

Psychopharmaka: therapeutische Perspektiven gegen Covid-19

Juliane K. Müller, Frankfurt a.M., und Walter E. Müller, Worms/Frankfurt a.M.

Bedingt durch den großen Zeitdruck bei der Suche nach neuen Medikamenten gegen Covid-19 hat man in der letzten Zeit vermehrt versucht, wirksame Substanzen unter bereits in anderen Indikationen eingeführten Wirkstoffen zu finden. Zwei bekannte Beispiele bei dieser Wiederverwendung (repurposing) sind das Malaria-Mittel Hydroxychloroquin und das Wurmmittel Ivermectin. Während Hydroxychloroquin zunehmend kritisch gesehen wird, gibt es vermehrt positive Einschätzungen für Ivermectin. Auch ältere Befunde über antivirale In-vitro-Eigenschaften verschiedener Psychopharmaka wurden aufgegriffen und die antiviralen Eigenschaften gegen SARS-CoV-2 bestätigt. Relativ deutliche In-vitro-Effekte hat man hier für Chlorpromazin und einige andere Phenothiazin-Antipsychotika gesehen. Zwei klinische Studien sind zurzeit in Frankreich und in Ägypten in Planung. Ähnlich ist der Status für das Antidepressivum Fluoxetin, für das in vitro ebenfalls eine deutliche antivirale Wirkung gezeigt werden konnte; klinische Daten fehlen aber bisher. Etwas anders ist die Situation für das Antidepressivum Fluvoxamin, das zusätzlich zu seiner Eigenschaft als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer auch ein sehr potenter Sigma-1-Rezeptoragonist ist und über diesen Mechanismus antiinflammatorische Effekte in einem Tiermodell mit Analogien zum Zytokin-Stress bei Covid-19-Infektionen gezeigt hat. Dies konnte in einer ersten doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an

Covid-19-Patienten bestätigt werden, in der eine 15-tägige Behandlung mit Fluvoxamin den Krankheitsverlauf im Vergleich zu Placebo signifikant verbesserte.

Schlüsselwörter: Covid-19, Antipsychotika, Antidepressiva, antivirale und antiinflammatorische Effekte, SARS-CoV-2

Psychopharmakotherapie 2021;28:102–10.

Drug-Repurposing: neue Anwendungsmöglichkeiten etablierter Wirkstoffe als Strategie auf der Suche nach Therapien gegen Covid-19

Die Beobachtung, dass zugelassene Medikamente zusätzliche, nicht mit den ursprünglichen therapeutischen Effekten im Zusammenhang stehende Eigenschaften haben können, ist schon lange bekannt und hat immer wieder zur Zulassung von Wirkstoffen für neue Indikationen geführt [3]. Ein klassisches Beispiel ist die Substanz Minoxidil. Der bei der Anwendung des Antihypertensivums zunächst als Nebenwirkung beobachtete Effekt auf das Haarwachstum führte letztlich zur Zulassung von Minoxidil als Therapie bei Alopezie. Ein anderes Beispiel ist das Schlafmittel Thalidomid (Contergan®), das wegen häufiger teratogener Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde, heute aber wieder bei der Behandlung von Lepra oder auch bei der Behandlung des multiplen Myeloms unter strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen eingesetzt wird. Auch innerhalb der Gruppe der Psychopharmaka gibt es viele Beispiele für diesen Weg der Zulassung bereits bewährter Wirkstoffe für neue Indikationen bzw. für die Identifizierung neuer Wirkungsmechanismen. So wurden bei der klinischen Anwendung von Iproniazid als Tuberkulosemittel antidepressive Effekte als Nebeneffekte gesehen, die letztlich eine Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase als neuartigen Wirkungsmechanismus für Antidepressiva aufzeigten. In der jüngeren Zeit wäre ein weiteres Beispiel hierzu der Befund antidepressiver Eigenschaften des Antipsychotikums Quetiapin, der schluss-

