

[Einloggen](#)  
[Registrieren](#)  
[Abonnieren](#)  
[Anspruch](#)

ARTIKEL|ONLINE [ZUERST](#)

- [Nachdrucke](#)
- [Anfrage](#)



## Zusammenfassung

### Hintergrund

Hydroxychloroquin oder Chloroquin, oft in Kombination mit einem Makrolid der zweiten Generation, werden häufig zur Behandlung von COVID-19 eingesetzt, obwohl es keine schlüssigen Beweise für ihren Nutzen gibt. Obwohl sie im Allgemeinen sicher sind, wenn sie für zugelassene Indikationen wie Autoimmunerkrankungen oder Malaria eingesetzt werden, sind die Sicherheit und der Nutzen dieser Behandlungsschemata bei COVID-19 nur unzureichend untersucht.

### Methoden

Wir haben eine multinationale Registeranalyse über die Verwendung von Hydroxychloroquin oder Chloroquin mit oder ohne Makrolid zur Behandlung von COVID-19 durchgeführt. Das Register umfasste Daten aus 671 Krankenhäusern in sechs Kontinenten. Wir schlossen Patienten ein, die zwischen dem 20.12.2019 und dem 14.04.2020 mit einem positiven Laborbefund für SARS-CoV-2 hospitalisiert wurden. Patienten, die innerhalb von 48 h nach der Diagnose eine der interessierenden Behandlungen erhielten, wurden in eine von vier Behandlungsgruppen aufgenommen (Chloroquin allein, Chloroquin mit einem Makrolid, Hydroxychloroquin allein oder Hydroxychloroquin mit einem Makrolid), und Patienten, die keine dieser Behandlungen erhielten, bildeten die Kontrollgruppe. Patienten, bei denen eine der interessierenden Behandlungen mehr als 48 Stunden nach der Diagnose oder während einer mechanischen Beatmung eingeleitet wurde, sowie Patienten, die Remdesivir erhielten, wurden ausgeschlossen. Die wichtigsten interessierenden Endpunkte waren die In-Hospital-Mortalität und das Auftreten von de-novo ventrikulären Arrhythmien (nicht anhaltende oder anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern).

### Befunde

96 032 Patienten (Durchschnittsalter 53-8 Jahre, 46-3% Frauen) mit COVID-19 wurden während des Studienzeitraums hospitalisiert und erfüllten die Einschlusskriterien. Davon waren 14 888 Patienten in den Behandlungsgruppen (1868 erhielten Chloroquin, 3783 erhielten Chloroquin mit einem Makrolid, 3016 erhielten Hydroxychloroquin und 6221 erhielten Hydroxychloroquin mit einem Makrolid) und 81 144 Patienten waren in der Kontrollgruppe. 10 698 (11-1%) Patienten starben im Krankenhaus. Nach Kontrolle mehrerer Störfaktoren (Alter, Geschlecht, Rasse oder ethnische Zugehörigkeit, Body-Mass-Index, zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung und deren Risikofaktoren, Diabetes, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen, immunsupprimierter Zustand und Ausgangsschwere der Erkrankung) war im Vergleich zur Sterblichkeit in der Kontrollgruppe (9-3%) Hydroxychloroquin (18-0%; Hazard Ratio 1-335, 95% CI 1-223-1-457), Hydroxychloroquin mit einem Makrolid (23-8%; 1-447, 1-368-1-531), Chloroquin (16-4%; 1-365, 1-218-1-531) und Chloroquin mit einem Makrolid (22-2%; 1-368, 1-273-1-469) jeweils unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für die Sterblichkeit im Krankenhaus verbunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (0-3%) waren Hydroxychloroquin (6-1%; 2-369, 1-935-2-900), Hydroxychloroquin mit einem Makrolid (8-1%; 5-106, 4-106-5-983), Chloroquin (4-3%; 3-561, 2-760-4-596) und Chloroquin mit einem Makrolid (6-5%; 4-011, 3-344-4-812) unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko einer de-novo ventrikulären Arrhythmie während des Krankenhausaufenthalts verbunden.

### Interpretation

Wir waren nicht in der Lage, einen Nutzen von Hydroxychloroquin oder Chloroquin, wenn sie allein oder mit einem Makrolid verwendet wurden, auf die In-Hospital-Ergebnisse bei COVID-19 zu bestätigen. Jedes dieser Medikamentenregime war bei der Behandlung von COVID-19 mit einem verringerten In-Hospital-Überleben und einer erhöhten Häufigkeit von ventrikulären Arrhythmien assoziiert.

## Finanzierung

William Harvey Distinguished Chair in Advanced Cardiovascular Medicine am Brigham and Women's Hospital.

## Einführung

Das Fehlen einer wirksamen Behandlung gegen die Infektion mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hat Kliniker dazu veranlasst, Medikamente, die für andere Erkrankungen als wirksam bekannt sind, auf die Behandlung von COVID-19 umzuleiten. Zu den wichtigsten dieser wiederverwendeten therapeutischen Wirkstoffe gehören das Malariamittel Chloroquin und sein Analogon Hydroxychloroquin, das zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis eingesetzt wird.

[1](#)

,

[2](#)

Diese Medikamente haben unter Laborbedingungen sowohl antivirale Eigenschaften als auch immunmodulatorische Effekte gezeigt.

[3](#)

,

[4](#)

Der Einsatz dieser Medikamentenklasse bei COVID-19 basiert jedoch auf einer kleinen Anzahl anekdotischer Erfahrungen, die in unkontrollierten Beobachtungsanalysen unterschiedliche Reaktionen gezeigt haben, sowie auf kleinen, offenen, randomisierten Studien, die größtenteils nicht schlüssig waren.

[5](#)

,

[6](#)

Die Kombination von Hydroxychloroquin mit einem Makrolid der zweiten Generation, wie z. B. Azithromycin (oder Clarithromycin), wurde ebenfalls befürwortet, trotz begrenzter Beweise für ihre Wirksamkeit.

[7](#)

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Behandlung mit Chloroquin, Hydroxychloroquin oder einem der beiden Medikamente in Kombination mit einem Makrolid die kardiovaskuläre Nebenwirkung einer Verlängerung des QT-Intervalls haben kann, was ein Mechanismus sein könnte, der zu ventrikulären Arrhythmien prädisponiert.

[8](#)

,

[9](#)

Obwohl mehrere multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien laufen, besteht ein dringender Bedarf an einer genauen klinischen Anleitung, da die Verwendung von Chloroquin oder Hydroxychloroquin zusammen mit Makroliden weit verbreitet ist, oft mit wenig Rücksicht auf mögliche Risiken. Einige Länder haben diese Medikamente gehortet, was zu einem Mangel an diesen Medikamenten für diejenigen führt, die sie für zugelassene klinische Indikationen benötigen.

[10](#)

Ziel dieser Studie war es, die Verwendung von Chloroquin oder Hydroxychloroquin allein oder in Kombination mit einem Makrolid zur Behandlung von COVID-19 anhand eines großen multinationalen Registers zu bewerten, um ihre Anwendung in der Praxis zu beurteilen. In erster Linie wollten wir den Zusammenhang zwischen diesen Behandlungsschemata und dem Tod im Krankenhaus analysieren. In zweiter Linie wollten wir das Auftreten von de-novo klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmien bewerten.

# Methoden

## Registry-Funktionen und Datenerfassung

Wir haben eine multinationale Registeranalyse über die Verwendung von Hydroxychloroquin oder Chloroquin mit oder ohne Makrolid zur Behandlung von COVID-19 durchgeführt. Das Register umfasste 671 Krankenhäuser in sechs Kontinenten ([Anhang S. 3](#)). Das Surgical Outcomes Collaborative (Surgisphere Corporation, Chicago, IL, USA) besteht aus de-identifizierten Daten, die durch automatische Datenextraktion aus stationären und ambulanten elektronischen Gesundheitsakten, Lieferkettendatenbanken und Finanzdaten gewonnen werden. Das Register verwendet eine Cloud-basierte Plattform für die Datenanalyse im Gesundheitswesen, die spezielle Module für die Datenerfassung, das Data Warehousing, die Datenanalyse und die Datenberichterstattung enthält. Ein manueller Dateneingabeprozess wird für die Qualitätssicherung und Validierung verwendet, um sicherzustellen, dass fehlende Schlüsselwerte auf ein Minimum reduziert werden. Die Surgical Outcomes Collaborative (im Folgenden als Collaborative bezeichnet) gewährleistet die Einhaltung der Richtlinien der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Real-World-Evidenz. Real-World-Daten werden durch automatisierte Datentransfers gesammelt, die 100 % der Daten von jeder Gesundheitseinrichtung in regelmäßigen, vorher festgelegten Intervallen erfassen, wodurch die Auswirkungen von Selektionsverzerrungen und fehlenden Werten reduziert werden und sichergestellt wird, dass die Daten aktuell, zuverlässig und relevant sind. Die überprüfbare Quellendokumentation für die Elemente umfasst elektronische stationäre und ambulante Krankenakten, und in Übereinstimmung mit der FDA-Leitlinie zur Relevanz von Real-World-Daten erfolgt die Datenerfassung durch Verwendung eines standardisierten, Health Level Seven-konformen Datenwörterbuchs, wobei die Daten prospektiv fortlaufend erhoben werden. Das Validierungsverfahren für das Register bezieht sich auf die Standardbetriebsverfahren, die für jede der vier nach ISO 9001:2015 und ISO 27001:2013 zertifizierten Funktionen des Registers gelten: Datenerfassung, Data Warehousing, Datenanalyse und Datenberichterstattung.

