

Der Nutzen und Missbrauch von systematischen Reviews: Der Fall von Ivermectin in Covid-19

* Edmund J. Fordham PhD FInstP Eurling

Theresa A Lawrie MBBCh PhD

Katherine MacGilchrist Msc

EbMCsquared, eine Community Interest Company
Northgate House, Upper Borough Walls, Bath BA1 1RG, UK

Andrew Bryant Msc
Population Health Sciences Institute, Newcastle University
Baddiley-Clark Building, Richardson Road, Newcastle upon Tyne NE2 4AX, UK

* Korrespondenzautor

Anschrift:

EbMCsquared, CIC
Northgate House, Upper Borough Walls,
Bath BA1 1RG, UK, UK

2 Tabellen; 2 Abbildungen

55 Literaturhinweise

Hintergrund

Der vor kurzem veröffentlichte Cochrane-Review¹ bezüglich Ivermectin für die Behandlung und Prävention von Covid-19 steht im Widerspruch zu der weltweit ersten, gemäß den PRISMA-Richtlinien² durchgeführten, systematischen Meta-Analyse und Review durch Bryant et al.³ (im Folgenden „Bryant“ genannt), die in der Studie und anderswo kritisiert werden⁴. Wir überprüfen hier den Ansatz von Popp et al.¹ (im Folgenden „Popp“ genannt).

Ivermectin⁵, ein Unentbehrliches Arzneimittel der WHO⁶, kostengünstig⁷ und mit einer hervorragenden Sicherheitsbilanz⁸⁻¹³, hat aufgrund seines potenziellen Einsatzes sowohl bei der Behandlung als auch bei der Prävention von Covid-19 große Aufmerksamkeit auf sich gezogen, aufgrund seiner bekannten antiviralen Wirkung gegenüber einer Vielzahl von RNA-Viren¹⁴ und aufgrund seiner spezifischen Wirkung¹⁵ *in vitro* gegen SARS-CoV-2. Diese ersten Berichte wurden bekräftigt durch eine Vielzahl von Berichten¹⁶ hinsichtlich der Wirksamkeit von Ivermectin in allen Stadien der Covid-19-Erkrankung (von der Prophylaxe bis zur Intensivpflege¹⁷), *in vitro*¹⁸ und *in silico*^{19,20,21} Studien seiner wahrscheinlichen Wirkungsweisen, klinischen Erfahrungsberichten aus multipelen Kontexten²², durch Fallstudien in der breiten Bevölkerung²³, retrospektiven Beobachtungsstudien²⁴, und auch durch randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien³ (RCTs). Diese Berichte umfassen alle Ebenen der sogenannten „Evidenz-Qualitäts-Pyramide“ aus dem Lehrwerk der evidenzbasierten Medizin.

Systematische Reviews (SRs) und Meta-Analysen (MAs) bilden, theoretisch, den Gipfel der Pyramide, und gelten als erstrangig in Evidenz bei Gesundheitsbehörden (HRAs) und für klinische Praxisleitlinien nationaler und internationaler Gesundheitsdienste. Obwohl SRs und MAs durchgeführt werden, um die gravierendsten Aspekte eines Bias bei der Beobachtung und Berichterstattung zu identifizieren, zu qualifizieren und zu vermeiden, kann der Ausschluss aller anderen Evidenz selbst zu einem starken Bias werden.

Die Cochrane-Organisation²⁵ widmet sich dem Aufbau einer Bibliothek von SRs, die sich auf die Evidenz beschränken. Cochrane SRs werden traditionell von ehrenamtlichen Reviewern durchgeführt, um das Potenzial für finanzielle Interessenkonflikte zu verringern. Advocacy ist keine eigentliche Aufgabe einer SR, sondern ist Aufgabe von Prozessen wie DECIDE²⁶, an denen andere Interessengruppen, einschließlich Experten des öffentlichen Gesundheitswesens und Patienten, mit beteiligt werden sollten. Cochrane hat eine Tradition von Genauigkeit, Objektivität und

Verlässlichkeit durch systematisierte, aber notwendigerweise subjektive, Kriterien. Ähnliche Kriterien liegen in Form der Leitlinien der PRISMA-Arbeitsgruppe vor², angewendet in Bryant³.

SR-Methodologien sind jedoch missbrauchsfähig hinsichtlich (i) der Wahl der Einschlusskriterien, (ii) der Wahl der Ergebnismessungen, Vergleiche und Analysen, (iii) der unvermeidlichen Subjektivität bei Risk-of-Bias Bewertungen, selbst wenn festgelegte Verfahren und Kriterien beachtet werden. Wir analysieren diese in Popp¹.

Die Cochrane-Review von Popp¹: Zusammenfassung

Die genannten Ziele sind die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivermectin im Vergleich zu: keiner Behandlung, Placebo, „Standard of Care“ (SoC), oder einer anderen „bewiesenen“ Intervention. Die Analysen vergleichen stationäre Patienten und ambulante Patienten getrennt, ohne Datenpoolung. Zu den Zielen gehörte auch die Bewertung der *Prävention* einer Covid-19-Infektion durch Ivermectin. Die erklärte Absicht ist es, „*ein vollständiges Evidenzprofil zu präsentieren*“.

Die Einschlusskriterien waren auf randomisierte Studien (RCTs) beschränkt, und schlossen Kombinationstherapien effektiv dadurch aus, dass die Kointerventionen bei beiden Gruppen hätten identisch sein müssen. Als „unbewiesen“ eingestufte Komparatoren wurden ebenso ausgeschlossen, wie auch Gruppen mit Diagnosen ohne Bestätigung durch PCR oder Antigentests. Ergebnismessungen hatten einen pre-spezifizierten Zeitpunkt; Mortalität bis zu 28 Tagen und laborbestätigte Infektion nach 14 Tagen.

