

PreVitaCOV

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Information zur PreVitaCOV-Studie

Prednisolon und Vitamin B1, B6 und B12 für Patientinnen und Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom (PC19S) – eine Studie in der hausärztlichen Versorgung

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Sie betreuen Patientinnen/Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom und wünschen sich eine Behandlungsoption? Wir, die Institute für Allgemeinmedizin der Unikliniken Würzburg, Tübingen und Kiel führen aktuell eine klinische Arzneimittelstudie durch, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Prednisolon und einer Fixkombination der Vitamine B1, B6 und B12 bei Post-COVID-19 untersucht. Die Studie wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Wir laden Sie ein Ihre Patientinnen/Patienten mit einem Post-COVID-19-Syndrom an unsere Studienzentren zu verweisen. Für Ihre Bemühungen erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 60,00 Euro pro in die Studie eingeschlossene Patientin/ Patienten.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie Informationen bezüglich des weiteren Procederes entnehmen Sie bitte den nachfolgenden Informationen. Ergänzend haben wir für Sie und Ihre Patientinnen/ Patienten folgende Materialien zusammengestellt:

- Informationsflyer und Poster für Ihre Praxis,
- Musteranschriften an Ihre Patientin/Ihren Patienten,
- Dokumentationsbogen für Vorerkrankungen und Begleitmedikation,
- Broschüre für Ärztinnen/Ärzte mit Antworten auf die häufigsten Fragen.

Wir würden uns sehr über Ihre Kooperation bei dieser Studie freuen und bedanken uns für die Zusammenarbeit und Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Ildikó Gágyor

Leitung Institut für Allgemeinmedizin
Würzburg

Prof. Dr. med. Stefanie Joos

Leitung Institut für Allgemeinmedizin Tü-
bingen

Prof. Dr. med. Hanna Kaduskiewicz

Leitung Institut für Allgemeinmedizin
Kiel

Studienzentrum Würzburg

Universitätsklinikum Würzburg
Institut für Allgemeinmedizin
Josef-Schneider-Str. 2
Haus D7
97080 Würzburg
Tel.: 0931 201-47899
E-Mail: PreVitaCOV@ukw.de

Studienzentrum Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Allgemeinmedizin und
Interprofessionelle Versorgung
Osianderstrasse 5
72076 Tübingen
Tel.: 07071 29-85334
E-Mail:
PreVitaCov@med.uni-tuebingen.de

Studienzentrum Kiel

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Institut für Allgemeinmedizin
Niemannsweg 9/Haus K3
24105 Kiel
Tel.: 0431 500-30111
E-Mail: PreVitaCOV.Allgemeinmedizin.
Kiel@uksh.de



Das Wichtigste in Kürze

Worum geht es in der Studie?

Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 leidet ein Teil der Menschen an persistierenden Beschwerden wie z.B. **Fatigue, geminderte Belastbarkeit, Dyspnoe, Konzentrationsstörungen, Angst und Depression**. Wenn die Beschwerden **drei Monate** und länger andauern, spricht man von einem Post-COVID-19-Syndrom. Der Großteil dieser Patientinnen/Patienten wird in den hausärztlichen Praxen behandelt.

Die genaue Pathophysiologie des Post-COVID-19-Syndroms ist noch immer ungeklärt, vermutet werden autoinflammatorische Prozesse und neuronale Veränderungen. Daher sollen in dieser Studie die Wirksamkeit des antiinflammatorischen **Prednisolon** sowie der neuroprotektiven **Vitamine B1, B6 und B12** untersucht werden.

Gleichzeitig wird die Machbarkeit einer solchen Studie im hausärztlichen Setting untersucht.

Ablauf für Sie als Ärztinnen/Ärzte

Wir bitten Sie, infrage kommende Patientinnen/Patienten zu kontaktieren und kurz über diese Studie zu informieren. Gerne können Sie hierfür das mitgesendete Anschreiben nutzen.

Sollte die Patientin/der Patient zum Studieneinschluss geeignet und an einer Teilnahme interessiert sein, vermitteln Sie den Kontakt in das betreffende Studienzentrum. Die **Ein- und Ausschlusskriterien** finden Sie in der beiliegenden Broschüre. Außerdem bitten wir Sie darum, der Patientin/dem Patienten eine **Diagnoseliste** sowie eine **Medikamentenliste** mitzugeben. Einen Vordruck dafür finden Sie am Ende dieser Information und als Download auf der PreVitaCOV Homepage unter www.PreVitaCOV.de.

Ablauf für Ihre Patientinnen/Patienten

Die Patientin/der Patient wird über sechs Monate an der Studie teilnehmen. Sie/Er wird 28 Tage lang die Studienmedikation (Prednisolon und/oder die Fixkombination aus Vitamin B1, B6 und B12 oder ein Placebo) einnehmen. Im Rahmen der Studienteilnahme muss die Patientin/der Patient zweimal das Studienzentrum besuchen und für drei längere Telefonate zur Verfügung stehen. Außerdem wird die Patientin/der Patient gebeten, ein Patiententagebuch während der Studienlaufzeit zu führen.

Welchen persönlichen Nutzen haben Sie als Hausärztin/Hausarzt?

Neben dem möglichen Nutzen für Ihre Patientin/Ihren Patienten sowie Ihrem Beitrag zur Stärkung der Wissenschaft in der Allgemeinmedizin entschädigen wir Ihren Aufwand für jede/ jeden in die Studie eingeschlossenen Patientin /Patienten mit 60,00 Euro.