Das standardisierte Health Level Seven-konforme Datenwörterbuch, das von der Collaborative verwendet wird, dient als zentraler Punkt für die gesamte Datenerfassung und -speicherung. Sobald dieses Datenwörterbuch mit den elektronischen Gesundheitsdaten harmonisiert ist, wird die Datenerfassung über automatisierte Schnittstellen abgeschlossen, um die Datenübertragung zu beschleunigen und die Datenintegrität zu verbessern. Die Erfassung einer 100-prozentigen Stichprobe von jeder Einrichtung des Gesundheitswesens wird anhand von Finanzunterlagen und externen Datenbanken validiert, um Auswahlfehler zu minimieren. Um das Risiko einer versehentlichen Offenlegung geschützter Gesundheitsinformationen zu reduzieren, werden alle derartigen Informationen vor der Speicherung im cloudbasierten Data Warehouse entfernt. Die Collaborative soll die Auswirkungen von Informations- und Selektionsverzerrungen minimieren, indem sie die Daten aller Patienten und die konsekutive Patientenerfassung zu 100 % in elektronischen Systemen erfasst und damit sicherstellt, dass die Ergebnisse auf die größere Population verallgemeinerbar bleiben. Die Collaborative ist konform mit den Richtlinien der US Agency for Healthcare Research and Quality für Register. Mit dem Ausbruch der COVID-19-Krise wurde dieses Register genutzt, um Daten von Krankenhäusern in den USA (die so ausgewählt wurden, dass sie den epidemiologischen Merkmalen der US-Bevölkerung entsprechen) und international zu sammeln, um eine Repräsentation von verschiedenen Populationen auf sechs Kontinenten zu erreichen. Die Daten wurden von einer Vielzahl von städtischen und ländlichen Krankenhäusern, akademischen oder kommunalen Krankenhäusern und gewinnorientierten und gemeinnützigen Krankenhäusern gesammelt. Die Datenerhebung und -analyse wird als frei von ethischer Prüfung angesehen.

## Studienaufbau

Wir schlossen alle Patienten ein, die zwischen dem 20. Dezember 2019 und dem 14. April 2020 in Krankenhäusern, die am Register teilnehmen, mit einer PCR-bestätigten COVID-19-Infektion hospitalisiert wurden und bei denen ein klinisches Ergebnis von entweder Krankenhausentlassung oder Tod während des Krankenhausaufenthalts aufgezeichnet wurde. Ein positiver Laborbefund für SARS-CoV-2 war definiert als ein positives Ergebnis bei der Hochdurchsatz-Sequenzierung oder dem quantitativen PCR-Assay mit reverser Transkription von Nasen- oder Rachenabstrichen, und dieser Befund wurde zur Klassifizierung eines Patienten als positiv für COVID-19 verwendet. COVID-19 wurde an jedem Standort auf der Grundlage der WHO-Richtlinien diagnostiziert.

[11](#)

Patienten, für die kein Test in der Datenbank vorhanden war oder die einen negativen Test hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Nur ein positiver Test war notwendig, damit der Patient in die Analyse aufgenommen wurde. Patienten, die entweder Hydroxychloroquin oder eine Behandlung auf Basis eines Chloroquin-Analogons (mit oder ohne ein Makrolid der zweiten Generation) erhielten, wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen. Patienten, die eine Behandlung mit diesen Regimen erhielten, die mehr als 48 h nach der COVID-19-Diagnose begann, wurden ausgeschlossen. Wir schlossen auch Daten von Patienten aus, bei denen die Behandlung begonnen wurde, während sie mechanisch beatmet wurden oder wenn sie eine Therapie mit dem antiviralen Remdesivir erhielten. Diese spezifischen Ausschlusskriterien wurden festgelegt, um die Aufnahme von Patienten zu vermeiden, bei denen die Behandlung zu uneinheitlichen Zeitpunkten während des Verlaufs

ihrer COVID-19-Erkrankung begonnen haben könnte, und um Personen auszuschließen, bei denen die medikamentöse Behandlung während einer kritischen Phase der Erkrankung eingesetzt worden sein könnte, was die Interpretation der Ergebnisse verfälschen könnte. Daher haben wir vier verschiedene Behandlungsgruppen definiert, in denen alle Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Diagnose von COVID-19 mit der Therapie begannen: Chloroquin allein, Chloroquin mit einem Makrolid, Hydroxychloroquin allein oder Hydroxychloroquin mit einem Makrolid. Alle anderen eingeschlossenen Patienten dienten als Kontrollpopulation.

## Datenerfassung

Die demografischen Daten der Patienten, einschließlich Alter, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht, Rasse oder ethnische Zugehörigkeit und Herkunftscontinent wurden erhoben. Zugrundeliegende Komorbiditäten (basierend auf den Codes der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, zehnte Revision, klinische Modifikation), die entweder in der stationären oder ambulanten elektronischen Gesundheitsakte vorhanden waren, wurden erfasst, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen (einschließlich koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte), aktuelle oder frühere Erkrankungen, Dazu gehörten kardiovaskuläre Erkrankungen (einschließlich koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte), aktuelles oder früheres Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes, Hyperlipidämie oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der Vorgeschichte sowie das Vorhandensein eines immunsupprimierten Zustands (Verwendung von Steroiden, vorbestehende immunologische Erkrankungen oder laufende Chemotherapie bei Personen mit Krebs). Wir sammelten Daten über die Einnahme von Medikamenten zu Beginn der Studie, einschließlich Herzmedikamente (Angiotensin-Converting-Enzym [ACE]-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Statine) oder die Einnahme von antiviralen Therapien, die nicht zu den untersuchten Medikamenten gehören. Die Einleitung von Hydroxychloroquin oder Chloroquin während der Krankenhausaufnahme wurde aufgezeichnet, einschließlich des Zeitpunkts der Einleitung. Die Verwendung von Makroliden der zweiten Generation, insbesondere Azithromycin und Clarithromycin, wurde ebenfalls erfasst. Zu Beginn der Therapie wurde ein Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) berechnet (einschließlich einer Scoring-Berechnung des mentalen Status, der Atemfrequenz und des systolischen Blutdrucks) und die Sauerstoffsättigung (SPO<sub>2</sub>) an Raumluft wurde als Maß für den Schweregrad der Erkrankung erfasst.

## Ergebnisse

Der primäre Endpunkt von Interesse war der Zusammenhang zwischen der Verwendung eines Behandlungsschemas, das Chloroquin oder Hydroxychloroquin (mit oder ohne ein Makrolid der zweiten Generation) enthält, wenn es früh nach der COVID-19-Diagnose eingeleitet wurde, und dem Endpunkt der Sterblichkeit im Krankenhaus. Der sekundäre Endpunkt von Interesse war der Zusammenhang zwischen diesen Behandlungsschemata und dem Auftreten klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien (definiert als das erste Auftreten einer nicht anhaltenden [mindestens 6 Sekunden] oder anhaltenden ventrikulären Tachykardie oder eines Kammerflimmerns) während des Krankenhausaufenthalts. Wir analysierten auch die Raten der Progression zum Einsatz mechanischer Beatmung und die Gesamt- und Intensivstationsaufenthaltsdauer (in Tagen) für Patienten in jeder Gruppe.