Nur Studien mit niedrigem RoB oder „einige wenige Bedenken“ wurden in die „primären“ Analysen inkludiert; Analysen mit hohem RoB werden in „sekundären“ Analysen berichtet und gelten als Sensitivitätsanalysen. Primäre Vergleiche sind in Tabelle 1 zusammengefasst mit den sekundären Vergleichen für den Prophylaxe-Vergleich, wobei die Mortalität nach 28 Tagen als primär und die relevantere symptomatische Infektion als sekundär angesehen wurden.

Diese Analysen konzentrieren sich auf Mortalität, Verbesserung (bis zur Entlassung oder Resolution), Verschlechterung (die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, oder der Bedarf von Sauerstoff oder anderer Formen der Beatmungsunterstützung), und der Covid-19-Infektion. Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse verglichen, obwohl ein SR mit begrenztem Umfang die

umfassende Pharmakovigilanz⁸, die bereits über buchstäblich Milliarden²⁷ von Ivermectin-Behandlungen durchgeführt wurde, nicht ersetzen kann. Tabelle 1 zeigt auch die Gesamtzahl der Patienten für jeden Vergleich, mit der Anzahl der Ereignisse, als groben Indikator der jeweiligen statistische Aussagekraft. Nur wenige sind tatsächlich Meta-Analysen, da mehrheitlich nur eine einzige Studie inkludiert ist. Es gibt nur zwei Studien, die Daten zusammenfassen.

Nicht-unterstützte Annahmen

Der Hintergrund enthält nicht-unterstützte Annahmen, z.B. dass nur Nicht-Pharmazeutische Interventionen (NPIs) verfügbar sind, um Infektionen zu kontrollieren, während in Analyse 3.1 eine einzige Prophylaxe-Studie mit starker Wirkung und engen Konfidenzintervallen erwähnt wird. Es wird behauptet, dass „ernste unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAE) einschließlich Sehstörungen, Neurotoxizität und Leberschäden auftreten können“, obwohl die zitierte Quelle²⁸ keine solchen Berichte enthält. Darüber hinaus wird die umfangreiche Literatur⁸⁻¹³ hinsichtlich der Sicherheit ignoriert. Professor Chris Whitty (Englands Chief Medical Officer) hat selbst erklärt⁹: „Das Medikament hat sich als sicher erwiesen. Dosen bis zum 10-fachen des zugelassenen Grenzwerts [200 µg/kg] werden von gesunden Probanden gut vertragen. Nebenwirkungen sind selten und in der Regel mild.“

Die Überprüfung der (potentiellen) Wirkmechanismen wiederholt einen veralteten Einwand, dass Ivermectin zwar die Reproduktion¹⁵ von SARS-CoV-2 verlangsamt, „solche Wirkungen jedoch beim Menschen höhere Dosen [z. B. ²⁹] erfordern würden“. Diese Vermutung ignoriert andere pharmakokinetische Modellierungen³⁰, das Fehlen einer vollständigen Immunantwort in der *in vitro* Kultur²², und ist bereits seit langem durch die Ergebnisse von Studien und klinischen Erfahrungen weltweit¹⁶, bei 1- bis 3-facher anti-parasitären Dosierung³¹, entkräftet worden. Der einzige Mechanismus der berücksichtigt ist, ist die Blockierung des Kernimports viraler Proteine durch die Interaktion mit dem Importin α/β 1-Heterodimer¹⁸. Diese Vermutung, die routinemäßig in frühen Berichten zitiert wird, ist seit langem durch Erkenntnisse über seine entzündungshemmenden Eigenschaften¹⁷, und mehreren *in silico* Modellen seiner wahrscheinlichen Interferenz mit entscheidenden viralen Replikationsenzymen¹⁹⁻²¹ und der Blockierung der Spike-Protein/ACE2-Interaktion²⁰, erweitert worden.

Inkonsistenzen im Design

Obwohl Bryant³ als „Schüssel mit buntem Obstsalat“⁴ verunglimpft wird, ist Popp¹ in Bezug auf (potenziell) aktive Komparatoren inkonsequent. Sie geben an, dass Hydroxychloroquin bei Covid-19 „nicht funktioniert“, schlossen jedoch Studien mit Komparatoren aus, darunter Hydroxychloroquin, ein Medikament, das ihrer Meinung nach unwirksam ist, also effektiv ein Placebo darstellt (welches somit eingeschlossen wäre). Umgekehrt wird Remdesivir als „geeigneter wirksamer Komparator“ für zukünftige Aktualisierungen geltend gemacht (obwohl die jüngsten Beweise³² „keinen klinischen Nutzen“ melden). Es liegt keine Logik darin, unwirksame Kontrollen mit „als wirksam“ erachtete zu vermischen, während als unwirksam erklärte „nicht genehmigte“ Kontrollen zurückgewiesen werden. „HRA-Zulassung“ und „klinischer Beweis“ sind leider nicht dasselbe, und die HRA-Richtlinien zum SoC variieren auf internationaler Ebene. Gorial³³ berichtet, dass Hydroxychloroquin ein irakischer SoC für Covid-19 war, was einen Inklusionskonflikt hervorrufen würde, wäre Gorial³³ ein RCT gewesen. Hashim³⁴ gibt an, dass Azithromycin auch ein irakischer SoC war. Babalola³⁵ wurde ausgeschlossen, obwohl der Lopinavir/Ritonavir-Komparator zu diesem Zeitpunkt SoC in Nigeria war.

Das Design von Popp¹ ist nur darin konsistent, dass es „nicht genehmigte“ Interventionen ablehnt, aber „zugelassene“ einschließt, ungeachtet der tatsächlichen Wirksamkeit. Popp¹ vermischt somit klinische Evidenz mit HRA-Richtlinien, die möglicherweise nicht solide oder sogar international inkonsistent sind, und umfasst zusätzliche Kontroversen, z.B. bezüglich Hydroxychloroquin oder Remdesivir³². Die Beweise ändern sich jedoch nicht, selbst wenn die HRA-Politik sich ändern sollte. Ein Forschungsdesign, das politisch-getriebene HRA-Richtlinien beinhaltet, wird mit Sicherheit eine Suche nach objektiver Evidenz korrumpieren.