BROSCHÜRE

ANTWORTEN AUF DIE HÄUFIGSTEN FRAGEN

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 leidet ein Teil der Menschen an persistierenden Beschwerden wie z.B. Fatigue, geminderte Belastbarkeit, Dyspnoe, Konzentrationsstörungen, Angst und Depression. Wenn die Beschwerden drei Monate und länger andauern, spricht man von einem Post-COVID-19-Syndrom.

Die meisten der betroffenen Patientinnen/Patienten wenden sich bei Symptomen, die auf das Post-COVID-19-Syndrom hinweisen, primär an ihre Hausärztin/ihren Hausarzt. Bislang gibt es jedoch noch keine evidenzbasierte Behandlungsmöglichkeit. Insbesondere Studien, die in der hausärztlichen Versorgung stattfinden, fehlen. Diese Lücke spiegelt den Mangel an wissenschaftlicher Infrastruktur im ambulanten Setting wider. Ambulante Forschung gewinnt jedoch für eine evidenzbasierte Therapie und die Versorgung der Patienten zunehmend an Relevanz. Dies ist für die hausärztliche Praxis sowie für die Etablierung wissenschaftlicher Projekte im ambulanten Setting wegweisend.

Die genaue Pathophysiologie des Post-COVID-19-Syndroms ist noch immer ungeklärt, wenngleich sie Mittelpunkt aktueller Forschung ist. Als mögliche Erklärungsansätze wurden langfristige Gewebszerstörung sowie autoinflammatorische Prozesse identifiziert. Einige Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich das Zytokinprofil sowie einige biochemische Prozesse von Patientinnen/Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom und Menschen mit überstandener COVID-19-Infektion ohne

anhaltende Symptome unterscheiden. Es gibt also Grund zu der Annahme, dass Vitamin B12, welches diese biochemischen Prozesse beeinflusst, sowie die neurotrophen Effekte von Vitamin B1, B6 und B12 positive Effekte auf den Verlauf des Post-COVID-19-Syndroms haben könnten. Des Weiteren könnte die antiinflammatorische Wirkung von Prednisolon die Symptome verbessern. Wegen ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen sind additive Effekte bei der Kombination beider Wirkstoffe wahrscheinlich.

Was sind die primären Studienziele?

Die Ziele dieser Studie sind neben der Erkenntnis über die Wirksamkeit der Studienmedikation beim Post-COVID-19-Syndrom, Kenntnisse über die Machbarkeit einer solchen randomisiert-kontrollierten Medikamenteninterventionsstudie im hausärztlichen Umfeld zu gewinnen. Die primären Endpunkte sind demnach:

1. Machbarkeit des Screenings und der Rekrutierung in der Hausarztpraxis,
2. Änderung der Symptomlast durch die Studienmedikation.

Wie ist der Aufbau der Studie/des Studiendesigns?

PreVitaCOV ist eine randomisierte Placebo-kontrollierte doppelblinde Multizenterstudie, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Es ist eine Medikamenteninterventionsstudie der Phase III mit vier parallelen Interventionsgruppen.



- Gruppe 1 erhält Prednisolon 20 mg für fünf Tage und anschließend 5 mg für 23 Tage sowie ein Vitamin B Präparat-Placebo für 28 Tage;
- Gruppe 2 erhält ein Fixpräparat mit den Wirkstoffen Vitamin B1, B6 und B12 sowie ein Prednisolon-Placebo für 28 Tage;
- Gruppe 3 erhält die Medikamente von Gruppe 1 und Gruppe 2;
- Gruppe 4 erhält 2 Placebos für 28 Tage.

Zunächst werden an den drei Studienstandorten insgesamt 100 Patientinnen/Patienten in die Studie eingeschlossen. Sollte die Machbarkeit dabei bestätigt werden, erfolgt unmittelbar die Ausweitung der Studie auf insgesamt 340 eingeschlossene Patientinnen/Patienten an den Studienstandorten.

Was sind die Ein- und Ausschlusskriterien?

Einschlusskriterien

- **Erwachsene;**
- **SARS-CoV-2-Infektion** in der Vorgeschichte (dokumentiert durch einen positiven PCR- oder Antikörper-Test oder durch schriftliche Bestätigung von Ihnen als (Haus)Ärztin/Arzt aufgrund der Kenntnis Ihrer Patientinnen/Patienten) **vor mindestens 12 Wochen;**
- Symptome, die sich während oder nach der Infektion entwickelten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses fortbestehen und die von Ihnen oder der Studienärztin/dem Studienarzt mit der Infektion in Zusammenhang gebracht werden und mindestens einen der folgenden Bereiche betreffen: **Müdigkeit, Dyspnoe, Kognition, Angstzustände, Depression.**

