference is a difference in proportions. For other variables, the difference between group means is reported. Most analyses were conducted using BinomCI from the R package ExactCI diff.

^b Most were calculated using the exact.test from the R package Exact. The log-rank χ^2 was used ($\chi^2 = 6.8$) for the primary end point. The t test was used for clinical status on 7-point scale ($t = -2.4$) and the most severe baseline symptom change ($t = 0.5$).

^c Shortness of breath or hospitalization for shortness of breath or pneumonia and oxygen saturation dropped below 92% or supplemental oxygen was required to keep oxygen saturation at or above 92%. The prespecified primary outcome analysis was determined instead by survival analysis (time to clinical worsening). The absolute difference and 95% CI are for the Kaplan-Meier estimate of the placebo group at day 15. The test of difference is the log-rank statistic ($\chi^2 = 6.8$).

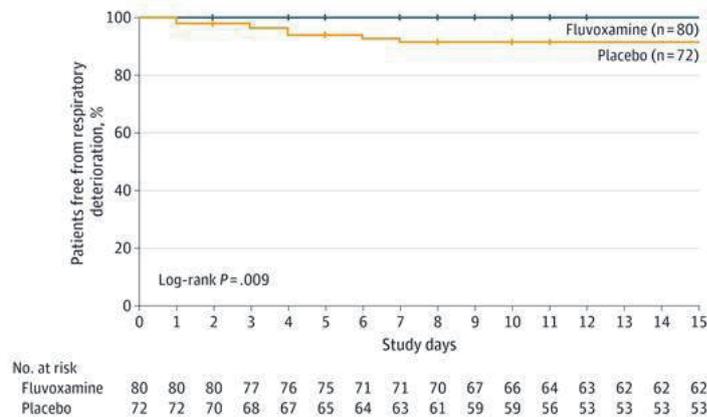
^d No study participants were rated 2 (shortness of breath and oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed), 4 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia plus ventilator support needed for <3 days), or 6 (death).

^e The protocol included a plan to examine number of days (1) requiring oxygen, (2) requiring hospitalization, and (3) requiring ventilator support. This type of outcome measure turned out to be invalid for this study because few patients required these interventions; therefore, a statistical analysis comparing the number of days was not appropriate.

^f Change from day 0 to day 15. The mean of the highest daily symptom score for each participant that was reported most severe at baseline (62 for fluvoxamine group and 54 for placebo group). This analysis was not pursued further because the curves showed no substantial differences and because the baseline most severe symptom was heterogeneous across participants (Table 1) and likely did not adequately capture overall symptom burden. eFigure 1 in Supplement 2 is a box and whisker plot of the symptom data over the 15 days.

^g During the 30-day observation period after the 15-day randomized clinical trial, 1 participant from the fluvoxamine group was hospitalized for post-COVID headache and 1 participant from the placebo group had an emergency department visit for chest pain (costochondritis COVID-19 sequela). Details appear in eResults 2 in Supplement 2.

Figure 2. Time to Clinical Deterioration in the Fluvoxamine and Placebo Groups



The median observation time was 15 days (interquartile range, 15-15 days) for the fluvoxamine group and 15 days (interquartile range, 15-15 days) for the placebo group. Study day 0 indicates the day of randomization.

Quintessenz:

- ▷ In einem RCT bei ambulanten, initial leicht erkrankten Covid-19-Patienten konnte die Gabe von Fluvoxamin über 15 Tage eine klinische Verschlechterung signifikant verhindern.
- ▷ Die Ergebnisse beruhen praktisch ausschließlich auf Angaben der Teilnehmer; eine Messung der Raumtemperatur bei der O₂-Sättigung konnte nicht erfolgen (weitere potentielle Limitationen sprechen die Verfasser im Diskussionsteil der Arbeit an).
- ▷ Die Nachverfolgungszeit von 30 Tagen nach Medikationsabschluss dürfte vollkommen ausreichend haben, da eine klinische Verschlechterung meist nach einer Woche eintritt.
- ▷ Das Medikament wurde insgesamt gut vertragen. Fluvoxamin verursacht, anders als bei vielen SSRIs, *keine QT-Verlängerung*; potentielle Wechselwirkungen durch Hemmung verschiedener Cytochrom P450-Enzyme sind aber dokumentiert).
- ▷ Diese erste Studie dürfte aufgrund der rel. geringen Teilnehmerzahl für eine Empfehlung noch nicht ausreichen; eine großangelegte Folgestudie soll in diesen Tagen beginnen.