## Statistische Auswertung

Für die primäre Analyse der Sterblichkeit im Krankenhaus kontrollierten wir für Störfaktoren, einschließlich demografischer Variablen, Komorbiditäten, Schweregrad der Erkrankung bei der Präsentation und Verwendung anderer Medikamente (Herzmedikamente und andere antivirale Therapien). Kategorische Variablen werden als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte mit SDs. Der Vergleich von kontinuierlichen Daten zwischen den Gruppen erfolgte mit dem ungepaarten *t-Test*, kategoriale Daten wurden mit dem exakten Test von Fisher verglichen. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als signifikant angesehen. Eine mehrfache Imputation für fehlende Werte war nicht möglich, da es für Krankheits- und Medikamentenvariablen keine Codes gab, die anzeigten, dass Daten fehlten; wenn die elektronische Gesundheitsakte des Patienten keine Informationen über ein klinisches Merkmal enthielt, wurde angenommen, dass das Merkmal nicht vorhanden war.

Die Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit (mit weißer Rasse als Referenzgruppe), Begleiterkrankungen (BMI, Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz, Vorgeschichte von Herzrhythmusstörungen, Diabetes oder COPD, aktueller Raucher, Bluthochdruck in der Anamnese, immungeschwächter Zustand und Hyperlipidämie in der Anamnese), Medikamente (Herzmedikamente, antivirale Medikamente und die interessierenden Behandlungsschemata) und Schweregrad-Scores (qSOFA <1 und SPO<sub>2</sub> <94%) auf das Risiko klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmien (unter Verwendung der Zeit von der Aufnahme bis zum ersten Auftreten oder, wenn das Ereignis nicht auftrat, bis zum Zeitpunkt der Entlassung) und der Mortalität (unter Verwendung der Zeit von der Aufnahme bis zur stationären Mortalität oder Entlassung). Alter und BMI wurden als kontinuierliche Variablen und alle anderen Daten als kategoriale Variablen im Modell behandelt. Aus dem Modell wurden Hazard Ratios (HRs) mit 95% CIs für die eingeschlossenen Variablen geschätzt, um ihren Effekt auf das Risiko der In-Hospital-Mortalität (primärer Endpunkt) oder der nachfolgenden mechanischen Beatmung oder des Todes (zusammengesetzter Endpunkt) zu bestimmen. Die Unabhängigkeit der Überlebenszeiten (oder der Zeit bis

zur ersten Arrhythmie für die Analyse der ventrikulären Arrhythmie) wurde bestätigt. Die Proportionalität zwischen den Prädiktoren und dem Hazard wurde durch eine Auswertung der Schoenfeld-Residuen validiert, die  $p > 0.05$  ergab und somit die Proportionalität bestätigte.

Um den Effekt von Störfaktoren zu minimieren, wurde eine Propensity-Score-Matching-Analyse individuell für jede der vier Behandlungsgruppen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die keine Form dieser Therapie erhielt, durchgeführt. Für jede Behandlungsgruppe wurde eine separate gematchte Kontrollgruppe anhand von exakten und Propensity-Score-Matching-Kriterien mit einem Calliper von 0-001 identifiziert. Diese Methode wurde verwendet, um eine enge Annäherung der demografischen Daten, Komorbiditäten, des Schweregrads der Erkrankung und der Basismedikation zwischen den Patienten zu erreichen. Der Propensity Score basierte auf den folgenden Variablen: Alter, BMI, Geschlecht, Rasse oder ethnische Zugehörigkeit, Komorbiditäten, Verwendung von ACE-Hemmern, Verwendung von Statinen, Verwendung von Angiotensin-Rezeptorblockern, Behandlung mit anderen antiviralen Medikamenten, qSOFA-Score von weniger als 1 und SPO2 von weniger als 94 % bei Raumluft. Die Patienten waren gut gematcht, mit standardisierten mittleren Differenzschätzungen von weniger als 10% für alle gematchten Parameter. Zusätzliche Analysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der ursprünglich erhaltenen Schätzungen zu untersuchen. Es wurden Einzelanalysen nach Herkunftskontinent und geschlechtsbereinigte Analysen mit Cox-Proportional-Hazards-Modellen durchgeführt. Eine Tipping-Point-Analyse (eine Analyse, die die Effektgröße und Prävalenz eines nicht gemessenen Störfaktors zeigt, der die obere Grenze des KI gegen Null verschieben könnte) wurde ebenfalls durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden mit R Version 3.6.3 und SPSS Version 26 durchgeführt.

## Rolle der Finanzierungsquelle

Der Geldgeber der Studie hatte keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung, die Datenanalyse, die Dateninterpretation oder das Verfassen des Berichts. Der korrespondierende Autor und Co-Autor ANP hatten vollen Zugang zu allen Daten der Studie und trugen die endgültige Verantwortung für die Entscheidung zur Einreichung zur Veröffentlichung.

## Ergebnisse

96 032 hospitalisierte Patienten aus 671 Krankenhäusern wurden zwischen dem 20. Dezember 2019 und dem 14. April 2020 mit COVID-19 diagnostiziert und erfüllten die Einschlusskriterien für diese Studie ([Abbildung 1](#)). Alle eingeschlossenen Patienten beendeten ihren Krankenhausaufenthalt (entlassen oder verstorben) bis zum 21. April 2020. Patienten, die während des Studienzeitraums ohne abgeschlossenen Verlauf hospitalisiert wurden, konnten nicht ausgewertet werden. Die Studienkohorte umfasste 63 315 (65-9%) Patienten aus Nordamerika, 16 574 (17-3%) aus Europa, 8101 (8-4%) aus Asien, 4402 (4-6%) aus Afrika, 3577 (3-7%) aus Südamerika und 63 (0-1%) aus Australien (Details zur Anzahl der Krankenhäuser pro Kontinent finden sich im [Anhang S. 3](#)). Das mittlere Alter betrug 53-8 Jahre (SD 17-6), 44 426 (46-3%) waren Frauen, der mittlere BMI betrug 27-6 kg/m<sup>2</sup> (SD 5-5; 29 510 [30-7%] waren adipös mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), 64 220 (66-9%) waren weiß, 9054 (9-4%) waren schwarz, 5978 (6-2%) waren hispanisch, und 13 519 (14-1%) waren asiatischer Herkunft ([Anhang S. 4](#)). In Bezug auf Komorbiditäten hatten 30 198 (31-4%) eine Hyperlipidämie, 25 810 (26-9%) hatten Bluthochdruck, 13 260 (13-8%) hatten Diabetes, 3177 (3-3%) hatten COPD, 2868 (3-0%) hatten eine immunsupprimierte Grunderkrankung, 16 553 (17-2%) waren ehemalige Raucher und 9488 (9-9%) waren aktuelle Raucher. In Bezug auf vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen hatten 12 137 (12-6%) eine koronare Herzkrankheit, 2368 (2-5%) hatten eine Vorgeschichte mit kongestiver Herzinsuffizienz und 3381 (3-5%) hatten eine Vorgeschichte mit Herzrhythmusstörungen. Die mittlere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug 9-1 Tage (SD 6-4), mit einer Gesamtmortalität im Krankenhaus von 10 698 (11-1%) von 96 032. Die Verwendung anderer Virostatika wurde bei 38 927 (40-5%) Patienten als Behandlung für COVID-19 erfasst. Die häufigsten Virostatika waren Lopinavir mit Ritonavir (12 304 [31-6%]), Ribavirin (7904 [20-3%]) und Oseltamivir (5101 [13-1%]). Eine Kombinationstherapie mit mehr als einem dieser antiviralen Regime wurde bei 6782 (17-4 %) Patienten eingesetzt.

### Abbildung 1 Studienprofil

[Großes Bild anzeigen](#)

[Bildbetrachter](#)

[Hi-res Bild herunterladen](#)

[Herunterladen \(PPT\)](#)

Die Behandlungsgruppen umfassten 1868 Patienten, die Chloroquin allein erhielten, 3016, die Hydroxychloroquin allein erhielten, 3783, die Chloroquin mit einem Makrolid erhielten und 6221, die Hydroxychloroquin und ein Makrolid erhielten. Die mediane Zeit von der Hospitalisierung bis zur Diagnose von COVID-19 betrug 2 Tage (IQR 1-4). Die mittlere Tagesdosis und Dauer der verschiedenen Medikamentenschemata waren wie folgt: Chloroquin allein, 765 mg (SD 308) und 6-6 Tage (2-4); Hydroxychloroquin allein, 596 mg (126) und 4-2 Tage (1-9); Chloroquin mit einem Makrolid, 790 mg (320) und 6-8 Tage (2-5); und Hydroxychloroquin mit einem Makrolid, 597 mg (128) und 4-3 Tage (2-0). Weitere Details zur Studienkohorte finden Sie im [Anhang \(S. 4-5\)](#).