Gleichermaßen, durch den Ausschluss von Kombinationstherapien (z.B. Ivermectin-Doxycyclin), wenn das Adjunkt nicht in der Kontrolle vorhanden war, werden rational-konzipierte Kombinationstherapien (z.B. ZIVERDOX³⁶, I-MASK+³¹ oder SMDT^{37,38}) ausgeschlossen, die in der Realität die Norm unter Klinikärzten sind, die Ivermectin mit Erfolg anwenden.

Der pragmatische Ansatz in Bryant³, hingegen, präzisiert einen klaren Vergleich von „Ivermectin“ mit „kein Ivermectin“ und urteilt nicht über die Wirksamkeit anderer Medikamente. In Bezug auf potenziell wirksame Komparatoren, wenn man darüber nachdenkt, sollte klar sein, dass jedes Bias konservativ gegen Ivermectin ist; die Wirksamkeit wird im Vergleich zur Kontrollgruppe als zu

niedrig ausgewiesen, und nicht als zu hoch (Abbildung 1). Unvermutete Wirkstoffe in Kombinationstherapien mit Ivermectin könnten tatsächlich in anderer Form zu einem Bias führen; dieses würde jedoch in einer Meta-Analyse nur dann zu einer Verzerrung und einen falschen Rückschluss hinsichtlich der Wirksamkeit von Ivermectin führen, wenn dieselbe Zusatzkomponente dominant in den Studien oder Patienten in der Meta-Analyse wäre. Der einzige Konflikt also, der dann gelöst werden müsste, wäre der zwischen einem wirksamen „Adjunkt X“ (Ivermectin wird als unwirksam betrachtet) und einer Synergie zwischen den beiden. In jedem Fall wäre eine wirksame Therapie nachgewiesen worden.

Die Obst-Salat-Analogie kann in der Tat hilfreich sein. Wenn der Endpunkt die Heilung von Skorbut wäre, dann wären bei einem Vergleich zwischen einer Diät aus Orangen und einer Diät aus gekochtem Reis überzeugendere Ergebnisse zu erwarten, als wenn der Komparator ein Obstsalat aus allen möglichen Früchten wäre. Nur wenn alle Komparatoren die gleiche Wirksamkeit hätten, würden Meta-Analysen den Wert von Orangen für Skorbut nicht demonstrieren. Jeder Bias würde ihre Wirksamkeit unterbewerten, und nicht überbewerten. Auch wenn in einigen Studien die Ernährung durch Orangen mit Grapefruit ergänzt würde, dann könnten systematische Reviewer des 18. Jahrhunderts argumentieren, dass die Wirksamkeit von Grapefruit nicht spezifiziert sei; jedoch nur, wenn alle Studien Grapefruit beinhalteten, würde die Meta-Analyse nicht die Wirksamkeit von Orangen erkennen, sondern nur auf die Kombination hindeuten.

Insbesondere in Bryant³ ist Doxycyclin der einzige Adjunkt-Kandidat (zitiert in Popp als Ausschlussgrund), welcher drei berücksichtigte Studien beitrug^{34,50,51}, was einer Dominanz in der Bryant³ Meta-Analyse nicht einmal nahekommt.

Popp¹ erfordert PCR- oder Antigentests, um eine Diagnose zu bestätigen, jedoch ohne eine Überprüfung ihrer Zuverlässigkeit, und welche in vielen der früheren Studien oder in Situationen mit begrenzten Ressourcen nicht verfügbar waren. Durch dieses Kriterium wäre die Dexamethason RECOVERY-Studie ausgeschlossen worden³⁹, welche jedoch zu der Adoption von Kortikosteroiden als SoC führte, und zu der daraus resultierenden Einbeziehung von Dexamethason als „bewährten“ Komparator in der Konzipierung des Reviews¹.

Fragmentierung

Die Einschlussrichtlinien führten daher zu einem Ausschluss eines Großteils der verfügbaren Studiendaten. Vordefinierte (und im Wesentlichen willkürliche) Zeitpunkte für Ergebnismessungen (28-Tage-Mortalität, Infektion innerhalb von 14 Tagen) führten zu weiteren Ausschlüssen. Studien mit hohem RoB (risk-of-bias) wurden für „Primär-“ Analysen abgelehnt. Nach mehreren Ausschlüssen verfügbarer Studienevidenz, führt Popp¹ eine abschließende Fragmentierung der Daten durch, dadurch dass stationäre und ambulante Daten separat analysiert werden, obwohl die Patienten die gleiche Krankheit hatten und Krankenhauseinweisungskriterien je nach lokalen Ressourcenbeschränkungen erheblich variieren.

Die Gesamtkonsequenz für Popp¹ ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Die Zahl der Studien und Teilnehmer war für jede „Analyse“ minimal. Tatsächliche Meta-Analysen gibt es nur wenige; viele Vergleiche konzentrieren sich auf eine einzige Studie, so dass keine Meta-Analyse möglich ist. Dieses reduziert ihren „systematischen Review“, auch wenn er voluminös erscheint, weitgehend auf eine Bibliographie mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse.

Eine Fragmentierung durch das Design des Reviews verfehlt den gesamten Zweck einer Meta-Analyse.

Ein „vollständiges Evidenzprofil“?

Popp¹ behauptet, ein „vollständiges Evidenzprofil“ zu präsentieren, schließt jedoch die meiste zur Verfügung stehende Evidenz aus, nämlich vorhandene Studien, die nicht ihrer eigenen idealen Parametern entsprechen.