Ausschlusskriterien

- Patienten, die aufgrund von COVID-19 auf der **Intensivstation** behandelt wurden;
- Schwangerschaft/Stillen;
- Diabetes mellitus;
- Post-COVID-19-Syndrom-ähnliche Symptome, die von Ihnen oder von der Studienärztin/dem Studienarzt **durch eine andere Diagnose erklärt** werden können (z.B. chronisches Müdigkeitssyndrom, Depression, aktive oder vorausgegangene Krebstherapie, schwere Anämie, Schlafapnoe-Syndrom);
- schwere medizinische Erkrankungen in der Vorgeschichte, z.B.:
 - o begleitende akute **Infektionskrankheit,**
 - o gastrointestinales **Ulkus,**
 - o schwere Lebererkrankung/Leberzirrhose,
 - o Malabsorption oder Zustand nach bariatrischer Operation,
 - o schwere chronische Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma, COPD),
 - o chronische Herzinsuffizienz (NYHA III und IV),
 - o schwere neurologische Störungen (z.B. Multiple Sklerose, Motoneuronerkrankungen, ...),
 - o unbehandelte Hypothyreose,
 - o signifikante Einschränkung der Glucuronidierungsfähigkeit (z.B. M. Gilbert-Meulengracht, ROTOR-/Crigler-Najjar-Syndrom)
 - o Immunschwäche oder ein chronisch geschwächtes Immunsystem (z.B. HIV, AIDS, Lymphome, Chemo-Radio-Therapie, immunsuppressive Pathologie),
 - o psychische Störungen,
 - o aktive Krebserkrankung;



- derzeitige (Dauer-)therapie mit
 - o immunsuppressiven Medikamenten,
 - o **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (NSAID), ASS, Indometacin oder andere Nicht-Opioid-Analgetika,
 - o Fluorchinolonen,
 - o Antikoagulation: Phenprocoumon, Cumarinderivate, direkte orale Antikoagulantien,
 - o anderen Arzneimitteln, die klinisch relevante Wechselwirkungen mit der Studienmedikation aufweisen könnten, wie in der Fachinformation Prednisolon STADA®, Predni H Tablinen® Zentiva oder Fachinformation Vitamin B komplex Hevert beschrieben. Die Entscheidung über die klinische Relevanz der Wechselwirkungen liegt im Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin.
- **aktuelle oder frühere Behandlung mit einem der Studienmedikamente** für mindestens sieben Tage seit der Infektion mit SARS-CoV-2 oder irgendeine parenterale Verabreichung dieser Präparate seit der Infektion mit SARS-CoV-2 (eine Vitamin-Supplementation sollte bis 4 Wochen vor Studieneinbruch abgesetzt werden);
- bekannte Allergien oder Kontraindikationen gegen die Studienmedikamente;
- **Pflegebedürftigkeit** und/oder Peer-Abhängigkeit;
- Bewohnerin/Bewohner eines Pflegeheims vor der SARS-CoV-2-Infektion;
- Unfähigkeit, den Umfang der Studie zu verstehen, den Studienverfahren zu folgen und eine informierte Zustimmung zu erteilen;
- Zeitgleiche Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie oder Teilnahme innerhalb der letzten drei Monate.
- Frauen mit Schwangerschaftswunsch während und 1 Woche nach Ende der Medikationsphase

Welche Aufgaben habe ich als Ärztin/Arzt?

Sollten Sie Patientinnen/Patienten in Ihrer Praxis behandeln, die Sie für die Teilnahme an der Studie geeignet halten und auf die die Ein- und Ausschlusskriterien (s.S. 9) zutreffen, vermitteln Sie den Kontakt in das zuständige Studienzentrum (Patientenflyer).

Möchten Sie Patienten, die nicht so häufig zu Ihnen in die Praxis kommen, zuhause kontaktieren, nutzen Sie gerne unsere Vorlage zum Patientenanschreiben.

Für den ersten Termin im Studienzentrum bitten wir Sie, Ihren Patientinnen/Patienten einen **Ausdruck der aktuellen Medikation und Begleiterkrankungen** mitzugeben sowie die Diagnose Post-COVID und ggf. die Corona-Infektion auf unserem **Formblatt** zu bestätigen.

Welchen Aufwand hat meine Patientin/mein Patient?

Die Patientin/der Patient wird sich zu einer **Erstuntersuchung** in unserer Studienzentrale vorstellen. Hier geben wir Informationen über die Studie, überprüfen die Ein- und Ausschlusskriterien, lassen die Datenschutz- und Einverständniserklärung unterschreiben. Nach einer Anamnese, die unter anderem ein Gespräch über Begleiterkrankungen und Dauermedikamente, die Einnahme psychoaktiver Substanzen, demografische und Basisdaten bezüglich der SARS-CoV-2-Infektion beinhaltet, werden wir einige Fragebögen von der Patientin/dem Patienten beantworten lassen. Es geht um mentale und körperliche Fitness sowie die aktuelle Symptomlast etc. Anschließend werden wir die aktuellen Vitalparameter erheben und einige Tests durchführen (Aufmerksamkeitstest, Test zur körperlichen Fitness, ...). Wir werden Blut abnehmen und einige Laborwerte erheben. Die Patientinnen/Patienten werden randomisiert und es wird Ihnen die Studienmedikation



sowie die weiteren für die Studie notwendigen Dokumente ausgehändigt. Der Termin nimmt etwa **zwei Stunden** in Anspruch.

Die Patientin/der Patient wird gebeten, **ab dem Folgetag** die Studienmedikation einzunehmen. Es müssen täglich zwei Tabletten eingenommen werden, jeweils entweder Prednisolon oder sein Placebo und das Vitaminpräparat oder sein Placebo. Die Patientin/der Patient soll außerdem Tagebuch führen, welche Medikamente sie/er außer seiner Dauer- und Studienmedikation zu sich nimmt, sowie in der ersten Woche täglich den Blutdruck messen. Sollten dabei wiederholt erhöhte Werte gemessen werden, so bitten wir den Patienten/die Patientin, sich diesbezüglich zur Kontrolle bei Ihnen vorzustellen.