Demografische Variablen und Komorbiditäten wurden bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden verglichen ([Tabelle 1](#)). Nicht-Überlebende waren älter, eher fettleibig, eher männlich, eher schwarz oder hispanisch und hatten Diabetes, Hyperlipidämie, koronare Herzkrankheit, kongestive Herzinsuffizienz und eine Vorgeschichte von Arrhythmien. Nicht-Überlebende hatten auch eine höhere Wahrscheinlichkeit, an COPD zu leiden und aktuell zu rauchen.

**Tabelle 1 Demografische Daten und Komorbiditäten der Patienten nach Überleben oder Nicht-Überleben während des Krankenhausaufenthalts**

	Überlebende (n=85 334)	Nicht-Überlebende (n=10 698)	p-Wert
Alter, Jahre	53·1 (17·5)	60·0 (17·6)	<0·0001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27·0 (5·1)	31·8 (6·4)	<0·0001
Übergewichtig, BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	22 992 (26·9%)	6518 (60·9%)	<0·0001
Sex			
Weiblich	40 169 (47·1%)	4257 (39·8%)	<0·0001
Männlich	45 165 (52·9%)	6441 (60·2%)	<0·0001
Rasse oder ethnische Zugehörigkeit			
Weiß	57 503 (67·4%)	6717 (62·8%)	<0·0001
Schwarz	7219 (8·5%)	1835 (17·2%)	<0·0001
Hispanisch	4948 (5·8%)	1030 (9·6%)	<0·0001

		<b>Überlebende (n=85 334)</b>	<b>Nicht-Überlebende (n=10 698)</b>	<b>p-Wert</b>
	Asiatisch	12 657 (14.8%)	862 (8.1%)	<0.0001
	Ureinwohner Amerikas	1023 (1.2%)	56 (0.5%)	<0.0001
	Andere	1984 (2.3%)	198 (1.9%)	0.0019
<b>Komorbiditäten bei Studienbeginn</b>				
	Koronare Herzkrankheit	9777 (11.5%)	2360 (22.1%)	<0.0001
	Kongestive Herzinsuffizienz	1828 (2.1%)	540 (5.0%)	<0.0001
	Arrhythmie	2700 (3.2%)	681 (6.4%)	<0.0001
	Diabetes	10 963 (12.8%)	2297 (21.5%)	<0.0001
	Bluthochdruck	21 948 (25.7%)	3862 (36.1%)	<0.0001
	Hyperlipidämie	26 480 (31.0%)	3718 (34.8%)	<0.0001
	COPD	2603 (3.1%)	574 (5.4%)	<0.0001
	Aktueller Raucher	7972 (9.3%)	1516 (14.2%)	<0.0001
	Ehemaliger Raucher	14 681 (17.2%)	1872 (17.5%)	0.45

		Überlebende (n=85 334)	Nicht-Überlebende (n=10 698)	p-Wert
	Immungeschwächt	2406 (2.8%)	462 (4.3%)	<0.0001
Medikamente				
	ACE-Hemmer	7521 (8.8%)	428 (4.0%)	<0.0001
	Statin	8506 (10.0%)	739 (6.9%)	<0.0001
	Angiotensin-Rezeptor-Blocker	5190 (6.1%)	659 (6.2%)	0.75
	Antiviral	35 189 (41.2%)	3738 (34.9%)	<0.0001
Schweregrad der Erkrankung				
	qSOFA <1	71 457 (83.7%)	7911 (73.9%)	<0.0001
	SPO2 <94%	7188 (8.4%)	2129 (19.9%)	<0.0001
Behandlungsgruppe				
	Chloroquin allein	1561 (1.8%)	307 (2.9%)	<0.0001
	Chloroquin mit Makrolid *	2944 (3.4%)	839 (7.8%)	<0.0001
	Hydroxychloroquin allein	2473 (2.9%)	543 (5.1%)	<0.0001

	Überlebende (n=85 334)	Nicht-Überlebende (n=10 698)	p-Wert
Hydroxychloroquin mit Makrolid * —	4742 (5.6%)	1479 (13.8%)	<0.0001
Ergebnisse			
De-novo ventrikuläre Arrhythmie	839 (1.0%)	400 (3.7%)	<0.0001
Aufenthaltsdauer außerhalb der Intensivstation, Tage	9.0 (6.2)	9.8 (7.4)	<0.0001
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, Tage	2.1 (3.7)	9.4 (10.6)	<0.0001
Gesamtverweildauer, Tage	11.1 (7.3)	19.2 (14.4)	<0.0001
Mechanische Belüftung	4821 (5.6%)	4533 (42.4%)	<0.0001

Daten sind Mittelwert (SD) oder n (%). BMI=Körper-Masse-Index. COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung. ACE=angiotensin-converting enzyme. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO2=Sauerstoffsättigung. ICU=Intensivpflegestation.

\* **Makrolide umfassen nur Azithromycin oder Clarithromycin.**

[Tabelle in einer neuen Registerkarte öffnen](#)

Die Verteilung der demographischen Daten, Komorbiditäten und Ergebnisse zwischen den vier Behandlungsgruppen ist in [Tabelle 2](#) dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Ausgangscharakteristika oder Komorbiditäten gefunden. Ventrikuläre Arrhythmien traten in den Behandlungsgruppen häufiger auf als in der Kontrollpopulation. Die Sterblichkeit war in den Behandlungsgruppen höher als in der Kontrollpopulation ( $p < 0.0001$ ; Anhang [S. 15-18](#)).

**Tabelle 2** Patientendemografische Daten und Merkmale nach Behandlungsgruppe

	<b>Kontrollgruppe (n=81 144)</b>	<b>Chloroquin (n=1868)</b>	<b>Chloroquin mit Makrolid * (n=3783)</b>	<b>Hydroxychloroquin (n=3016)</b>	<b>Hydroxychloroquin mit Makrolid * (n=6221)</b>
Alter, Jahre	53·6 (17·6)	55·1 (18·0)	54·9 (17·7)	55·1 (17·9)	55·2 (17·7)
BMI, kg/m2	27·4 (5·4)	27·8 (6·1)	28·2 (5·8)	28·4 (5·9)	28·5 (5·9)
Sex					
Weiblich	37 716 (46·5%)	845 (45·2%)	1718 (45·4%)	1388 (46·0%)	2759 (44·3%)
Männlich	43 428 (53·5%)	1023 (54·8%)	2065 (54·6%)	1628 (54·0%)	3462 (55·7%)
Rasse oder ethnische Zugehörigkeit					
Weiß	54 403 (67·1%)	1201 (64·3%)	2418 (63·9%)	2074 (68·8%)	4124 (66·3%)
Schwarz	7519 (9·3%)	203 (10·9%)	369 (9·8%)	287 (9·5%)	676 (10·9%)
Hispanisch	4943 (6·1%)	108 (5·8%)	273 (7·2%)	194 (6·4%)	460 (7·4%)
Asiatisch	11 504 (14·2%)	301 (16·1%)	603 (15·9%)	366 (12·1%)	745 (12·0%)
Ureinwohner Amerikas	922 (1·1%)	19 (1·0%)	37 (1·0%)	33 (1·1%)	68 (1·1%)
Andere	1853 (2·3%)	36 (1·9%)	83 (2·2%)	62 (2·1%)	148 (2·4%)