Sie schließen auch mehrere wichtige Confounder-adjustierte Beobachtungsstudien aus^{24,33,40}. Wie in einem anderen Cochrane Review⁴¹ ausführlich dargelegt, gibt es für einen solchen Ausschluss kaum eine Grundlage. Die Randomisierung ist keine Garantie dafür, dass nicht-gemessene Risikofaktoren gleichmäßig zwischen den Behandlungsgruppen verteilt sind, insbesondere wenn es sich um kleine Studien handelt, wo die behauptete Überlegenheit der Randomisierung wohl illusorisch ist. Vier Studien^{7,42-44} mit jeweils nur ³²⁻⁷² Teilnehmern wurden in Popp¹ mit eingeschlossen; diese berichteten jedoch nicht über Risikofaktoren und waren zu klein, als dass die Randomisierung zu einem zuverlässigen Ausgleich von Störfaktoren geführt hätte. Gegen diese

Inklusionen ist der Ausschluss der frühen ICON-Studie²⁴ (mit jeweils 196 Teilnehmern in adjustierten Kontrollgruppen) inkonsistent mit dem Ziel eines „vollständigen Evidenzprofils“.

Obwohl Bryant³ sich wie Popp¹ auf RCTs beschränkt, erhebt Bryant³ nicht den Anspruch, ein „vollständiges Evidenzprofil“ zu präsentieren, und wir würden dahingehend argumentieren, dass dies auch tatsächlich nicht der Fall ist. Die Wahl des Protokolls in Bryant³ wurde durch Standards bestimmt, die typischerweise von HRAs erwartet werden, um die Stärke der Evidenz zugunsten von Ivermectin aufzuzeigen, selbst angesichts einer Beschränkung auf RCTs.

Ein „vollständiges Evidenzprofil“ muss alle weiteren der in der „Evidenz-Qualitäts-Pyramide“ aufgeführten Evidenz berücksichtigen, einschließlich Confounder-adjustierter Beobachtungsevidenz^{24,40}, bevölkerungsbreite Fallstudien^{16,23}, und die Evidenz von Klinikern, die über erfolgreiche Interventionen mit Ivermectin-basierten Therapien berichten³⁶. Diese werden in der Primärliteratur typischerweise unterbewertet, gerade weil diese Erfahrungen so oft in Krisensituationen gesammelt werden⁴⁵.

Popp¹ beansprucht die Tugend, verhindert aber ihre Realisierung durch Design.

Die Sterblichkeit

Wir veranschaulichen die Unzulänglichkeiten in Popp¹ in Bezugnahme auf das „Headline“-stationäre Mortalitätsergebnis. Rettet Ivermectin Leben?

Die Ergebnisse von Popp¹ in Tabelle 2 werden mit den Ergebnissen der wegweisenden ICON-Studie²⁴, einer Confounder-adjustierten retrospektiven Studie, denen von Bryant³ und der WHO⁴⁶ verglichen. Die Popp¹ Meta-Analyse (bis Juni 2021) erkennt nur zwei kleine stationäre Studien (73 bzw. 112 Teilnehmer) an. Dies ist sogar weniger als die adjustierte Kohorte in ICON (196 Patienten, 280 insgesamt), die ein ganzes Jahr früher verfügbar war, und die einen deutlichen Sterblichkeitsvorteil zeigt, der mit $p = 0,045$ angegeben ist. Popp¹ weist somit kleinere und qualitativ schlechtere Daten zur stationären Sterblichkeit auf, als bereits vor mehr als einem Jahr verfügbar waren. Selbst wenn die Analyse der ambulanten Daten in Popp¹ inkludiert wird (ein einziger Todesfall bei 422 Patienten, die meisten aus der viel kritisierten^{48,23} Lopez-Medina Studie⁴⁹) ist die Popp¹-Evidenz immer noch weitaus kleiner als die WHO-Richtlinie⁴⁶ von 1419 Teilnehmern, die trotz ihrer Ablehnung von Ivermectin immerhin eine Mortalitätsrate von 0,19 zitiert, mit engen

Konfidenzintervallen. Bryant³ deckt 2038 Patienten ab (auch nach dem Entfernen einer umstrittenen Studie⁴⁷).

Jedoch im Angesicht vieler umfangreicherer Beweise, dass Ivermectin tatsächlich Leben rettet, schlussfolgert Popp¹ lakonisch: „Wir wissen nicht, ob Ivermectin zu mehr oder weniger Todesfällen führt“.

Zusammenfassung:

Popp¹ beinhaltet folgende Mängel:

1. nicht-unterstützte Behauptungen bezüglich Nebenwirkungen von Ivermectin und die veraltete Behauptung, dass eine unsichere Dosierung erforderlich wäre, um wirksam zu sein;
2. eine Forderung nach PCR oder Antigentests ohne Analyse der Zuverlässigkeit, nicht allgemein verfügbar selbst in Industrieländern zu Beginn der Pandemie;
3. Widersprüche in den Ausschlusskriterien, Inklusion von Placebo und zugelassenen SoC-Komparatoren, aber Ablehnung von Hydroxychloroquin, obwohl es als unwirksam erachtet wird (und in einigen Gegenden ein zugelassenes SoC ist);
4. Inklusion von „als wirksam erachtete“ Komparatoren unter Ausschluss von „potenziell wirksamen“;
5. Ausschluss von Kombinationstherapien, obwohl dies die Norm unter praktizierenden Klinikern ist;
6. die Ablehnung von Evidenzen die nicht RCTs sind, wenn doch das Ziel ein „vollständiges Evidenzprofil“ ist;
7. willkürliche Zeitpunkte für Ergebnismessungen, die zum Ausschluss nicht-konformer Studien führen;
8. Fragmentierung der Daten nach Versorgungsort mit unterschiedlichen Hospitalisierungskriterien;
9. die daraus resultierende Fokussierung auf einen kleinen Bruchteil der verfügbaren klinischen Evidenz, wobei die meisten Vergleiche auf Einzelstudien basieren, ohne dass eine Meta-Analyse möglich ist;
10. ein sich daraus ergebender stationärer Mortalitätsvergleich mit weniger Patienten als eine aus dem Juni 2020 stammende Confounder-adjustierte Studie;
11. kein Rückschluss hinsichtlich des Headline-Mortalitätsergebnisses, wenn mehrere andere Evidenzlinien (einschließlich der WHO⁴⁶) auf einen bedeutsamen Mortalitätsvorteil hindeuten.

Was die meisten Ausschlüsse in Popp¹ bewirkt hat, sind die Kriterien, die andere als „zugelassene“ Medikamente ausschließen, und Zeitpunkt- oder Testspezifizierungen, die die vorhandenen Daten eben nicht erfüllen. Die Weigerung zu schauen führt dazu, das man wenig findet.

Fazit

Beim Design eines SR müssen Kriterien festgelegt werden, damit Studien ausreichend homogen sind, um statistisch gültige Vergleiche anzustellen. Die Kriterien dürfen jedoch nicht so eng gefasst sein, dass zu wenige Daten übrig bleiben oder Daten, auf derer Basis man keine allgemeingültige Aussage treffen kann. Es besteht eine unvermeidliche Spannung zwischen statistischer Reinheit, und der Bewahrung der Daten- und klinischen Relevanz; ein Beispiel des ewigen Kampfes zwischen Simplizität und Wahrheit. Indem wir Informationen verwerfen, um die Reinheit zu bewahren, kommunizieren wir am Ende eine Unwahrheit. Umgekehrt, wenn wir alle Anforderungen an die Vergleichbarkeit aufgeben, kann unsere Botschaft in Konfusion verloren gehen. Systematische Reviewers müssen sich fragen, ob sie die richtige Balance für eine bestimmte Forschungsfrage, im Hinblick auf den Kontext, aus dem heraus die Fragestellung entstanden ist, gefunden haben.

Weltweit müssen wir schnell billige, sichere und wirksame Therapeutika identifizieren, damit Covid-19-Patienten nicht ohne *sofortige* Behandlung bleiben. Drug Repurposing, die Wiederverwendung von altbekannten Arzneimitteln mit etablierten Sicherheitsprofilen, ist eine pragmatische Strategie für die öffentliche Gesundheit. „Wir fordern die Gesundheitsbehörden auf, Behandlungstherapien mit bekannten geringem Risiko und möglichem Nutzen für ambulante Patienten zu genehmigen“⁵².

Der Ansatz in Popp¹, der die Einhaltung von Designkriterien fordert, welche nur wenige existierende Studien erfüllen, bietet keine Einsicht in wichtige Forschungsfragen während eines gesundheitlichen Notstands, der eine schnelle Entscheidungsfindung fordert. Obwohl es erhebliche Beweise gibt, führt die Heterogenität dazu, dass das meiste davon abgelehnt wird. Popp¹ sollte (i) ihre Balance zwischen statistischer Reinheit und klinischer Relevanz überdenken, (ii) die Auswirkungen ihrer Auswahlkriterien auf ihre Schlussfolgerungen berücksichtigen und (iii) diese Kriterien (und ihre Suchstrings) überdenken, bevor die geplanten zukünftigen Aktualisierungen durchgeführt werden.

Wir bekräftigen den pragmatischen Ansatz in Bryant³, der angesichts der offenkundigen Dringlichkeit genau darauf ausgelegt ist, die wesentlichen klinischen Wirkungen aus den Daten bestehender Studien aufzuzeigen. Sensitivitätsanalysen⁵³ zeigen bereits, dass die Headline-Mortalität und Prophylaxe Wirksamkeit nachhaltig sind, und eine Bayesianische Analyse, die eine Wahrscheinlichkeitsrangierung von Kausalhypothesen erlaubt, zeigt, dass die Hypothese des Mortalitätsvorteils auch nach dem Ausschluss von zwei umstrittenen Studien mit hoher Wahrscheinlichkeit unterstützt bleibt⁵⁴.

Angeprangert dafür, dass „heterogene Populationen, Komparatoren und Ergebnisse gepoolt wurden“, es ist dieses, was in gewissem Maße für *jede* Metaanalyse erforderlich ist, und die Wirkungen von (i) potenziell aktiven Komparatoren und (ii) Adjunktis werden leicht durch einfaches Nachdenken bemessen, wie oben beschrieben.

Popp¹ fügt nichts der Evidenz bezüglich Ivermectin in Covid-19 hinzu, und erachtet tatsächlich die meiste als nicht existent, was fast einen kontrafaktischen Eindruck vermittelt. Währenddessen dauert der weltweite Gesundheitsnotstand an, es gehen weiterhin Menschenleben verloren, und Volkswirtschaften und soziale Gefüge werden auseinandergerissen, während ein WHO Unentbehrliches Arzneimittel⁶ mit beispiellosem Sicherheitsprofil⁸⁻¹³ von vielen HRAs zurückgehalten wird, allein aufgrund von Debatten über seine quantitativen Wirkungsmetriken.

Der verantwortliche Arzt weiß, dass „zuerst keinen Schaden verursachen“ nicht bedeutet: „Nichts tun“. Nichts tun, besonders wenn es sich um einen Risikopatienten handelt, ist inakzeptabel. Es ist eine tödliche Torheit, ein sicheres Arzneimittel vorzuenthalten⁸⁻¹³, das bei Betrachtung der Gesamtheit der Beweise⁵⁵, und bei vernachlässigbaren Kosten, Anlass zu großer Hoffnung ist. Solche Richtlinien verweigern engagierten Klinikern effektiv die Fähigkeit, Medizin zu praktizieren. Es ist höchste Zeit, dass diese Politiken beendet werden.

Referenzen

- [1] Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, *et al.* Ivermectin for preventing and treating covid-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:CD015017. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub2 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34318930>
- [2] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi: 10.1136/bmj.n71. Accessed 22 July 2021.
- [3] Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, *et al.* Ivermectin for prevention and treatment of covid-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Therap* 2021; **28**, e434–460. doi:10.1097/MJT.0000000000001402
- [4] Popp M, Kranke P, Meybohm P, *et al.* Evidence on the efficacy of ivermectin for covid-19: another story of apples and oranges. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First:20 August 2021.doi:10.1136/bmjebm-2021-111791
- [5] Crump, A. (2017). Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*, **70**, 495-505. doi: 10.1038/ja.2017.11
- [6] World Health Organisation (2019). Model List of Essential Medicines, 21st List. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf>
- [7] Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K. *et al.* (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*, **103**, 214-216. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191
- [8] WHO (2021). VigiAccess, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala) www.vigiaccess.com
- [9] Chaccour, C., Lines, J. & Whitty, C. J. M. (2010). Effect of Ivermectin on Anopheles gambiae Mosquitoes Fed on Humans: The Potential of Oral Insecticides in Malaria Control. *Journal of Infectious Diseases*, **202**, 113-116. doi: 10.1086/653208
- [10] Guzzo, C., Furtek, C., Porras, A., Chen, C., Tipping, R., Clineschmidt, C., *et al.* (2002). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, **42**, 1122-1133. doi: <https://doi.org/10.1177/009127002237994>
- [11] Kircik, L. H., Del Rosso, J. Q., Layton, A. M. & Schaubert, J. (2016). Over 25 Years of Clinical Experience With Ivermectin: An Overview of Safety for an Increasing Number of Indications. *Journal of Drugs in Dermatology*, **15**, 325-332.
- [12] Navarro, M., Camprubí, D., Requena-Méndez, A., Buonfrate, D., Giorli, G., Kamgno, J., Gardon, J., Boussinesq, M., Muñoz, J. & Krolewiecki, A. (2020). Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**, 827-834. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz524>
- [13] Descotes, J. (2021) Expert review report: Medical safety of ivermectin. Report to MedinCell SA by ImmunoSafe consultancy, February 2021. Available on request from <https://www.medincell.com/ivermectin/>

- [14] Heidary, F. & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*, **73**, 593--602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z
- [15] Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, **178**,104787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- [16] Kory, P., Meduri, G. U., Varon, J., Iglesias, J. & Marik, P. E. (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *American Journal of Therapeutics*, **28**, e299-e318. doi: 10.1097/MJT.0000000000001377
- [17] DiNicolantonio, J. J., Barroso, J. & McCarty, M. (2020). Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart*, **7**, e001350. doi: 10.1136/openhrt-2020-001350
- [18] Yang, S. N., Atkinson, S. C., Wang, C., Lee, A., Bogoyevitch, M. A., Borg, N. A. & Jans, D. A. (2020). The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Research*, **177**, 104760. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>
- [19] Francés-Monerris, A., Garcia-Iriepa, C., Iriepa, I., Hognon, C., Micolot, T., Barone, G., Monari, A. & Marazzi, M. (2020). Has Ivermectin Virus-Directed Effects against SARS-CoV-2? Rationalizing the Action of a Potential Multitarget Antiviral Agent., . doi: 10.26434/chemrxiv.12782258.v1
- [20] Lehrer, S. & Rheinstein, P. H. (2020). Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*, **34**,3023-3026. doi: 10.21873/invivo.12134
- [21] Mody, V., Ho, J., Wills, S., Mawri, A., Lawson, L., Ebert, M. C. C. J. C., Fortin, G. M., Rayalam, S. & Taval, S. (2021). Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Communications Biology*, **4**, 93-103. doi: 10.1038/s42003-020-01577-x
- [22] Yagisawa, M., Foster, P. J., Hanaki, H. & Ōmura, S. (2021). Global trends in clinical studies of ivermectin in Covid-19. *Japanese Journal of Antibiotics*, **74**, 44-95.
- [23] Santin, A. D., Scheim, D. E., McCullough, P. A., Yagisawa, M. & Borody, T. J. (2021). Ivermectin: a multifaceted drug of Nobel prize-honored distinction with indicated efficacy against a new global scourge, Covid-19. *New Microbes and New Infections*, 100924. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100924>
- [24] Cepelowicz-Rajter, J., Sherman, M. S., Fatteh, N., Vogel, F., Sacks, J. & Rajter, J.-J. (2020). Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). *Chest*, **159**, 85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009
- [25] Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancers group (CGNOC) (2021) Our logo tells a story. <https://gnoc.cochrane.org/our-logo> Accessed 28 September 2021.
- [26] GRADE-DECIDE (2016). The DECIDE Project, European Commission 7th Framework. <https://www.decide-collaboration.eu>

- [27] Nicolas, P., Maia, M. F., Bassat, Q., Kobylinski, K. C., Monteiro, W. & Rabinovich, N. R. (2020). Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, E92 -E100. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30453-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30453-X)
- [28] González Canga, A., SahagúnPrieto, A. M., Díez Liébana, M. J., Fernández Martínez, N., Sierra Vega, M. & García Vieitez, J. J. (2008). The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans---A Mini-review. *The AAPS Journal*, **10**, 42-46. doi: 10.1208/s12248-007-9000-9
- [29] Schmith, V. D., Zhou, J. (J. & Lohmer, L. R. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **108**, 762-765. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- [30] Arshad, U., Pertinez, H., Box, H., Tatham, L., Rajoli, R., Curley, P. et al.(2020). Prioritization of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **108**, 775-790. doi: 10.1002/cpt.1909
- [31] Front-Line Covid-19 Critical Care Alliance (2021). The "I-MASK+" Prevention and Early Treatment protocol for Covid-19.
<https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Alliance-I-MASKplus-Protocol-ENGLISH.pdf> Accessed 3 September 2021
- [32] Ader, F., Bouscambert-Duchamp, M., Hites, M., Peiffer-Smadja, N., Poissy, J., Belhadi, D., et al. (2021). Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases*, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0
- [33] Gorial, F. I., Mashhadani, S., Sayaly, H. M., Dakhil, B. D., AlMashhadani, M. M., Aliabory, A. M., et al.(2020). Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *medRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.07.07.20145979
- [34] Hashim, H. A., Maulood, M. F., Rasheed, A. M., Fatak, D. F., Kabah, K. K. & Abdulamir, A. S. (2020). Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
- [35] Babalola, O., Bode, C., Ajayi, A., Alakaloko, F., Akase, I., Otrofanowei, E., et al.(2021). Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. *QJM: An International Journal of Medicine*, doi: 10.1093/qjmed/hcab035
- [36] Hazan, S., Dave, S., Gunaratne, A. W., Dolai, S., Clancy, R. L., McCullough, P. A. & Borody, T. J. (2021). Effectiveness of Ivermectin-Based Multidrug Therapy in Severe Hypoxic Ambulatory COVID-19 Patients. *medRxiv preprint*, doi: 10.1101/2021.07.06.21259924
- [37] McCullough, P. A., Alexander, P. E., Armstrong, R., Arvinte, C., Bain, A. F., Bartlett, R. P., et al. (2020). Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **21**, 517. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.264