Dr. med. Juliane K. Müller, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Frankfurt, Heinrich-Hoffmann-Straße 10, 60528 Frankfurt a.M.; E-Mail: Juliane.Mueller@kgu.de
Univ.-Prof. Dr. Walter E. Müller, Höhenstraße 49A, 67550 Worms, und Pharmakologisches Institut Biozentrum, Goethe Universität, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt a.M., E-Mail: w.e.mueller@em.uni-frankfurt.de



Psychotropic drugs: therapeutic perspectives against Covid-19

Based on older reports about antiviral effects in vitro, several antipsychotics and antidepressants have recently been investigated for possible activity against the Covid-19 virus (SARS-CoV-2). A few have been found to be active in vitro, like chlorpromazine and some other phenothiazine antipsychotics as well as the antidepressants fluoxetine and fluvoxamine. For chlorpromazine, two clinical studies with Covid-19 patients are currently under way in France and Egypt, while for fluoxetine clinical data are not yet available. The specific serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine is also a potent sigma-1 receptor agonist and has been shown to reduce inflammation in an animal model of cytokine-stress. In analogy to these findings, fluvoxamine treatment for 15 days was superior to placebo in reducing symptoms of impaired respiratory function in a first placebo-controlled clinical study.

Key words: Covid-19, antipsychotics, antidepressant drugs, antiviral and anti-inflammatory properties, SARS-CoV-2

endlich zur Zulassung dieser Substanz zur Behandlung von Depressionen geführt hat.

Die Einführung einer bereits zugelassenen Substanz für eine zusätzliche Indikation weist im Vergleich zu einer Neuentwicklung eines Medikaments erhebliche Vorteile auf. Viele für eine Zulassung benötigte Informationen (fast alle präklinischen Daten, viele Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit, Daten zur Toxizität usw.) können übernommen werden, was Zeit und Geld spart. Während früher der Anstoß für mögliche weitere Indikationen für eine Substanz meist über die aufmerksame Beobachtung während des Entwicklungsprogramms oder bei der klinischen Anwendung gefunden wurde, hat man später gezielt nach solchen zusätzlichen Eigenschaften gesucht. Besonders mit den Möglichkeiten moderner sehr schneller Test-Methoden (high throughput screening, Hochdurchsatzscreening) hat man sehr viele bekannte Wirkstoffe, aber auch viele nicht zugelassene Substanzen an einer großen Zahl von bekannten Wirkungsmechanismen für Arzneistoffe durchgetestet. Trotz einiger interessanter Befunde war allerdings der Erfolg im Hinblick auf die Entwicklung neuer Arzneimittel eher gering.

Diese Methoden wurden aufgegriffen, als durch die Covid(Corona Virus Disease)-19-Pandemie ein enormer zeitlicher und medizinischer Druck entstand, möglichst schnell wirksame Arzneistoffe gegen das *Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2) zu entwickeln. Dabei wurden für viele Substanzen antivirale Eigenschaften, zum Teil auch gegen SARS-CoV-2 gefunden [79, 81].

Ein Beispiel hierzu sind die Antimalaria-Wirkstoffe *Chloroquin* und *Hydroxychloroquin*, deren antiviralen Eigenschaften auch schon lange bekannt waren und deren In-vitro-Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 unter anderem in den beiden zitierten Arbeiten [79, 81] bestätigt wurde. Diese Befunde haben leider zu falschen Hoffnungen geführt. Die Daten zur Effektivität und Sicherheit von Hydroxychloroquin bei Covid-19 sind weiterhin insuffizient, auch aufgrund methodischer Schwierigkeiten und kleinen Stichproben in den Studien. Anhand der aktuellen Datenlage wird eine Anwendung außerhalb klinischer Studien aufgrund der fehlenden Daten bezüglich Effektivität und Sicherheit nicht empfohlen. In einer Stellungnahme des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass kein Zusatznutzen bei der Behandlung von Covid-19 mit Chloroquin und Hydroxychloroquin besteht. Vielmehr wurde ein Update der Fachinformationen von Chloroquin und Hydroxychloroquin bezüglich des Risikos psychiatrischer Erkrankungen und Suizidalität im Zusammenhang mit der Einnahme beider Arzneimittel empfohlen [4, 32, 63].