Etwa an **Tag 5** werden wir ein erstes längeres Telefonat mit der Patientin/dem Patienten führen. Wir fragen unter anderem nach aufgetretenen Nebenwirkungen sowie der aktuellen Symptomlast.

An den **Tagen 14 und 21** soll die Patientin/der Patient einen kurzen Fragebogen über seine aktuelle Symptomlast ausfüllen und den Bogen zur Nachuntersuchung wieder zum Besuch am Studienzentrum mitbringen.

An **Tag 28** erfolgt die Nachuntersuchung in der Studienzentrale. Es findet erneut eine Befragung statt, dieses Mal etwas weniger ausführlich, außerdem werden die Fragebögen ein weiteres Mal ausgefüllt. Es erfolgen dieselben körperlichen Untersuchungen wie bei der Erstuntersuchung. Es wird erneut Blut abgenommen. Die Patientin/der Patient gibt sein Patiententagebuch sowie die übrig gebliebenen Medikamente wieder bei uns am Studienzentrum zurück.

An **Tag 60 und Tag 180** finden erneut ausführliche Telefonate statt, bei denen wir unter anderem nach aufgetretenen Nebenwirkungen und der aktuellen Symptomlast fragen.

Welche Laboruntersuchungen finden statt?

Wir werden an **Tag 0** folgende Laboruntersuchungen (Blutuntersuchungen und Point-of-Care-Untersuchungen) durchführen: SARS-CoV-2-Antigentest, außerdem ein kleines Blutbild, Differentialblutbild, Blutzucker, Kalium, Natrium, Calcium, GOT (ASAT), GPT (ALAT), Gamma GT, Kreatinin, GFR, Bilirubin, TSH, Antikörpertest SARS-COV (Nukleokapsid), Cortisol, Homocystein, Vitamin B12 (Cobalamin), Holo-transcobalamin (HoloTC), Methylmalonat (MMA), Interferon α , Interferon β , Interferon γ , Interferon $\lambda 1$, Interferon $\lambda 2/3$, Interleukin 1 β , Interleukin 8, Interleukin 10, Interleukin 12, TNF- α , GM-CSF, Schwangerschaftstest (bei Frauen im gebärfähigen Alter).

An **Tag 28** erfolgt eine Bestimmung folgender Parameter: Blutzucker, Vitamine (o.g.), Zytokine (o.g.).

Werden ich oder meine Patientin/mein Patient über ihre/seine Untersuchungsergebnisse informiert?

Sollten Werte **relevant auffällig** und Ihre Patientin/Ihr Patient mit der Übermittlung des Ergebnisses einverstanden sein, werden sowohl Ihre Patientin/Ihr Patient als auch Sie darüber **umgehend informiert**.

Bei unauffälligem Befund oder bei leichten Veränderungen, die aus medizinischer Sicht keinen Handlungsbedarf erfordern, wird Ihre Patientin/Ihr Patient nicht benachrichtigt. Wenn sie/er dies wünscht, wird sie/er an Tag 28 bei der Nachuntersuchung einen Ausdruck mit den meisten Laborwerten bekommen.

Die Werte des Vitaminstatus, der Zytokine, der SARS-CoV-2-Antikörper und des Cortisolspiegels werden erst nach Abschluss der Studie ausgewertet und wegen der zeitlichen Latenz nicht mitgeteilt.



Wo wird die Studie durchgeführt?

PreVitaCOV ist eine Multizenterstudie. Die Studienzentralen sind die Institute für Allgemeinmedizin der **Universitätskliniken Würzburg, Tübingen und Kiel**.

Auf welche Definition von Post-COVID-19 beziehen wir uns?

Zur Diagnosestellung des Post-COVID-19-Syndroms nutzen wir die aktuelle S1-Leitlinie „PostCOVID/LongCOVID“. Diese besagt unter anderem:

„Ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, gibt es nach einer akuten SARS-CoV2-Infektion immer mehr Berichte über anhaltende Beschwerden, die [...] bei Persistenz von mehr als zwölf Wochen als PostCOVID-Syndrom bezeichnet werden. [...] In Anlehnung an den Cochrane Rehabilitation-Review kann eine der folgenden vier Kategorien herangezogen werden, um ein Post-COVID [...] zu diagnostizieren:

- 1) Symptome, die aus der akuten COVID-19-Phase oder deren Behandlung fortbestehen,*
- 2) Symptome, die zu einer neuen gesundheitlichen Einschränkung geführt haben,*
- 3) neue Symptome, die nach dem Ende der akuten Phase aufgetreten sind, aber als Folge der COVID-19 Erkrankung verstanden werden,*
- 4) Verschlechterung einer vorbestehenden Grunderkrankung. [...]*

Dabei werden sehr häufig Fatigue, Luftnot und sowohl eingeschränkte körperliche wie auch geistige Leistungsfähigkeit beschrieben.

Wenn (neu aufgetretene) Symptome oder Beschwerden nach einer überstandenen SARS-CoV-2-Infektion den Verdacht auf ein Post-/Long-COVID-Syndrom lenken, sind immer auch andere Differentialdiagnosen zu bedenken und ggf. auszuschließen.“

Welche Risiken bestehen in Bezug auf die Teilnahme an der Studie?

Die Studie wurde von den zuständigen Ethikkommissionen beurteilt und von der zuständigen Behörde genehmigt.

Es bestehen die üblichen Risiken einer Blutentnahme.

Die Studienmedikamente Prednisolon und die Fixkombination aus Vitamin B1, B6 und B12 sind seit langem in Gebrauch und gut verträglich. Insbesondere liegt die Dosierung von Prednisolon nur initial für 5 Tage oberhalb, für den Rest des Monats unterhalb der Cushing-Schwelle. Bei der eingesetzten Dosierung ist beim Absetzen ebenfalls nicht an eine Nebenniereninsuffizienz zu denken. Bei kurzzeitiger und niedrigdosierter Anwendung von Prednisolon, wie in dieser Studie, ist die Gefahr für Nebenwirkungen sehr gering. Der Vollständigkeit halber finden Sie die Nebenwirkungen im folgenden Abschnitt.

Die meisten Patientinnen und Patienten vertragen jedoch beide Medikamente ohne Probleme oder Nebenwirkungen. Sollte es Erkenntnisse über weitere Nebenwirkungen oder Kontraindikationen geben, wird Ihre Patientin/Ihr Patient darüber aufgeklärt.

Es ist möglich, dass sich die Beschwerden der Patientin/des Patienten trotz der Behandlung nicht bessern. In Ausnahmefällen können die Beschwerden sich auch verschlechtern.



Welche Nebenwirkungen der Studienmedikation können auftreten?

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Maskierung von Infektionen, Manifestation, Exazerbation oder Reaktivierung von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, von bakteriellen, parasitären sowie opportunistischen Infektionen, Aktivierung einer Strongyloidiasis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie.

Erkrankungen des Immunsystems: Allergische Reaktionen (z.B. Arzneimittel-exanthem), schwere anaphylaktische Reaktionen wie Arrhythmien, Bronchospasmen, Hypo- oder Hypertonie, Kreislaufkollaps, Herzstillstand, Schwächung der Immunabwehr.

Endokrine Erkrankungen: Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfett-sucht und Plethora).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Natriumretention mit Ödem-bildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie. Appetitsteigerung.

Psychiatrische Erkrankungen: Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebssteigerung, Psychosen, Manie, Halluzinationen, Affekt-labilität, Angstgefühle, Schlafstörungen, Suizidalität.

Erkrankungen des Nervensystems: Pseudotumor cerebri, Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.

Augenerkrankungen: Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge.

Gefäßkrankungen: Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie), erhöhte Kapillarfragilität.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Striae rubrae, Hautatrophie, Teleangiektasien, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, Rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskelatrophie und -schwäche, Myopathie, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeitiger Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen, Sehnenbeschwerden, Sehnenentzündung, Sehnenrupturen und epidurale Lipomatose, Wachstumshemmung bei Kindern.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Störungen der Sexualhormonsekretion (in Folge davon Auftreten von: Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz).

Allgemeine Erkrankungen: Verzögerte Wundheilung.

In Einzelfällen: Schweißausbrüche, Tachykardie und Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria.

**Wie verhalte ich mich, wenn sich die Beschwerden meiner Patientin/ meines Patienten verschlechtern, meine Patientin/mein Patient hospitalisiert wird?**

Sollten Sie von Ihrer Patientin/Ihrem Patienten wegen Verschlechterung der Beschwerden konsultiert werden oder sollten Sie von einer Hospitalisierung erfahren, halten Sie bitte unverzüglich mit dem zuständigen Studienzentrum Rücksprache. Hierfür können Sie die Kontaktinformationen der Studienzentralen nutzen, die Sie auf Seite 18 finden. In dringenden Notfällen steht eine Notfallhotline an den drei Standorten 24 Stunden täglich zur Verfügung. Die Telefonnummer entnehmen Sie bitten den Kontaktdaten auf Seite 20.

Was passiert, wenn sich meine Patientin/mein Patient erneut mit SARS-COV-2 infiziert?

Ihre Patientin/Ihr Patient ist angehalten, sich bei Symptomen, die auf eine SARS-COV-2-Infektion hindeuten, auf eine aktive Infektion testen zu lassen. Bei einem positiven Testergebnis, ist das Studienzentrum unmittelbar darüber zu informieren. Bitte geben Sie diese Information an uns weiter, wenn sich Ihre Patientin/Ihr Patient bei Ihnen vorstellen sollte.

Was empfehle ich meinen Patient/innen, wenn sie NSAR einnehmen müssen?

Das Studienmedikament Prednisolon kann in Kombination mit NSAR die Gefahr für gastrointestinale Ulcera erhöhen. Patient/innen sollten daher bevorzugt Paracetamol oder Metamizol einnehmen. Sollten NSAR im Bedarfsfall trotzdem erforderlich sein, sollte zusätzlich ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) eingenommen werden. Das Gleiche gilt auch für die Einnahme von ASS.

Was passiert, wenn Ihre Patientin während der Teilnahme an der Studie schwanger wird?

Ihre Patientin ist angehalten, sich bei einer neu aufgetretenen Schwangerschaft umgehend an das Studienzentrum zu wenden. Bitte geben Sie die Information umgehend an das Studienzentrum weiter, wenn Sie Kenntnis von einer Schwangerschaft erlangen. Die Patientin sollte die Studienmedikation in diesem Fall nicht mehr einnehmen.

Was sollten Sie Ihrer Patientin/Ihrem Patienten empfehlen, wenn sie/er vergessen hat die Studienmedikation einzunehmen?

Sollte Ihre Patientin/Ihr Patient vergessen haben, ihre/seine Studienmedikation einzunehmen, sollten die vergessenen Tabletten nicht nachgenommen werden. Es sollte am Folgetag mit der für den Tag vorgesehenen Medikation wieder begonnen werden. Die Medikamente sollten wegen der Wirkung des Prednisolon möglichst morgens eingenommen werden.

Falls die Patientin/der Patient einzelne Medikamente nicht eingenommen hat, soll sie/er diese bitte in der Verpackung belassen.

Was passiert, wenn meine Patientin/mein Patient die Teilnahme an der Studie beenden möchte?

Ihre Patientin/Ihr Patient kann jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass dadurch irgendwelche Nachteile bei der medizinischen Behandlung entstehen. In diesem Fall soll sie/er sich möglichst umgehend an das Studienzentrum wenden. Eine weitere Nachbeobachtung ist aus medizinischer Sicht für die Patientin/den Patienten jedoch sinnvoll, auch wenn keine Medikamente mehr eingenommen werden.



Sind meine Patientinnen/Patienten während der Studie versichert?

Ihre Patientinnen/Ihre Patienten sind gemäß des AMG bei der HDI Global SE versichert. Die Versicherung beinhaltet eine Unfallversicherung für die Wege zum Studienzentrum und zurück nach Hause. Ausführliche Informationen erhält Ihr Patient/Ihre Patientin bei Studieneinschluss in Form eines separaten Informationsschreibens.

Was passiert bei unerwünschten Ereignissen?

Jedes unerwünschte Ereignis (z.B. neu aufgetretene Erkrankung, Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung, Veränderung von Laborwerten, Krankenhauseinweisung), welches der Patientin/dem Patienten ab dem Tag des Studieneinschlusses widerfährt, ist wichtig und muss im Rahmen dieser Studie dokumentiert werden. Hierzu gehören nicht ausschließlich Ereignisse, die sich durch die Teilnahme an der Studie erklären lassen. Sollte sich der Gesundheitszustand Ihrer Patientin/Ihres Patienten in irgendeiner Form aus unbestimmtem Grund ändern, nehmen Sie bitte umgehend Kontakt mit dem zugehörigen Studienzentrum auf. Hierfür können Sie die Kontaktinformationen der Studienzentralen nutzen, die Sie auf Seite 18 finden. In dringenden Notfällen steht eine Notfallhotline an den drei Standorten 24 Stunden täglich zur Verfügung. Die Telefonnummer entnehmen Sie bitten den Kontaktdaten auf Seite 20.

Was mache ich, wenn ich eine Nebenwirkung bei meiner Patientin/meinem Patienten vermute?

Sollten Sie der Meinung sein, ein Abbruch der Studienteilnahme sei notwendig, halten Sie bitte umgehend Rücksprache mit dem jeweiligen Studienzentrum. In dringenden Notfällen steht eine Notfallhotline an

den drei Standorten 24 Stunden täglich zur Verfügung. Die Telefonnummer entnehmen Sie bitten den Kontaktdaten auf Seite 20.

Was soll meine Patientin/mein Patient im Notfall machen?

Für den Fall, dass eine medizinische Notfallsituation eintritt, bekommt jede Patientin/jeder Patient zu Beginn der Studie einen Notfallschein ausgehändigt. Hier sind die wichtigsten Notfallnummern dokumentiert. Wir weisen Ihre Patientin/Ihren Patienten bei Studieneinschluss darauf hin, dass sie/er sich bei Nebenwirkungen oder Sicherheitsbedenken unter anderem an Sie wenden kann.

Sollten schwere Nebenwirkungen oder Sicherheitsbedenken auftreten, kann unverzüglich festgestellt werden, welches Medikament Ihre Patientin/Ihr Patient erhalten hat. Bitte halten Sie in diesem Fall umgehend Rücksprache mit dem zuständigen Studienzentrum. Hierfür können Sie die Kontaktinformationen der Studienzentralen nutzen, die Sie auf Seite 18 finden. In dringenden Notfällen steht eine Notfallhotline an den drei Standorten 24 Stunden täglich zur Verfügung. Die Telefonnummer entnehmen Sie bitten den Kontaktdaten auf Seite 20.

Was muss ich sonst noch beachten?

Sollten Ihre Patientinnen oder Patienten aktive Autofahrer sein, beachten Sie bitte: Bestimmte Symptome wie extreme Müdigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten, die beim PC19-Syndrom berichtet werden, könnten deren Fahreignung einschränken. Gleiches gilt für eine Reihe von chronischen Erkrankungen, an denen sie möglicherweise zusätzlich leiden (z.B. Bluthochdruck, Depressionen, Diabetes), sowie für Medikamente, die sie möglicherweise zu deren Behandlung einnehmen.



Nach §2, § 46 FeV liegt zwar die Hauptverantwortung bei den VerkehrsteilnehmerInnen selbst, die behandelnden Ärzte sind aber ggf. zivil-/strafrechtlich haftbar, wenn sie vermeidbar fälschlicherweise Fahreignung attestieren oder auf Fahruntauglichkeit nicht (hinreichend) hinweisen. Wir raten Ihnen daher, mit Ihren Patienten ggf. ein Aufklärungsgespräch zu führen, in dem Sie im Zweifel einen Fahrverzicht oder eine Abklärung durch einen Neuropsychologen oder Fahrlehrer anraten. Lassen Sie sich diese Aufklärung unbedingt schriftlich bestätigen. Einen Textvorschlag senden wir Ihnen hierfür gerne auf Anfrage zu.

Welchen persönlichen Nutzen hat meine Patientin/mein Patient?

Es ist möglich, dass die Beschwerden Ihrer Patientin/Ihres Patienten, die sie/er im Rahmen einer Post-COVID-19-Erkrankung hat, durch die Einnahme der Studienmedikation gelindert werden oder vollständig abklingen. Es kann jedoch ebenfalls sein, dass Ihre Patientin/Ihr Patient keinen persönlichen Nutzen durch die Teilnahme an der Studie hat. In jedem Fall entschädigen wir den Aufwand Ihrer Patientin/Ihres Patienten mit 50 Euro. Außerdem wird eine (anteilige) Reisekostenpauschale gezahlt (bis in Höhe von maximal 50 Euro).

Durch die Teilnahme tragen Sie und Ihre Patientin/Ihr Patient jedoch dazu bei, mögliche Behandlungsoptionen für das Post-COVID-19-Syndrom zu prüfen. Außerdem tragen Sie und Ihre Patientin/Ihr Patient zur Stärkung der Wissenschaft in der Allgemeinmedizin bei.

Wie bin ich datenschutzrechtlich abgesichert?

Sie werden als Hausärztin /Hausarzt in dieser Studie als vermittelnde/vermittelnder, Vertrauensperson der Patienten/ Patientinnen agieren und sind nur insoweit eingebunden, dass Sie im Rahmen Ihrer hausärztlichen Tätigkeit den Patientenkontakt herstellen

und damit Versorgungsforschung, die zum Wohle der Patienten/ Patientinnen dienen soll, unterstützen. Deshalb gilt für Sie weiterhin Ihr eigenes Datenschutzkonzept.

Welchen persönlichen Nutzen habe ich?

Auch Ihnen entschädigen wir Ihren Aufwand, der durch ein erfolgreiches Screening und die notwendige Patientinnen-/Patientenbetreuung entsteht. Für jede in die Studie eingeschlossene Patientin/Patienten entschädigen wir Sie mit 60 €.

Wie werden die persönlichen Daten geschützt?

Uns ist es sehr wichtig, Sie zu informieren, dass die Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten und das Vorgehen in der Studie durch die jeweiligen Datenschützer der Studienstandorte begutachtet wurden. Bei der Verarbeitung der Blutproben werden nur pseudonymisierte Daten verwendet und ein Rückschluss auf die Patientin/den Patienten ist für Dritte nicht möglich. Alle an der Studie beteiligten Personen der Studienzentren unterliegen der Schweigepflicht. Die Patientin/der Patient wird am Tag der Erstuntersuchung ausführlich über datenschutzrechtliche Aspekte sowie die Nutzung der persönlichen Daten aufgeklärt.

An wen wenden Sie sich bei Fragen?

Wenn Sie oder Ihre Patientin/Ihr Patient irgendwelche Fragen oder Bedenken bezüglich der Studie haben oder irgendwelche Probleme während der Studie auftreten, zögern Sie bitte nicht, jederzeit die Mitarbeitenden der Studienzentren um Rat zu fragen. Die vollständigen Kontaktadressen finden Sie auf Seite 20.



Auch die zuständige Bundesoberbehörde unterhält eine Kontaktstelle für Teilnehmerinnen/Teilnehmer an klinischen Studien:

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
– Fachgebiet Klinische Prüfung –**

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
Telefon: 0228 207-4318 Fax: 0228 207-4355
E-Mail: klinpruefung@bfarm.de

Studienzentrum Würzburg (Sponsor)

Verantwortliche Prüferin: Prof. Dr. med. Ildikó Gágyor
Universitätsklinikum Würzburg – Institut für Allgemeinmedizin
Josef-Schneider-Str. 2/Haus D7
97080 Würzburg
Tel.: 0931 201-47899
E-Mail: PreVitaCOV@ukw.de

Studienzentrum Tübingen

Verantwortliche Prüferin: Prof. Dr. med. Stefanie Joos
Universitätsklinikum Tübingen – Institut für Allgemeinmedizin
und Interprofessionelle Versorgung
Osianderstrasse 5
72076 Tübingen
Tel.: 07071 29-85334
E-Mail: PreVitaCOV@med.uni-tuebingen.de

Studienzentrum Kiel

Verantwortlicher Prüfer: Prof. Dr. med. Walter Maetzler
Institutsleitung: Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel – Institut für Allgemeinmedizin
Niemannsweg 9/Haus K3
24105 Kiel
Tel.: 0431 500-30111
E-Mail: PreVitaCOV.Allgemeinmedizin.Kiel@uksh.de

Homepage

www.PreVitaCOV.de



Inhaltsverzeichnis

| | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|--|----------------------|
| | | Post-COVID-19-Syndrom | 1, 9 |
| Ablauf für Ärztinnen/Ärzte | 6 | Reinfektion | 13 |
| Ablauf für Patientinnen/Patienten | 6 | Risiken | 10 |
| Ansprechpartner | 9, 18, 20 | SARS-CoV-2-Infektion | 13 |
| Auffälligkeiten | 8 , 13 | Schwangerschaft | 4, 14 |
| Ausschlusskriterien | 3 | Sponsor | 20 |
| Blutabnahme | 6, 7 , 10 | Studienabbruch | 14 |
| Datenschutz | 17 | Studienausweis | 16 |
| Definition Post-COVID-19-Syndrom | 9 | Studienmedikamente | 3 , 6, 10, 14 |
| Einschlusskriterien | 3 | Studienort | 8, 20 |
| Endpunkt, primärer | 2 | Studienzentralen | 8, 20 |
| Ethik | 10 | Studienziele | 2 |
| Fragen | 8, 18, 20 | Unerwünschte Ereignisse | 10, 11, 15 |
| Hintergrund | 1 , 2 | Untersuchungsergebnisse | 6, 7, 8 |
| Laborparameter | 6, 7 , 8 | Untersuchungsergebnisse, pathologische | 8 |
| Medikamenteneinnahme | 2 , 6, 14 | Versicherung | 15 |
| Medikamenteneinnahme, nachträgliche | 14 | | |
| Nebenwirkungen | 7, 10, 11 , 16 | | |
| Notfall | 16 | | |
| Nutzen, Ärztin/Arzt | 18 | | |
| Nutzen Patientin/Patient | 17 | | |
| NSAR-Einnahme | 13 | | |



Einschlusskriterien

- Erwachsene**
- SARS-CoV-2-Infektion** in der Vorgeschichte (dokumentiert durch einen positiven PCR- oder Antikörper-Test oder durch schriftliche Bestätigung von Ihnen als (Haus)Ärztin/Arzt aufgrund der Kenntnis Ihrer Patientinnen/Patienten) **vor mindestens 12 Wochen**
- Symptome, die sich während oder nach der Infektion entwickelten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses fortbestehen und die von Ihnen oder der Studienärztin/dem Studienarzt mit der Infektion in Zusammenhang gebracht werden und mindestens einen der folgenden Bereiche betreffen: **Müdigkeit, Dyspnoe, Kognitionsstörung, Angstzustände, Depression**

Ausschlusskriterien

- Patienten, die aufgrund von COVID-19 auf der Intensivstation behandelt wurden
- Schwangerschaft/Stillen
- Diabetes mellitus
- Post-COVID-19-Syndrom-ähnliche Symptome, die von Ihnen oder von der Studienärztin/dem Studienarzt durch eine andere Diagnose erklärt werden können (z.B. chronisches Müdigkeitssyndrom, Depression, aktive oder vorausgegangene Krebstherapie, schwere Anämie, Schlafapnoe-Syndrom)
- Schwere medizinische Erkrankungen in der Vorgeschichte, z.B.:
 - begleitende akute Infektionskrankheit
 - gastrointestinales Ulkus
 - schwere Lebererkrankung/Leberzirrhose
 - Malabsorption oder Zustand nach bariatrischer Operation
 - schwere chronische Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma, COPD)
 - chronische Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
 - schwere neurologische Störungen (z.B. Multiple Sklerose, Motoneuronerkrankungen, ...)
 - signifikante Einschränkung der Glucuronidierungsfähigkeit (z.B. M. Gilbert-Meulengracht, ROTOR-/Crigler-Najjar-Syndrom)

- unbehandelte Hypothyreose
- Immunschwäche oder ein chronisch geschwächtes Immunsystem (z.B. AIDS, HIV, Lymphome, Chemo-Radio-Therapie, immunsuppressive Pathologie)
- psychische Störungen
- aktive Krebserkrankung
- derzeitige (Dauer-)therapie mit
 - immunsuppressiven Medikamenten
 - nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID), Indometacin oder andere Nicht-Opioid-Analgetika
 - Fluorchinolonen
 - Antikoagulation: Phenprocoumon, Cumarinderivate, Direkte Orale Antikoagulantien, ASS
 - anderen Arzneimitteln, die klinisch relevante Wechselwirkungen mit der Studienmedikation aufweisen könnten, wie in der Fachinformation Prednisolon STADA®, Predni H Tablinen® Zentiva oder Fachinformation Vitamin B komplex Hevert beschrieben. Die Entscheidung über die klinische Relevanz der Wechselwirkungen liegt im Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin.
- aktuelle oder frühere Behandlung mit einem der Studienmedikamente für mindestens sieben Tage oder irgendeine parenterale Verabreichung dieser Präparate seit der Infektion mit SARS-CoV-2 (eine Vitamin-Supplementation sollte bis 4 Wochen vor Studieneinschluss abgesetzt werden);
- bekannte Allergien oder Kontraindikationen gegen die Studienmedikamente
- Pflegebedürftigkeit und/oder Peer-Abhängigkeit (Pflegegrad vor der SARS-CoV-2-Infektion)
- Bewohnerin/Bewohner eines Pflegeheims vor der SARS-CoV-2-Infektion
- Unfähigkeit, den Umfang der Studie zu verstehen, den Studienverfahren zu folgen und eine informierte Zustimmung zu geben
- Zeitgleiche Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie oder Teilnahme innerhalb der letzten drei Monate
- Frauen mit Schwangerschaftswunsch während und 1 Woche nach Ende der Medikationsphase