		<b>Kontrollgruppe (n=81 144)</b>	<b>Chloroquin (n=1868)</b>	<b>Chloroquin mit Makrolid * (n=3783)</b>	<b>Hydroxychloroquin (n=3016)</b>	<b>Hydroxychloroquin mit Makrolid * (n=6221)</b>
<b>Komorbiditäten</b>						
	Koronare Herzkrankheit	10 076 (12·4%)	284 (15·2%)	515 (13·6%)	421 (14·0%)	841 (13·5%)
	Kongestive Herzinsuffizienz	1949 (2·4%)	50 (2·7%)	103 (2·7%)	78 (2·6%)	188 (3·0%)
	Arrhythmie	2861 (3·5%)	63 (3·4%)	126 (3·3%)	108 (3·6%)	223 (3·6%)
	Diabetes	11 058 (13·6%)	258 (13·8%)	584 (15·4%)	447 (14·8%)	913 (14·7%)
	Bluthochdruck	21 437 (26·4%)	560 (30·0%)	1095 (28·9%)	891 (29·5%)	1827 (29·4%)
	Hyperlipidämie	25 538 (31·5%)	607 (32·5%)	1164 (30·8%)	941 (31·2%)	1948 (31·3%)
	COPD	2647 (3·3%)	55 (2·9%)	144 (3·8%)	111 (3·7%)	220 (3·5%)
	Aktueller Raucher	7884 (9·7%)	190 (10·2%)	428 (11·3%)	342 (11·3%)	644 (10·4%)
	Ehemaliger Raucher	14 049 (17·3%)	321 (17·2%)	648 (17·1%)	509 (16·9%)	1026 (16·5%)
	Immungeschwächt	2416 (3·0%)	53 (2·8%)	122 (3·2%)	90 (3·0%)	187 (3·0%)
<b>Baseline-Schweregrad der Erkrankung</b>						

	Kontrollgruppe (n=81 144)	Chloroquin (n=1868)	Chloroquin mit Makrolid * (n=3783)	Hydroxychloroquin (n=3016)	Hydroxychloroquin mit Makrolid * (n=6221)
qSOFA <1	67 316 (83.0%)	1530 (81.9%)	3051 (80.7%)	2477 (82.1%)	4994 (80.3%)
SPO2 <94%	7721 (9.5%)	209 (11.2%)	413 (10.9%)	323 (10.7%)	651 (10.5%)
Ergebnisse					
De-novo ventrikuläre Arrhythmie	226 (0.3%)	81 (4.3%)	246 (6.5%)	184 (6.1%)	502 (8.1%)
Aufenthaltsdauer außerhalb der Intensivstation, Tage	9.1 (6.4)	8.8 (6.2)	9.0 (6.6)	8.9 (6.2)	9.1 (6.7)
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, Tage	2.6 (5.0)	4.3 (6.8)	4.9 (8.1)	4.3 (6.8)	4.7 (7.8)
Gesamtverweildauer, Tage	11.7 (8.4)	13.2 (9.1)	13.8 (11.0)	13.2 (9.3)	13.8 (10.7)
Mechanische Belüftung	6278 (7.7%)	403 (21.6%)	814 (21.5%)	616 (20.4%)	1243 (20.0%)
Sterblichkeit	7530 (9.3%)	307 (16.4%)	839 (22.2%)	543 (18.0%)	1479 (23.8%)
Beatmungsgerät oder Sterblichkeit	10 703 (13.2%)	531 (28.4%)	1288 (34.0%)	877 (29.1%)	2120 (34.1%)

Daten sind Mittelwert (SD) oder n (%). BMI=Körper-Masse-Index. COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO2=Sauerstoffsättigung. ICU=Intensivpflegestation.

\* Zu den Makroliden gehören nur Clarithromycin und Azithromycin.

[Tabelle in einer neuen Registerkarte öffnen](#)

Unabhängige Prädiktoren für die In-Hospital-Mortalität sind in [Abbildung 2](#) dargestellt. Alter, BMI, schwarze oder hispanische Ethnie (im Vergleich zu weißer Ethnie), koronare Herzkrankheit, kongestive Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte, Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, COPD, aktueller Raucher und immunsupprimierter Zustand waren mit einem höheren Risiko für einen Tod im Krankenhaus verbunden. Weibliches Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit asiatischer Herkunft, die Verwendung von ACE-Hemmern (aber nicht von Angiotensin-Rezeptorblockern) und die Verwendung von Statinen waren mit einem reduzierten In-Hospital-Mortalitätsrisiko verbunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (9-3%) waren Hydroxychloroquin allein (18-0%; HR 1-335, 95% CI 1-223-1-457), Hydroxychloroquin mit einem Makrolid (23-8%; 1-447, 1-368-1-531), Chloroquin allein (16-4%; 1-365, 1-218-1-531) und Chloroquin mit einem Makrolid (22-2%; 1-368, 1-273-1-469) unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für die Sterblichkeit im Krankenhaus verbunden. Die multivariablen Cox-Regressionsanalysen nach Kontinenten sind im [Anhang](#) dargestellt ([S. 6-11](#)), [ebenso wie die](#) Daten der geschlechtsadjustierten multivariablen logistischen Regressionsanalysen (S. 12-13) und eine separate Cox-Regressionsanalyse für den kombinierten Endpunkt der mechanischen Beatmung oder der Mortalität (S. 14).

### **Abbildung 2** Unabhängige Prädiktoren der In-Hospital-Mortalität

[Vollständige Bildunterschrift anzeigen](#)

[Großes Bild anzeigen](#)

[Bildbetrachter](#)

[Hi-res Bild herunterladen](#)

[Herunterladen \(PPT\)](#)

Unabhängige Prädiktoren für ventrikuläre Arrhythmien sind in [Abbildung 3](#) dargestellt. Koronare Herzkrankheit, kongestive Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte und COPD waren unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für de-novo ventrikuläre Arrhythmien während des Krankenhausaufenthalts verbunden. Verglichen mit der Kontrollgruppe (0-3%), Hydroxychloroquin allein (6-1%; HR 2-369, 95% CI 1-935-2-900), Hydroxychloroquin mit einem Makrolid (8-1%; 5-106, 4-106-5-983), Chloroquin allein (4-3%; 3-561, 2-760-4-596) und Chloroquin mit einem Makrolid (6-5%; 4-011, 3-344-4-812) waren unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko einer de-novo ventrikulären Arrhythmie während des Krankenhausaufenthalts assoziiert.

### **Abbildung 3** Unabhängige Prädiktoren für ventrikuläre Arrhythmien während des Krankenhausaufenthalts

[Vollständige Bildunterschrift anzeigen](#)

[Großes Bild anzeigen](#)

[Bildbetrachter](#)

[Hi-res Bild herunterladen](#)

[Herunterladen \(PPT\)](#)

Analysen mit Propensity-Score-Matching nach Behandlungsgruppe sind im [Anhang](#) dargestellt ([S. 15-18](#)). Die Ergebnisse zeigten, dass die Assoziationen zwischen den Medikamentenregimen und der Mortalität, der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, der Aufenthaltsdauer und dem Auftreten von de-novo ventrikulären Arrhythmien mit der primären Analyse konsistent waren.

Eine Tipping-Point-Analyse wurde durchgeführt, um die Auswirkungen eines nicht gemessenen Störfaktors auf die Ergebnisse der Signifikanz mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin zu bewerten ([Anhang S. 19-20](#)). Für Chloroquin, Hydroxychloroquin und Chloroquin mit einem Makrolid müsste ein hypothetischer unbeobachteter binärer Confounder mit einer Prävalenz von 50 % in der exponierten Population eine HR von 1-5 haben, um diese Analyse auf dem 5 %-Niveau auf Nicht-Signifikanz zu kippen. Zum Vergleich mit den beobachteten Störfaktoren in dieser Studie: Wenn die kongestive Herzinsuffizienz (die eine HR von 1-756 hat) aus dem Modell herausgelassen würde, müsste sie eine Prävalenz von ungefähr 30% in der Population haben, um zu einer Störung in der Analyse zu führen. In ähnlicher Weise müsste für Hydroxychloroquin mit einem Makrolid ein hypothetischer unbeobachteter binärer Störfaktor mit einer Prävalenz von 37% in der exponierten Population eine HR von 2-0 haben, um diese Analyse auf dem 5%-Niveau als nicht-signifikant einzustufen. Wiederum müsste eine kongestive Herzinsuffizienz (die eine HR von 1-756 hat) eine Prävalenz von etwa 50% in der Population haben, um zu einem Confounding in der Analyse zu führen, wenn sie nicht im Cox Proportional Hazards Modell angepasst worden wäre.

## Diskussion

In dieser großen multinationalen Real-World-Analyse konnten wir keinen Vorteil von Hydroxychloroquin oder Chloroquin (bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit einem Makrolid) auf die Ergebnisse im Krankenhaus beobachten, wenn sie früh nach der Diagnose von COVID-19 eingeleitet wurden. Jedes der Medikamentenregime von Chloroquin oder Hydroxychloroquin allein oder in Kombination mit einem Makrolid war mit einem erhöhten Risiko für das klinisch signifikante Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und einem erhöhten Risiko für den Tod im Krankenhaus bei COVID-19 verbunden.

Die Verwendung von Hydroxychloroquin oder Chloroquin bei COVID-19 basiert auf der weit verbreiteten Bekanntheit kleiner, unkontrollierter Studien, die nahelegten, dass die Kombination von Hydroxychloroquin mit dem Makrolid Azithromycin bei der Beseitigung der Virusreplikation erfolgreich war.

[7](#)

Am 28. März 2020 erteilte die FDA eine Notfallzulassung für diese Medikamente bei Patienten, für die der Zugang zu klinischen Studien nicht möglich war.

[12](#)

Andere Länder, wie z. B. China, haben Richtlinien herausgegeben, die die Verwendung von Chloroquin bei COVID-19 erlauben.

[13](#)

Mehrere Länder haben die Medikamente gehortet, und es kam zu Engpässen für zugelassene Indikationen, z. B. für Autoimmunerkrankungen und rheumatoide Arthritis.

[10](#)

Eine retrospektive Beobachtungsstudie von 368 Männern mit COVID-19, die in den Krankenhäusern der US Veterans Affairs behandelt wurden, ergab, dass die Verwendung von Hydroxychloroquin mit einem höheren Sterberisiko verbunden war; allerdings waren die Ausgangscharakteristika der untersuchten Gruppen unterschiedlich und die Möglichkeit einer Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

[14](#)

Eine weitere Beobachtungsstudie an 181 Patienten aus Frankreich berichtete, dass die Anwendung von Hydroxychloroquin in einer Dosis von 600 mg pro Tag nicht mit einem messbaren klinischen Nutzen bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie verbunden war.

[15](#)

Unsere groß angelegte, internationale, praxisnahe Analyse unterstützt das Fehlen eines klinischen Nutzens von Chloroquin und Hydroxychloroquin und weist auf mögliche Schäden bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 hin.

Chloroquin und Hydroxychloroquin sind mit Bedenken hinsichtlich kardiovaskulärer Toxizität verbunden, insbesondere aufgrund ihrer bekannten Beziehung zu elektrischer Instabilität, die durch eine QT-Intervall-Verlängerung (die Zeit für ventrikuläre Depolarisation und Repolarisation) gekennzeichnet ist. Dieser Mechanismus bezieht sich auf die Blockade des hERG-Kaliumkanals,

[16](#)

was die ventrikuläre Repolarisation und die Dauer der ventrikulären Aktionspotentiale verlängert. Unter bestimmten Bedingungen können frühe Nachdepolarisationen ventrikuläre Arrhythmien auslösen.

[9](#)

Eine solche Neigung zur Provokation von Arrhythmien wird häufiger bei Personen mit strukturellen kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet, und es wurde berichtet, dass Herzverletzungen während einer COVID-19-Erkrankung besonders häufig auftreten.

[17](#)

,

[18](#)

Darüber hinaus stellen Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen eine gefährdete Bevölkerungsgruppe dar, die mit COVID-19 schlechtere Ergebnisse erzielt.

[19](#)

,

[20](#)

Pathologische Untersuchungen wiesen auf Störungen im vaskulären Endothel und eine diffuse Endotheliitis hin, die bei COVID-19 in mehreren Organen festgestellt wurde.

[21](#)

Ob Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung und solche, die de-novo kardiovaskuläre Schäden erleiden, eine größere Prädisposition für ventrikuläre Arrhythmien unter Chloroquin oder seinen Analoga haben, bleibt ungewiss, aber plausibel. COVID-19 zeichnet sich durch eine initiale Virusreplikation gefolgt von einer verstärkten systemischen Entzündung aus.

[22](#)

Die Verwendung von Chloroquin oder Hydroxychloroquin in Kombination mit einem Makrolid dient dazu, deren antimikrobielle Eigenschaften synergistisch zu nutzen.

[23](#)

Makrolide, wie z. B. Azithromycin und Clarithromycin, sind Antibiotika mit immunmodulatorischer und entzündungshemmender Wirkung.

[24](#)

Diese Medikamente verlängern jedoch das QT-Intervall und erhöhen das Risiko eines plötzlichen Herztodes.

[8](#)

[9](#)

In einer vorläufigen Analyse haben Borba und Kollegen

[25](#)

berichteten über eine doppelblinde, randomisierte Studie mit 81 erwachsenen Patienten, die mit schwerer COVID-19 an einer tertiären Versorgungseinrichtung in Brasilien hospitalisiert waren. Diese Studie legte nahe, dass eine höhere Dosis Chloroquin ein Sicherheitsrisiko darstellt, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Azithromycin und Oseltamivir. In einer weiteren Kohortenstudie mit 90 Patienten mit COVID-19-Pneumonie untersuchten Mercurio und Kollegen

[26](#)

finden heraus, dass die gleichzeitige Einnahme eines Makrolids mit einer größeren Veränderung des korrigierten QT-Intervalls verbunden war. Unsere Studie untersuchte nicht das QT-Intervall, sondern analysierte direkt das Risiko für klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien. Wir zeigten eine unabhängige Assoziation der Verwendung von entweder Hydroxychloroquin oder Chloroquin mit dem Auftreten von de-novo ventrikulären Arrhythmien. Wir stellen außerdem fest, dass das Risiko für de-novo ventrikuläre Arrhythmien anstieg, wenn die Medikamente in Kombination mit einem Makrolid verwendet wurden.

In unserer Analyse, die von Patienten aus Nordamerika dominiert wurde, stellten wir fest, dass sich ein höherer BMI als Risikomarker für ein schlechteres In-Hospital-Überleben herausstellte. Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod.

[27](#)

[28](#)

Die am häufigsten berichteten Arrhythmien sind Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien. Obwohl Alter, Rasse und BMI in unserer Analyse ein erhöhtes Risiko für den Tod mit COVID-19 voraussagten, wurden sie in unserer multivariablen Regressionsanalyse nicht mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien in Verbindung gebracht. Die einzigen Variablen, die sich als unabhängig prädiktiv für ventrikuläre Arrhythmien erwiesen, waren die vier Behandlungsschemata zusammen mit kardiovaskulären Grunderkrankungen und COPD. Somit könnte das Vorhandensein einer kardiovaskulären Komorbidität in der Studienpopulation das beobachtete Risiko einer erhöhten kardiovaskulären Toxizität bei der Verwendung von Chloroquin oder Hydroxychloroquin teilweise erklären, insbesondere bei der Verwendung in Kombination mit Makroliden. In dieser Untersuchung, konsistent mit unseren früheren Ergebnissen in einer kleineren Kohorte von 8910 Patienten,

[20](#)

finden wir, dass Frauen und Patienten, die mit ACE-Hemmern (aber nicht mit Angiotensin-Rezeptorblockern) oder Statinen behandelt wurden, eine geringere Sterblichkeit mit COVID-19 aufwiesen. Diese Ergebnisse implizieren, dass Medikamente, die die kardiovaskuläre Funktion stabilisieren und die Dysfunktion der Endothelzellen verbessern, die Prognose verbessern könnten, unabhängig vom Einsatz kardiotoxischer Medikamentenkombinationen.

[21](#)

Unsere Studie hat mehrere Einschränkungen. Die Assoziation einer verringerten Überlebenszeit mit Hydroxychloroquin- oder Chloroquin-Behandlungsschemata sollte mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund des Beobachtungsstudiendesigns können wir die Möglichkeit von nicht gemessenen Störfaktoren nicht ausschließen, obwohl wir beruhigenderweise eine Konsistenz zwischen der primären Analyse und den Propensity-Score-matched-Analysen festgestellt haben. Dennoch sollte nicht auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen medikamentöser Therapie und Überleben geschlossen werden. Diese Daten gelten nicht für die Anwendung von Behandlungsschemata, die in der ambulanten, außerklinischen Umgebung eingesetzt werden. Randomisierte klinische Studien sind erforderlich, bevor eine Schlussfolgerung hinsichtlich des Nutzens oder Schadens dieser Wirkstoffe bei COVID-19-Patienten gezogen werden kann. Wir weisen auch darauf hin, dass wir zwar den Zusammenhang zwischen den medikamentösen Behandlungsschemata und dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien untersucht haben, aber weder QT-

Intervalle gemessen noch das Arrhythmie-Muster (z. B. Torsade de pointes) stratifiziert haben. Wir haben auch nicht festgestellt, ob die Assoziation des erhöhten Risikos für einen Tod im Krankenhaus mit der Verwendung der Medikamentenschemata direkt mit deren kardiovaskulärem Risiko zusammenhängt, noch haben wir eine Dosis-Wirkungs-Analyse der beobachteten Risiken durchgeführt. Auch wenn diese Einschränkungen eine konservative Interpretation der Ergebnisse nahelegen, glauben wir, dass das Fehlen eines beobachteten Nutzens immer noch eine vernünftige Erklärung darstellen könnte.

Zusammenfassend ergab diese multinationale, beobachtende, reale Studie von Patienten mit COVID-19, die einen Krankenhausaufenthalt benötigten, dass die Verwendung eines Regimes, das Hydroxychloroquin oder Chloroquin (mit oder ohne ein Makrolid) enthielt, mit keinem Hinweis auf einen Nutzen verbunden war, sondern stattdessen mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und einem größeren Risiko für einen Tod im Krankenhaus mit COVID-19. Diese Ergebnisse legen nahe, dass diese Medikamentenschemata außerhalb von klinischen Studien nicht verwendet werden sollten und eine Bestätigung durch randomisierte klinische Studien dringend erforderlich ist.

#### **Mitwirkende**

Die Studie wurde von MRM und ANP konzipiert und gestaltet. Die Erfassung der Daten und die statistische Analyse der Daten wurden von SSD überwacht und durchgeführt. MRM verfasste das Manuskript und alle Autoren beteiligten sich an der kritischen Überarbeitung des Manuskripts auf wichtige intellektuelle Inhalte. MRM und ANP überwachten die Studie. Alle Autoren genehmigten das endgültige Manuskript und waren verantwortlich für die Entscheidung, es zur Veröffentlichung einzureichen.

#### **Interessenbekundung**

MRM berichtet über persönliche Honorare von Abbott, Medtronic, Janssen, Mesoblast, Portola, Bayer, Baim Institute for Clinical Research, NupulseCV, FineHeart, Leviticus, Roivant, und Triple Gene. SSD ist der Gründer der Surgisphere Corporation. FR wurde für die Zeit, die er als Komiteemitglied für klinische Studien, Beiräte, andere Formen der Beratung und Vorträge oder Präsentationen verbracht hat, bezahlt; diese Zahlungen erfolgten direkt an die Universität Zürich und es wurden keine persönlichen Zahlungen im Zusammenhang mit diesen Studien oder anderen Aktivitäten erhalten. ANP erklärt, dass keine konkurrierenden Interessen bestehen.

#### **Danksagungen**

Die Entwicklung und Pflege der Surgical Outcomes Collaborative-Datenbank wurde von der Surgisphere Corporation (Chicago, IL, USA) finanziert. Diese Studie wurde durch den William Harvey Distinguished Chair in Advanced Cardiovascular Medicine am Brigham and Women's Hospital (Boston, MA, USA) unterstützt. Wir danken Jide Olayinka (Surgisphere) für die hilfreiche statistische Überprüfung des Manuskripts.

## **Ergänzendes Material**

[Herunterladen .pdf \(.59 MB\)](#)

---

[Hilfe bei pdf-Dateien](#)

Ergänzender Anhang

---

## **Referenzen**

1. 1.

- Principi N
- Esposito S

### **Chloroquin oder Hydroxychloroquin zur Prophylaxe von COVID-19.**

*Lancet Infect Dis.* 2020; (online veröffentlicht am 17. April.)

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30296-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(34\)](#)
- [PubMed](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Volltext](#)
- [Volltext-PDF](#)
- [Google Scholar](#)

2. 2.

- Perricone C
- Triggianese P
- Bartoloni E
- et al.

### **Die antivirale Facette von Antirheumatika: Lehren aus COVID-19.**

*J Autoimmun.* 2020; (online veröffentlicht am 17. April.)

[DOI:10.1016/j.jaut.2020.102468](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102468)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(38\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

3. 3.

- Liu J
- Cao R
- Xu M
- et al.

### **Hydroxychloroquin, ein weniger toxisches Derivat von Chloroquin, ist wirksam bei der Hemmung der SARS-CoV-2-Infektion in vitro.**

*Cell Discov.* 2020; **6**: 16

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(586\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

4. 4.

- Devaux CA
- Rolain JM
- Colson P
- Raoult D

**Neue Erkenntnisse über die antivirale Wirkung von Chloroquin gegen Coronaviren: Was ist bei COVID-19 zu erwarten?**

*Int J Antimicrob Agents.* 2020; (online veröffentlicht am 12. März.)

[DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(325\)](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

5. 5.

- Tang W
- Cao Z
- Han M
- et al.

**Hydroxychloroquin bei Patienten mit überwiegend leichter bis mittelschwerer COVID-19: eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie.**

*medRxiv.* 2020; (online veröffentlicht am 7. Mai) (Preprint).

[DOI: 10.1101/2020.04.10.20060558](https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Google Scholar](#)

6. 6.

- Chen J
- Liu D
- Liu L
- et al.

**Eine Pilotstudie mit Hydroxychloroquin zur Behandlung von Patienten mit moderatem COVID-19.**

*J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020; **49**: 215-219

[Ansicht im Artikel](#)

- [Google Scholar](#)

7. 7.

- Gautret P
- Lagier JC
- Parola P
- et al.

**Hydroxychloroquin und Azithromycin zur Behandlung von COVID-19: Ergebnisse einer offenen nicht-randomisierten klinischen Studie.**

*Int J Antimicrob Agents*. 2020; (online veröffentlicht am 20. März.)

[DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](#)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Skopus \(1636\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

8. 8.

- Strahl WA
- Murray KT
- Halle K
- Arbogast PG
- Stein CM

**Azithromycin und das Risiko eines kardiovaskulären Todes.**

*N Engl J Med*. 2012; **366**: 1881-1890

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(616\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

9. 9.

- Giudicessi JR
- Noseworthy PA
- Friedman PA
- Ackerman MJ

**Dringende Anleitung zur Navigation und Umgehung des QTc-verlängernden und torsadogenen Potenzials möglicher Pharmakotherapien für die Coronavirus-Erkrankung 19 (COVID-19).**

*Mayo Clin Proc.* 2020; (online veröffentlicht am 7. April.)

[DOI:10.1016/j.mayocp.2020.03.024](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(142\)](#)
- [PubMed](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Volltext](#)
- [Volltext-PDF](#)
- [Google Scholar](#)

10. 10.

- Peschken CA

**Mögliche Folgen einer Verknappung von Hydroxychloroquin für Patienten mit systemischem Lupus erythematoses inmitten der COVID-19-Pandemie.**

*J Rheumatol.* 2020; (online veröffentlicht am 8. April.)

[DOI:10.3899/jrheum.200395](https://doi.org/10.3899/jrheum.200395)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(7\)](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

11. 11.

- WHO

**Klinisches Management von schweren akuten Atemwegsinfektionen (SARI) bei Verdacht auf eine neuartige COVID-19-Erkrankung: Interim Guidance.**

<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>

Termin: März 13, 2020

Datum des Zugriffs: April 24, 2020

[Ansicht im Artikel](#)

- [Google Scholar](#)

12. 12.

- US Food and Drug Administration

**Notfallzulassung: Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) EUA-Informationen.**

<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidtherapeutics>

Datum des Zugriffs: Mai 15, 2020

[Ansicht im Artikel](#)

- [Google Scholar](#)

13. 13.

- Gao J
- Tian Z
- Yang X

**Durchbruch: Chloroquinphosphat hat in klinischen Studien eine offensichtliche Wirksamkeit bei der Behandlung von COVID-19-assoziierter Pneumonie gezeigt.**

*Biosci Trends.* 2020; **14**: 72-73

[Ansicht im Artikel](#)

- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

14. 14.

- Magagnoli J
- Narendran S
- Pereira F
- et al.

**Ergebnisse der Verwendung von Hydroxychloroquin bei US-Veteranen, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden.**

*medRxiv.* 2020; (online veröffentlicht am 23. April.) (Preprint).

[DOI: 10.1101/2020.04.16.20065920](https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Google Scholar](#)

15. 15.

- Mahevas M
- Tran V-T
- Roumier M
- et al.

**Kein Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Hydroxychloroquin bei Patienten, die wegen einer COVID-19-Infektion mit Sauerstoffbedarf hospitalisiert wurden: Ergebnisse einer Studie, die routinemäßig erhobene Daten zur Nachahmung einer Zielstudie verwendet.**

*medRxiv*. 2020; (online veröffentlicht am 14. April.) (Preprint).

[DOI: 10.1101/2020.04.10.20060699](https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Google Scholar](#)

16. 16.

- Traebert M
- Dumotier B
- Meister L
- Hoffmann P
- Dominguez-Estevez M
- Suter W

**Hemmung von hERG K<sup>+</sup>-Strömen durch Malariamittel in stabil transfizierten HEK293-Zellen.**

*Eur J Pharmacol*. 2004; **484**: 41-48

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(94\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

17. 17.

- Schi S
- Qin M
- Shen B
- et al.

**Assoziation von kardialen Verletzungen mit der Mortalität bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 in Wuhan, China.**

*JAMA Cardiol*. 2020; (online veröffentlicht am 25. März.)

[DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(831\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

18. 18.

- Guo T
- Lüfter Y
- Chen M
- et al.

**Kardiovaskuläre Implikationen des tödlichen Ausgangs von Patienten mit Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19).**

*JAMA Cardiol.* 2020; (online veröffentlicht am 27. März.)

[DOI:10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(810\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

19. 19.

- Bonow RO
- Fonarow GC
- O'Gara PT
- Yancy CW

**Assoziation der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) mit Myokardschäden und Mortalität.**

*JAMA Cardiol.* 2020; (online veröffentlicht am 27. März.)

[DOI:10.1001/jamacardio.2020.1105](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(143\)](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

20. 20.

- Mehra MR
- Desai SS
- Kuy S
- Heinrich TD
- Patel AN

**Kardiovaskuläre Erkrankungen, medikamentöse Therapie und Mortalität bei COVID-19.**

*N Engl J Med.* 2020; (online veröffentlicht am 1. Mai.)

[DOI:10.1056/NEJMoa2007621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(263\)](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

21. 21.

- Varga Z
- Flammer AJ
- Steiger P
- et al.

**Endothelzellinfektion und Endotheliitis bei COVID-19.**

*Lancet.* 2020; **395**: 1417-1418

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(1011\)](#)
- [PubMed](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Volltext](#)
- [Volltext-PDF](#)
- [Google Scholar](#)

22. 22.

- Siddiqi HK
- Mehra MR

**COVID-19-Erkrankung im nativen und immunsupprimierten Zustand: ein klinisch-therapeutischer Staging-Vorschlag.**

*J Heart Lung Transplant.* 2020; **39**: 405-407

### [Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(320\)](#)
- [PubMed](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Volltext](#)
- [Volltext-PDF](#)
- [Google Scholar](#)

23. 23.

- Nakornchai S
- Konthiang P

**Aktivität von Azithromycin oder Erythromycin in Kombination mit Antimalariamitteln gegen multiresistente *Plasmodium falciparum* in vitro.**

*Acta Trop.* 2006; **100**: 185-191

### [Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(39\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

24. 24.

- Lee N
- Wong CK
- Chan MCW
- et al.

**Entzündungshemmende Effekte einer zusätzlichen Makrolidbehandlung bei Erwachsenen, die mit Influenza hospitalisiert wurden: eine randomisierte kontrollierte Studie.**

*Antiviral Res.* 2017; **144**: 48-56

### [Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(31\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

25. 25.

- Borba MGS
- Val FFA
- Sampaio VS
- et al.

**Wirkung von hoch- vs. niedrigdosiertem Chloroquin-Diphosphat als Zusatztherapie bei Patienten, die mit einer schweren akuten respiratorischen Syndrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-Infektion hospitalisiert sind: eine randomisierte klinische Studie.**

*JAMA Netw Open.* 2020; **3**e208857

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(291\)](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

26. 26.

- Mercurio NJ
- Yen CF
- Shim DJ
- et al.

**Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung im Zusammenhang mit der Anwendung von Hydroxychloroquin mit oder ohne gleichzeitigem Azithromycin bei hospitalisierten Patienten, die positiv auf Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) getestet wurden.**

*JAMA Cardiol.* 2020; (online veröffentlicht am 1. Mai.)

[DOI:10.1001/jamacardio.2020.1834](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834)

[Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(180\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

27. 27.

- Lavie CJ
- Arena R
- Alpert MA
- Milani RV
- Ventura HO

**Management von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit Adipositas.**

*Nat Rev Cardiol.* 2018; **15**: 45-56

## [Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(61\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Scholar](#)

28. 28.

- Sanchis-Gomar F
- Lavie CJ
- Mehra MR
- Heinrich BM
- Lippi G

### **Adipositas und Outcomes in COVID-19: Wenn eine Epidemie und eine Pandemie aufeinanderprallen.**

*Mayo Clin Proc.* 2020; (online veröffentlicht am 19. Mai.)

[DOI:10.1016/j.mayocp.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006)

## [Ansicht im Artikel](#)

- [Scopus \(26\)](#)
- [PubMed](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Volltext](#)
- [Volltext-PDF](#)
- [Google Scholar](#)

## Artikel Info

### Geschichte der Veröffentlichung

Veröffentlicht: 22. Mai 2020

### Identifikation

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

### Copyright

© 2020 Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

ScienceDirect

[Zugang zu diesem Artikel auf ScienceDirect](#)

## Verknüpfte Artikel

[RETRACTED: Chloroquin oder Hydroxychloroquin für COVID-19: warum könnten sie gefährlich sein?](#)

[Volltext](#)

[PDF](#)

[Bedenken: Hydroxychloroquin oder Chloroquin mit oder ohne ein Makrolid zur Behandlung von COVID-19: eine multinationale Registeranalyse](#)

[Volltext](#)

[PDF](#)

[Retraktion und Wiederveröffentlichung: Kardiale Toxizität von Hydroxychloroquin in COVID-19](#)

[Volltext](#)

[PDF](#)

[Retraction-Hydroxychloroquin oder Chloroquin mit oder ohne ein Makrolid zur Behandlung von COVID-19: eine multinationale Registeranalyse](#)

[Volltext](#)

[PDF](#)

[Abteilung für Fehler](#)

[Volltext](#)

[PDF](#)

•

•

•

- 
- 
- 
- 

## **DIE LANZETTENZEITSCHRIFTEN**

- Die Lanzette
- The Lancet Child & Adolescent Health
- The Lancet Diabetes & Endokrinologie
- The Lancet Digital Health
- Der Lancet Gastroenterologie & Hepatologie
- The Lancet Global Health
- Die Lancet Hämatologie
- The Lancet Gesunde Langlebigkeit
- Die Lanzette HIV
- The Lancet Infektionskrankheiten
- Die Lanzette Mikrobe
- Die Zeitschrift Lancet Neurology
- Die Lanzette Onkologie
- The Lancet Planetare Gesundheit
- Die Lanzette Psychiatrie
- The Lancet Öffentliche Gesundheit
- The Lancet Regionale Gesundheit - Europa
- The Lancet Regionale Gesundheit - Westpazifik
- The Lancet Atemwegsmedizin
- Der Lancet Rheumatologie
- EBioMedicine
- EClinicalMedicine

## **CLINICAL**

- Die Lancet-Klinik
- Kommissionen

[Serie](#)  
[Bild-Quiz](#)

## **Globale Gesundheit**

[Nabe](#)  
[Kommissionen](#)  
[Serie](#)  
[Globale Krankheitslast](#)  
[Lancet Countdown](#)

## **Die Lancette Regionale Gesundheit**

[Globale Initiative](#)  
[The Lancet Regionale Gesundheit - Europa](#)  
[The Lancet Regionale Gesundheit - Westpazifik](#)

## **Connect**

[Über](#)  
[Kontakt](#)  
[Kundenbetreuung](#)

## **Access**

[Informationen für Leser](#)  
[Registrieren](#)  
[Abonnement-Optionen](#)  
[Mein Konto](#)  
[Bestehende Print-Abonnenten](#)  
[The Lancet \*Aktualisierungen\*](#)  
[Empfehlen Sie Ihrem Bibliothekar die Lancet-Zeitschriften](#)  
[Die Lancet-Auswahl](#)

## **Informationen**

[Autoren](#)  
[Presse](#)  
[Inserenten](#)  
[Karriere](#)  
[Datenschutzrichtlinie](#)  
[Publishing-Exzellenz](#)  
[Bedingungen und Konditionen](#)

## Cookies

Wir verwenden Cookies, um unseren Service bereitzustellen und zu verbessern sowie Inhalte und Anzeigen anzupassen. Wenn Sie fortfahren, stimmen Sie der [Verwendung von Cookies](#) zu.

Copyright © 2021 Elsevier Inc. mit Ausnahme bestimmter Inhalte, die von Dritten bereitgestellt werden.

[Datenschutzbestimmungen und Bedingungen](#)