- [38] Procter, B. C., Ross, C., Pickard, V., Smith, E., Hanson, C. & McCullough, P. A. (2020). Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **21**, 611. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.260
- [39] Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J., Mafham, M., Bell, J., Linsell, L., et al.(2020). Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- [40] Behera, P., Patro, B. K., Singh, A. K., Chandanshive, P. D., Ravikumar S.R., Pradhan, S. K. *et al.* (2020). Role of ivermectin in the prevention of Covid-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *PLoS ONE*, **16**, e0247163. doi: 10.1371/journal.pone.0247163
- [41] Anglemeyer, A., Horvath, H. & Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi: 10.1002/14651858.MR000034.pub2
- [42] Kishoria, N., Mathur, SL, Parmar, V., Kaur, RJ , Agarwal, H., Parihar, BS & Verma, S. (2020). Ivermectin as adjuvant to hydroxychloroquin in patients resistant to standard treatment for SARS-CoV-2. Results of an open-label randomised clinical study. *Paripex – Indian Journal Of Research*, **9**, 50-53. doi: 10.36106/paripex/4801859
- [43] Podder, C., Chowdhury, N., Sina, M. & Haque, W. (2020). Outcome of ivermectin treated mild to moderate Covid-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal of Medical Science*, **14**. doi: 10.3329/imcjms.v14i2.52826
- [44] Pott-Junior, H ., Bastos Paoliello, MM, Miguel, AQC, da Cunha, AF, de Melo Freire, CC, Neves, FF, et al. (2021). Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicology Reports*, **8**, 505-510. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.03.003
- [45] Stone, J. (2021). How many more must die? Presentation to Malaysian Alliance for Effective Covid Control (MAECC), 17. Juli 2021. Available at <https://www.bitchute.com/video/GtxN5If05vHs/>
- [46] World Health Organisation (2021). Therapeutics and COVID-19: living guideline. World Health Organisation, 31. March 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>
- [47] Elgazzar, A., Hany, B., Youssef, S. A., Hafez, M., Moussa, H. & Eltaweel, A. (2020). Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Squarepreprint* (retracted). doi: 10.21203/rs.3.rs-100956/v2
- [48] Scheim, D., Hibberd, J. A. & Chamie-Quintero, J. (2021). Protocol violations in López-Medina *et al.*: 38 switched ivermectin (IVM) and placebo doses, failure of binding, widespread IVM sales OTC in Cali, and nearly identical Aes for the IVM and control groups. *Open Science Foundation preprint*. doi: 10.31219/osf.io/u7ewz

- [49] López-Medina, E., López, P. & Hurtado, I. C. (2021). Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, doi:10.1001/jama.2021.3071
- [50] Mahmud, R., Rahman, M. M., Alam, I., Ahmed, K. G. U., Kabir, A. H., Sayeed, S. J. B., *et al.* (2021). Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research*, **49**, 030006052110135. doi: 10.1177/03000605211013550
- [51] Chowdhury, A. T. M. M., Shahbaz, M., Karim, M. R., Islam, J., Guo, D. & He, S. (2020). A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. *Research Square preprint*, doi: 10.21203/rs.3.rs-38896/v1
- [52] Ngo, B-T., Marik, P., Kory, P., Shapiro, L., Thomadsen, R., Iglesias, J. et al. (2021). The time to offer treatments for COVID-19. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **30**, 505-518. doi: 10.1080/13543784.2021.1901883
- [53] Bryant, A., Lawrie, T.A. & Fordham, E.J. (2021). Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *American Journal of Therapeutics*, **28**, e434-e460, Juli 2021. *American Journal of Therapeutics*, **28**, e573-e576. doi: 10.1097/MJT.0000000000001442
- [54] Neil, M. & Fenton, N. (2021). Bayesian Hypothesis Testing und Hierarchical Modeling of Ivermectin Effectiveness. *American Journal of Therapeutics* **28**, e576-e579. doi: 10.1097/MJT.0000000000001450
- [55] Marik, P.E. *et al.*(2021). Summary of the evidence for ivermectin in Covid-19. FLCCC-Bulletin. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/08/SUMMARY-OF-THE-EVIDENCE-BASE-FINAL.pdf>

inpatients	outpatients	prophylaxis
Mortality (2 studies)	Mortality (2 studies)	Mortality
185 patients; 14 events	422 patients; 1 event	304 patients; 0 events
Need for mechanical ventilation	Need for mechanical ventilation	<i>Symptomatic Covid-19</i>
185 patients; 12 events	398 patients; 1 event	<i>304 patients; 74 events</i>
Need for oxygen	Need for non-invasive support	
45 patients; 0 events	398 patients; 0 events	
Improvement to discharge	Improvement to resolution	
73 patients; 54 events	398 patients; 246 events	
Adverse events	Adverse events (2 studies)	<i>Adverse events</i>
152 patients; 20 events	422 patients; 325 events	<i>304 patients; 11 events</i>
Serious adverse events (2 studies)		
207 patients; 1 event		
Admission to ICU (2 studies)		
143 patients; 13 events		
Duration of hospital stay		
45 patients		
Viral clearance at 3, 7, 14 days (2 studies)		
170 patients; 23, 59 & 26 events		

Tabelle 1. Zusammenfassung der Primäranalysen in Popp¹, wobei die Anzahl der Patienten und Ereignisse als grober Indikator für die statistische Aussagekraft dargestellt werden. Nur bei den markierten Analysen trugen mehr als eine Studie zum Vergleich bei. Die Mortalität wurde in der Prophylaxefrage als „Primäranalyse“ betrachtet, obwohl keine Todesfälle gemeldet wurden; unter dieser Überschrift wird auch der aussagekräftigere Endpunkt „Infektion“ aufgeführt, der jedoch als „sekundäre“ Analyse betrachtet wird. Analysen, die in Popp als sekundär betrachtet werden, sind kursiv dargestellt. Es gab 9 weitere Sekundäranalysen, die jedoch nicht gezeigt sind. Bei all diesen sind die Studien, die Patienten und Ereignisse ähnlich spärlich.

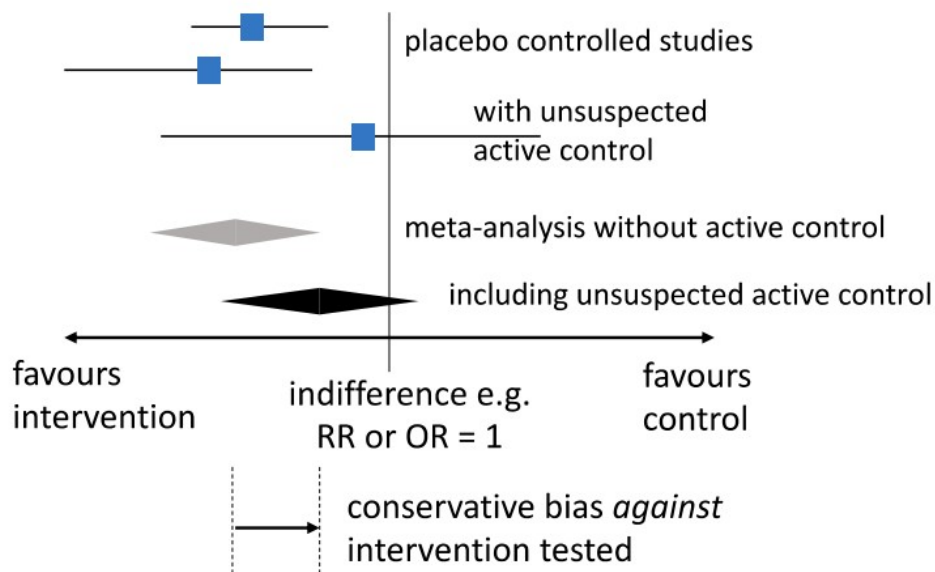


Abbildung 1. (nur schematisch). Die wahrscheinliche Wirkung der Einbeziehung von Studien mit unerwarteten oder unsicheren aktiven Kontrollen in eine Metaanalyse. Es gäbe einen konservativen Bias gegenüber der getesteten Intervention.

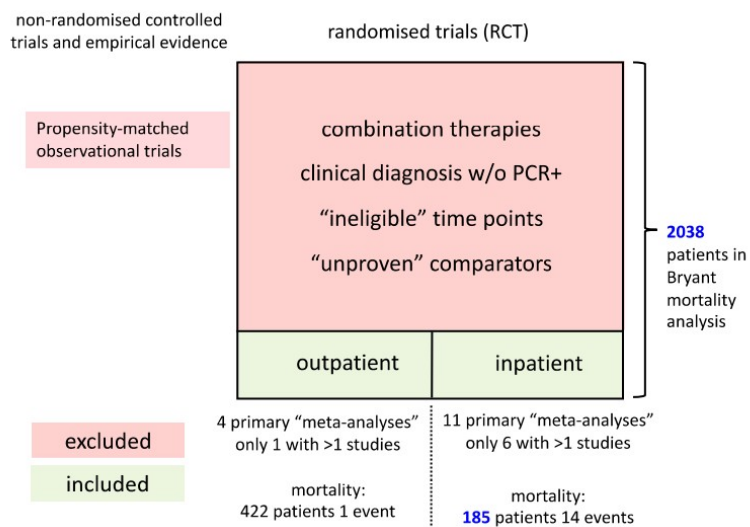


Abbildung 2.

Gesamtwirkung der Ausschlusskriterien in Popp¹. Die Mehrheit der verfügbaren Evidenz wird abgelehnt, weil ein bevorzugtes „ideales“ Studiendesign nicht eingehalten wird. Die verbleibenden Daten für die führenden Mortalitätsanalysen werden gezeigt.

	Date available	patients	events	studies	Risk Ratio (OR where stated) [95% CIs]
Popp ¹ (1.1.1, moderate) ^a	July 2021	185	14	2	0.60 [0.14, 2.51]
ICON ²⁴ (inpatients, matched subset) ^b	June 2020	196	37	1	0.54 [0.29, 1.00]
WHO ^{46, c} (Forest plot, Risk Ratio)	March 2021	915	31	5	0.36 [0.17, 0.75]
WHO ^{46, d} (Summary, Odds Ratio)	March 2021	1419	n/a	7	0.19 {OR} [0.09, 0.36]
Bryant ^{3,53} (w/o Elgazzar) ^e	July-Sept 2021	2038	93	15	0.51 [0.27, 0.95]

Tabelle 2.

Zusammenfassung der Mortalitätsanalysen von Popp¹, der ICON²⁴-Studie, WHO⁴⁶ und Bryant⁵³.

aPopp¹ Risk Ratio (RR) zitiert in Quelle

bICON²⁴ gesamte Studiengröße 280 Patienten; zitierte Zahlen nur für Confounder-adjustierte Kohorte.

RR neu berechnet aus Quelldaten (OR berichtet in Quelle, p=0,045). „Schwer erkrankte“ Patientenuntergruppe ist kleiner (25 Patienten), aber der Mortalitätsvorteil jedoch höher, zitiert p<0,002.

cWHO⁴⁶ RR aus dem Forest-Plot in „Living Guideline“, Seite 18

dWHO⁴⁶ OR aus Zusammenfassung in „Living Guideline“, Seite 19. Nicht direkt in RR umwandelbar, weil unzureichende Daten. Alle Krankheitsschweregrade.

eBryant⁵³ Daten schließen Elgazzar⁴⁷ aus. Nach Schweregrad unterteilt.