Die Originalarbeit aus der JAMA finden Sie unter <https://t1p.de/cxvi>, weitere Daten im online-Supplement <https://t1p.de/snh6>.

► **Nerzmäntel zählen – zumindest in westeuropäischen Ländern – nicht mehr zu den bevorzugten Oberbekleidungsstücken.** Die großen Nerzfarmen in Ländern der Europäischen Union (NL, DK) müssen ihre Ware also in andere Länder verkaufen...

Bereits im Sommer **kam es in niederländischen Nerzfarmen zu gehäuften Infektionen mit SARS-CoV-2 bei den Tieren**, die nachweislich von Menschen dort eingeschleppt wurden. Jetzt spielt sich Ähnliches in Dänemark (insbesondere auf Jütland) ab, wo sich rund 200 Menschen infiziert haben. Zwar gibt es keine Hinweise auf gefährliche Mutanten, die dänische Regierung hat aber mit der Begründung, dass ein **Impfstoff bei den Betroffenen weniger wirksam** sein könnte, die Tötung von 17 Millionen Nerzen angeordnet.

Holländische Autoren haben in der Zeitschrift *Science* die **wissenschaftlichen Hintergründe dieses Infektions-Wechselspiels** beleuchtet: „Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans“ <https://t1p.de/l3wv>.

► **Die Arbeit der Gesundheitsämter in der Nachverfolgung von Kontaktpersonen von SARS-CoV-2-Infizierten** steht nach wie vor im Mittelpunkt vieler Diskussionen, wenn es um die Aufrechterhaltung der aktuellen Maßnahmen bzw. weitere Kontakteinschränkungen geht.

Die Zeit hat vor wenigen Tagen den Leiter des Gesundheitsamts Berlin-Reinickendorf, Patrick Larscheid, interviewt: „Überfordert? Nein. Ob wir alles schaffen? Natürlich nicht“. Lesenswert! <https://t1p.de/4bb8>.

► **Die Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel (in denen die Passagiere oft enger zusammenstehen müssen als in kontrollierten Bereichen des öffentlichen Raums) bleibt – zurecht – ein konstantes Thema in unseren Medien.**

Deutschlandfunk Nova („das junge Infoprogramm von Deutschlandradio“) hat in einer kürzlichen Sendung die Situation in Spanien, speziell in Barcelona beleuchtet „**Corona: Bitte schweigen in der Metro**“. In dem Bericht heißt es u.a.: „Einige Wissenschaftler und Politiker in Spanien haben die Menschen dazu aufgerufen, in Bussen und Bahnen besser zu schweigen. Dadurch könnten deutlich weniger Aerosole ausgestoßen - und damit das Ansteckungsrisiko verringert werden“. <https://t1p.de/6ohd>.

► Und zu guter Letzt noch ein Blick in die **Symptom-Statistik des RKI** (NB: Pneumonie ist allerdings kein Symptom, sondern eine Diagnose...)

Klinisches Merkmal	N mit Angabe	N mit klinischem Merkmal	% mit klinischem Merkmal
Husten	517.852	209.750	41%
Fieber	517.852	158.449	31%
Schnupfen	517.852	126.998	25%
Halsschmerzen	517.852	110.877	21%
Pneumonie	517.852	7.998	2%
Geruchs- oder Geschmacksverlust*	373.156	78.516	21%

Tabelle 3: COVID-19 relevante oder häufig genannte Symptome (Stand 17.11.2020, 0:00 Uhr), Geruchs und Geschmacksverlust werden seit der 17. Kalenderwoche erfasst.

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen