



Bundesministerium für Gesundheit
Herrn Bundesminister Jens Spahn, MdB
Friedrichstraße 108
10117 Berlin
Per E-Mail an: l1@bmg.bund.de

Tobias Reiß
Stellvertretender
Fraktionsvorsitzender

Bernhard Seidenath
Vorsitzender des Arbeits-
kreises für Gesundheit
und Pflege

München, 09.07.2021

(bitte bei Antwort angeben)

Dringender Handlungsbedarf bei Therapieoptionen für COVID-19

Sehr geehrter Herr Bundesminister, lieber Jens,

seit mehreren Monaten beschäftigen wir uns intensiv mit dem Thema Therapieoptionen für COVID-19 und mit der Frage, warum nicht mehr Therapieansätze insbesondere für die frühe Phase der Erkrankung entwickelt werden. Hierzu stehen wir in Kontakt zu vielen Ärzten und Wissenschaftlern, um das Thema Therapie fachkundig und effizient weiter voranzubringen. Von unseren Gesprächspartnern wird uns immer wieder bestätigt, dass die **möglichst frühe COVID19-Behandlung** mit einem breiten Medikamentenansatz, der sich nach der jeweils besten Evidenz richtet, zwingend erforderlich ist.

Wir haben hier den Eindruck, dass wir das Thema Therapie seit Beginn der Pandemie zu sehr vernachlässigen. Dies lässt sich schon allein daran festmachen, dass die EU-Kommission erst am 6. Mai 2021 erklärte, die europäische Impfstrategie durch eine Therapiestrategie zu ergänzen. Das ist mindestens ein Jahr zu spät. Studien kommen zum Ergebnis, dass eine COVID-19-Frühbehandlung mehr als 85 % der Hospitalisierungen und mehr als 70 % der Todesfälle verhindern kann.¹ Angesichts dieser Zahlen sollte es uns allen ein großes Anliegen sein, alle Möglichkeiten bestehender Behandlungsoptionen unverzüglich und konsequent zu nutzen. Analog der „Taskforce Impfstoffproduktion“ der Bundesregierung wäre

¹ Early Ambulatory Multidrug Therapy Reduces Hospitalization and Death in High-Risk Patients with ARS-CoV-2 (COVID-19). <https://doi.org/10.23958/ijirms/vol06-i03/1100>.

eine unabhängig besetzte **Therapie-Taskforce** wünschenswert, um Wissen und Kräfte zu bündeln und unverzüglich mögliche Bestandteile eines Therapiepakets und hier insbesondere die **Zulassungserweiterung** vorhandener Arzneimittel, zu prüfen. Dies alles mit dem Ziel, für eine eventuelle vierte Welle der Pandemie möglichst gut gerüstet zu sein.

Seit wir uns mit dem Thema beschäftigen, erreichen uns viele Zuschriften und Rückmeldungen von Bürgerinnen und Bürgern, die in einer Therapiestrategie einen zentralen Baustein im Kampf gegen die Pandemie sehen. Auch erfahrene Ärzte und Wissenschaftler teilen unsere Überzeugung von der dringenden Notwendigkeit von Behandlungsoptionen insbesondere für die frühe Phase der Erkrankung zur Senkung der Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate und stützen dies durch fachlich fundierte Argumente.

Aus diesem Austausch wiederholt auftretende Fragen möchten wir in diesem Schreiben auch Dir persönlich stellen, nachdem die bisherigen Rückmeldungen Deiner Staatssekretärin und des BfArM eher enttäuschend sind.

Am 23. März hatte ich, Tobias Reiß, mich mit einer E-Mail an den Präsidenten des BfArM, Prof. Dr. Broich, gewandt und die Vernachlässigung der Erforschung von Therapiemöglichkeiten und die unzureichende Prüfung und Umsetzung bestehender Behandlungsprotokolle kritisiert. Hier habe ich mich auch für den Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 ausgesprochen und um Unterstützung einer entsprechenden Studie gebeten. Dieses Mail ging zur Kenntnis auch an Dein Büro. Im Antwortschreiben Deiner Parlamentarischen Staatssekretärin Sabine Weiss vom 03. Mai heißt es, das BfArM schließe sich der Auffassung wissenschaftlicher Stellungnahmen an (RKI, EMA, WHO), die derzeit die Anwendung von Ivermectin zur Therapie von COVID-19 außerhalb von klinischen Studien aufgrund unzureichender Evidenz nicht empfehlen und zunächst weitere Erkenntnisse und Daten aus klinischen Studien fordern. Für die Erforschung und Entwicklung therapeutischer Ansätze gäbe es aus dem BMBF bereits zwei Förderprogramme, ein weiteres sei in Zusammenarbeit mit dem BMG in Planung und es stehe interessierten Antragstellern frei, sich darauf zu bewerben. **Warum wird hier auf „interessierte Antragsteller“ verwiesen und eine Studie nicht von Seiten der Bundesregierung oder der zuständigen Bundesoberbehörde initiiert?**

Mit dem Schreiben an das BfArM ging es uns nicht um einen einzelnen Wirkstoff, sondern um eine objektive und unabhängige Bewertung aller Möglichkeiten zur Bekämpfung von COVID-19. **Wir vernachlässigen seit Beginn der Pandemie die Entwicklung von Therapieoptionen, die besonders für die Behandlung in der frühen Phase so wichtig wären, um schwere Verläufe zu verhindern.** Die Rahmenbedingungen in Deutschland, namentlich u.a. die regulatorischen Hürden, der einseitige Fokus auf RCTs (Randomized Controlled Trials – randomisierte Kontrollstudien) und der **fehlende Risiko-Nutzen-Ansatz** führen unseres Erachtens dazu, dass wir derzeit im Therapiebereich weit hinterherhinken. Ein in Studienfragen sehr erfahrener Teilnehmer der Charité brachte es in einer

Videokonferenz auf den Punkt: „**Wir sind in Deutschland in unseren Strukturen gefangen und zu keinerlei Pragmatismus in der Lage.**“

Es sollte selbstverständlich sein, bereits vorhandene Therapeutika und Therapieansätze jedenfalls in einer Pandemie unverzüglich ernsthaft zu prüfen. Das Thema **Zulassungserweiterung** und der Einsatz von in anderen Indikationen bewährten Medikamenten wird von etlichen Wissenschaftlern als echte Chance für die Behandlung in der frühen Phase einer COVID-19-Erkrankung gesehen. Für den Einsatz von „repurposed drugs“ sind keine präklinischen Studien oder Verträglichkeitsstudien notwendig, gleichzeitig existieren bereits die Herstellungsprozesse und die Infrastruktur. Somit wäre auf dem Weg zur Zulassung bereits wichtige Zeit gewonnen. Es gibt für den Pandemiefall bereits die nötigen Instrumente wie z.B. die „Conditional Marketing Authorisation CMA“ der EMA, die eine zeitlich beschränkte Zulassung ermöglicht, wenn eine Wirkung angenommen werden kann und die Risiken vertretbar sind. **Es zählt das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis.** So ist beispielsweise aufgrund der ausgezeichneten Sicherheits-Daten von Ivermectin (die Zahl der bisher bekannten Todesfälle beläuft sich laut „VigiAccess“ auf 20 bei ca. 3,8 Milliarden verabreichten Dosen) kaum ein Szenario denkbar, bei dem der Ivermectin-Einsatz mehr schaden als nützen würde. Vor dem Hintergrund dieser Datenlage können wir die Zurückhaltung der zuständigen Bundesoberbehörde nicht nachvollziehen. Wir sind aus unserer Sicht medizinisch und ethisch dazu verpflichtet, die Heilungschancen vielversprechender Medikamente und Behandlungspläne wie beispielsweise den „Multimedikamenten-Ansatz“² der Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) zielgerichtet zu überprüfen.

Die FLCCC wurde zu Beginn der Pandemie in den USA von dem weltweit renommierten Intensivmediziner Prof. Dr. Paul Marik und weiteren führenden Intensivmedizinern gegründet. Zu den Mitstreitern gehört auch der „Vater der nicht-invasiven Beatmung“, Prof. Dr. Umberto Meduri, sowie Prof. Dr. Pierre Kory (während seiner Karriere bereits Leiter mehrerer Intensivstationen und Vorreiter zu verschiedenen nun gängigen Behandlungen). Mit Prof. Dr. Kory konnten wir bereits in einer Videokonferenz sprechen. Er ist überzeugt, dass der von ihm und seinen Kollegen entwickelte und stets um neue Erkenntnisse erweiterte Therapieansatz den Verlauf der Pandemie entscheidend beeinflussen kann. **Wie werden die Behandlungsprotokolle der FLCCC in Deinem Haus unabhängig und evidenzbasiert bewertet?**

Diese Behandlungsprotokolle wurden von anerkannten Ärzten in den USA entwickelt und werden offensichtlich erfolgreich angewendet. Dennoch heißt es in Deutschland und Europa, man bräuchte eigene Studien, um die Chancen der Zulassungserweiterung einzelner Medikamente wie beispielsweise Ivermectin zu überprüfen. Diese Studien werden aber nicht durchgeführt, weil an der Behandlungsmethode oder auch einem bereits existierenden und patentfreien Wirkstoff

² https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC_Alliance-I-MASK-plus-Protocol-DEUTSCH.pdf und <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/02/FLCCC-Alliance-MATHplus-Protocol-DEUTSCH.pdf>

nichts verdient ist und sich deshalb kein „Sponsor“ findet. **Ist dieses Vorgehen angesichts einer Jahrhundertkrise ethisch vertretbar?**

Wieso wird trotz dieser Erkenntnis und in Anbetracht schwerwiegender Verläufe und Todesfälle nicht sichergestellt, dass die sofortige Beurteilung von „repurposed drugs“ im Pandemiefall auf der Basis von Beobachtungsstudien und dem für einen unverzüglichen Einsatz bestmöglichen wissenschaftlichen Stand vorgenommen wird?

Dazu passend gibt es eine sehr ausführliche Metaanalyse der renommierten Cochrane-Organisation aus dem Jahr 2014, die tausende von Studien einschließt und zum Ergebnis kommt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Beobachtungsstudien und RCTs gibt ("there is little evidence for significant effect estimate differences between observational studies and RCTs").³ **Wieso wird dennoch der Einsatz vorhandener Medikamente durch den alleinigen Verweis auf das Erfordernis großer RCTs verzögert?**

Als Begründung für die ablehnende Haltung des BfArM gegenüber Ivermectin wird u.a. die S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“⁴ herangezogen. Es geht aber gerade nicht um stationäre, sondern um frühe ambulante Behandlung. Der Nutzen der ambulanten Frühbehandlung ist in vielen Studien und Metaanalysen eindeutig belegt. **Warum wird eine S3-Leitlinie zur stationären Behandlung zur Beurteilung der ambulanten Frühbehandlung herangezogen?**

Zu dem in der S1-Leitlinie empfohlenen Fluvoxamin liegen aktuell nur drei Studien vor, wohingegen Ivermectin (58 Studien) aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen wird. Hier wurde in der S3-Leitlinie für die stationäre Behandlung (= late treatment) wesentliche Studien mit positiver Wirkung von Ivermectin übersehen bzw. weggelassen, z.B. die ICON-Studie.⁵

Bei allen Bewertungen der zuständigen Behörden (BfArM, EMA, WHO) wird wissenschaftliche Evidenz offensichtlich allein durch RCT-Studien definiert, anstelle die ganze Evidenzpyramide einzubeziehen. In diesem Kontext erscheint die Anzahl der RCT-Studien, auf Basis derer die Bewertungen vorgenommen werden, nicht ausreichend. Die Evidenz-Bewertung der Wirksamkeit von Ivermectin in der S3-Leitlinie basiert beispielsweise auf nur einer RCT-Studie mit 22 (!) Teilnehmern.

Als ein Grund für die Bedeutung von RCT-Studien wurde uns genannt, dass hier der behandelnde Arzt unter keinen Umständen beeinflusst wird oder versteckte Interessen eine Rolle spielen. **Gilt das auch für die Personen, die diese Studien bewerten? Wird bzw. wie wird hier Objektivität und Unabhängigkeit erreicht bei denjenigen, die Studien auswerten und Leitlinien erstellen?**

³ <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2>

⁴ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-05.pdf

⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065103/> bzw. <https://c19ivermectin.com/rajter.html>

Wie wird sichergestellt, dass insbesondere Entscheidungen zu „repurposed drugs“ ausschließlich auf wissenschaftlicher Basis getroffen werden und jedweder „conflict of interest“ ausgeschlossen ist?

Warum werden an „repurposed drugs“ sehr viel höhere Zulassungsanforderungen im Sinne von doppelblind randomisierten Studien gestellt als an Medikamente in anderen Indikationen, wie beispielsweise Krebsmedikamente? Bei Letzteren wurden beispielsweise in einem Zeitraum von 2000-2016 die Zulassungen erteilt, obwohl nur 51,2% der Studien randomisiert und nur 25,2% der Studien verblindet waren.⁶

Heute stehen den WHO-Bewertungen **zehn internationale Reviews und Meta-Analysen** gegenüber, die die gesamte Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt zur Verfügung stehenden RCT-Studien nutzen. Diese Meta-Studien wurden von unabhängigen Klinikern und Public Health Experten erstellt.

Ein in Studienfragen erfahrener Wissenschaftler hat uns die Ergebnisse der drei wichtigsten Meta-Analysen, die insgesamt 56 klinische Studien und davon 28 RCT-Studien heranziehen, zusammenfassend bewertet.⁷ Hieraus ergibt sich bei der Behandlung mit Ivermectin eine Verringerung der Sterblichkeit um 74% und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes um 78% bzw. 46%, je nach Behandlungsbeginn. Aus Sicht des Fachexperten zeige dies, dass eine Ivermectin-Behandlung besonders in der Frühphase der Infektion (1 bis 2 Wochen) und bei der Prophylaxe die stärkste Wirkung zeigt. Daraus könne man ableiten, dass die Behandlung mit Ivermectin besonders im ambulanten Bereich und in der Prävention von Bedeutung ist. Vor einigen Tagen ist in einem Lancet-Journal eine weitere kleine Ivermectin-Studie erschienen.⁸ Bemerkenswert sind hier die pharmakokinetischen Daten mit einem Beweis einer klaren Dosis-Wirkungsbeziehung. Damit ist ein weiteres fundamentales Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit erfüllt.

Bei der Beurteilung von klinischen Studien spielt die Abschätzung der Fehlerquellen eine zentrale Rolle. Hierzu wurden von der Cochrane-Foundation Kriterien entwickelt, die einem möglichen „Bias“ klinischer Studien Rechnung tragen.⁹ Die nach diesen Cochrane-Kriterien erstellte und oben zitierte Meta-Analyse von Bryant et al. 2021 zeigt im Wesentlichen konsistente Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ivermectin bei der Behandlung von COVID-19. Zusätzlich gibt es eine weitere Metaanalyse von Karale et al. (2021) als Preprint u. a. von Forschenden der

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656288>

⁷ IVMMETA: Ivermectin for COVID-19: real-time meta analysis. 2021 Bewertungsbasis: 28 RCT- und 28 nicht-RCT Studien, unter: <https://ivmmeta.com/>; Bryant et al. 2021 Bewertungsbasis: 21 RCT-Studien, unter: <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001402> Kory et al. 2021. Bewertungsbasis: 18 RCT-Studien, unter: <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001377>

⁸ [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00239-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00239-X/fulltext)

⁹ <https://www.cochrane.de/de/leitlinien>

renommierten Mayo-Clinic, die neuere Studien einbezieht. Hier ist besonders die Reduktion der Mortalität um 90 % in der frühen Krankheitsphase interessant.¹⁰

Im Zuge der als nicht ausreichend erachteten Studienlage wird auch die Sicherheit von Ivermectin für die Anwendung als COVID-19-Therapeutikum kritisch gesehen. Die Sicherheit von Ivermectin wurde vielfach untersucht und bewertet, sie gilt auch für Hochbetagte wie für Kinder als gegeben. Ivermectin wird seit 1987 jährlich von mehr als 100 Millionen Menschen eingenommen und gilt als sehr gut verträglich. Aufgrund seiner antiviralen Wirkung wird es u.a. bei dem Zika-Virus oder Dengue Fieber eingesetzt. Im Vergleich zu anderen Therapeutika, die für COVID-19 zugelassen sind, wie z. B. Remdesivir und Tocilizumab, zeigt Ivermectin nur eine geringe Anzahl von Nebenwirkungen. Ivermectin wird von etlichen Medizinforschern insgesamt als wesentlich sicherer und effizienter für die COVID-19-Therapie eingeschätzt als das vom RKI empfohlene Remdesivir, das als wenig wirksam gilt, dafür aber zu wesentlich mehr Leber- und Nierenschäden und sogar zu einer relativ großen Zahl von Todesfällen geführt hat.¹¹ Auch die Sicherheit aller anderen neuen COVID-19 Therapeutika ist ungünstiger und kann dementsprechend nicht so gut eingeschätzt werden, wie die von Ivermectin. **Wie lässt sich die Empfehlung des RKI oder des BfArM vor dem Hintergrund der Daten zu Nebenwirkungen und Sterbefällen empfohlener Therapeutika erklären?**

In Mexiko-Stadt ist eine öffentliche Gesundheitsmaßnahme (Verteilung von Ivermectin-Kits zur Frühbehandlung) anhand einer quasi-experimentellen Studie begleitet worden, in welche auch das lokale Gesundheitsministerium involviert war. Die Studie hatte 233.849 Teilnehmende (77.067 in der Ivermectin-Gruppe und 154.560 in der Kontrollgruppe). Im Ergebnis ergab sich eine Reduzierung der Krankenhauseinweisungen um bis zu 76 %, während sich keinerlei relevante Nebenwirkungen gezeigt haben.¹²

In Argentinien hat eine Untersuchung der Regierung der Provinz Tucumán hinsichtlich des Einsatzes von Ivermectin bei Patienten Folgendes ergeben: Mit Ivermectin war es für Patienten „siebenmal wahrscheinlicher, geheilt zu werden sowie nicht in ein ernstes Krankheitsstadium fortzuschreiten und die Patienten wurden deutlich schneller entlassen.“¹³

Weiterhin liegen Zwischenresultate aus einer staatlichen Studie, die eine öffentliche Gesundheitsmaßnahme in der argentinischen Provinz Misiones begleitet hat, vor.¹⁴ Im Zuge dieser Studie haben bereits 1350 Personen die Behandlung

¹⁰ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21256415v1>

¹¹ Nebenwirkungen von verschiedenen Therapeutika und Impfstoffe, basierend auf Daten aus der VigiAccess-Datenbank und EMA Datenbank (Abfrage vom 21.5.2021)

¹² <https://osf.io/preprints/socarxiv/r93g4/>

¹³ <https://msptucuman.gov.ar/protocolos-de-investigacion-analisis-y-resultados-sobre-ivermectina/>

¹⁴ <https://translate.google.com/translate?hl=&sl=auto&tl=en&u=https%3A%2F%2Fwww.pagina16.com.ar%2Fivermectina-brindan-resultados-parciales-de-monitoreo-en-el-uso-ampliado-en-pacientes-positivos%2F>

abgeschlossen, erste ausgewertete Ergebnisse von 883 Personen zeigen folgendes Zwischenresultat:

Rate der Krankenhauseinweisungen ohne Ivermectin: 4,7 %

Rate der Krankenhauseinweisungen mit Ivermectin: 1,2 %

Rate der Todesfälle ohne Ivermectin: 1,7 %

Rate der Todesfälle mit Ivermectin: 0,2 %

Rate der Todesfälle mit Ivermectin (hohe Dosierung, 0,6 mg/kg/Tag): 0,14 %

In Indien im Staat Uttar Pradesh (ca. 210 Mio. Einwohner) findet derzeit angeblich ein Masseneinsatz an vielen Millionen Menschen statt. Dort sollen aufgrund der ansteigenden Fallzahlen flächendeckend „medical kits“ mit Ivermectin-Tabletten verteilt worden sein. Nach den Informationen der Seite www.corona-in-zahlen.de sind in Indien seit vielen Wochen stark sinkende Fallzahlen zu beobachten.

Wie werden diese Entwicklungen von Deinem Haus bewertet?

Therapieoptionen und hier vor allen Dingen der Einsatz vorhandener Medikamente, deren Patentschutz abgelaufen ist, werden sich nur durchsetzen, wenn wir diese fordern, fördern und forcieren. Aus unserer Sicht haben wir in allen drei Punkten erheblichen Nachholbedarf. Wir müssen unserer ethischen Verantwortung gerecht werden.

Es ist vollkommen klar, dass die Evidenz zentral sein muss, aber mit Blick auf die objektive Lage, bis heute nahezu nichts für die frühe Phase der Erkrankung anbieten zu können, fragen wir uns, warum hier auf Basis der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht mehr möglich ist.

Wir bitten Dich deshalb herzlich, Dein Augenmerk verstärkt auf „repurposed drugs“ und hier insbesondere auf eine Ausweitung der Einsatzmöglichkeiten von Ivermectin zu richten.

Mit allen guten Wünschen grüßen wir Dich herzlich



Tobias Reiß, MdL



Bernhard Seidenath, MdL