Ein etwas anders Bild ergibt die aktuelle Datenlage für das in vielen Ländern der Welt breit eingesetzte Wurmmittel *Ivermectin*, das auch in den beschriebenen Bemühungen, antivira-

le Substanzen gegen SARS-CoV-2 in vitro zu finden, positive Effekte zeigte. Allerdings waren die antiviral wirksamen Konzentrationen höher als die bei der therapeutischen Anwendung als Wurmmittel gesehenen Plasmaspiegel [6, 8].

Dennoch gibt es für Ivermectin inzwischen klinische Daten aus kontrollierten Untersuchungen. Bei aller Kritik geben die Daten, ganz im Gegenteil zu Chloroquin, deutliche erste Hinweise auf eine Wirksamkeit bei Covid-19-Patienten, möglicherweise nicht nur über direkte antivirale, sondern auch über entzündungshemmende Effekte dieser Substanz [6, 8]. Schlussendlich hat vor wenigen Wochen das National Institute of Health (NIH) den Gebrauch von Ivermectin gegen Covid-19 freigegeben, allerdings ohne eine Empfehlung auszusprechen. Basis für diese ungewöhnliche Entscheidung war eine positive Metaanalyse vieler kontrollierter Studien [27].

Antivirale Eigenschaften von Psychopharmaka

Auf der Suche nach neuen antiviralen Wirkstoffen durch das bereits beschriebene „Repurposing“ bereits bekannter Arzneistoffe wurden auch viele Psychopharmaka im Rahmen des Hochdurchsatzscreenings untersucht [12, 15, 16]. Dabei ist man davon ausgegangen, möglichst schnell Substanzen mit breiter klinischer Erfahrung und bekannter Toxizität für eine weitere zugelassene Indikation oder für eine „Off-Label“-Anwendung zur Verfügung zu haben. Initial wurden hier antivirale In-vitro-Effekte verschiedener Antipsychotika und einiger Antidepressiva beschrieben, unter anderem auch gegen das SARS-CoV-Virus, das ähnlich dem SARS-CoV-2-Virus der aktuellen Pandemie ist. Diese Effekte wurden aber zunächst nicht weiterverfolgt, da die antiviral wirksamen Konzentrationen über den bekannten therapeutischen Plasmakonzentrationen dieser Substanzen lagen und eine Dosiserhöhung wegen der bekannten Nebenwirkungen nicht möglich erschien [65]. Erst durch den Druck, nach neuen Therapien gegen Covid-19 zu suchen, wurden diese Befunde wieder aufgegriffen.

Chlorpromazin und andere Antipsychotika

Antivirale Eigenschaften von Chlorpromazin und anderen Phenothiazin-Antipsychotika sind schon lange bekannt (siehe die Übersicht von Otreba et al. [51]). Als Wirkungsmechanismus, auch gegen SARS-CoV-2, wurde eine Hemmung der Clathrin-vermittelten Endozytose beschrieben [55, 68]. Über die Clathrin-vermittelte Endozytose werden Viren wie SARS-CoV-2 nach Einstülpung der Zellmembran und anschließender Abschnürung als Vesikel in die Zelle aufgenommen. Nach Aufnahme in Lysosomen und dort stattfindender Lyse wird dann letztlich die Virus-RNA ins Zytosol freigesetzt und die Replikation des Virus und seine Translation (Synthese der Virusproteine) initiiert (Abb. 1). Durch die beschriebene Hemmung der Endozytose des Virus wird letztlich die Virusreplikation unterbunden.

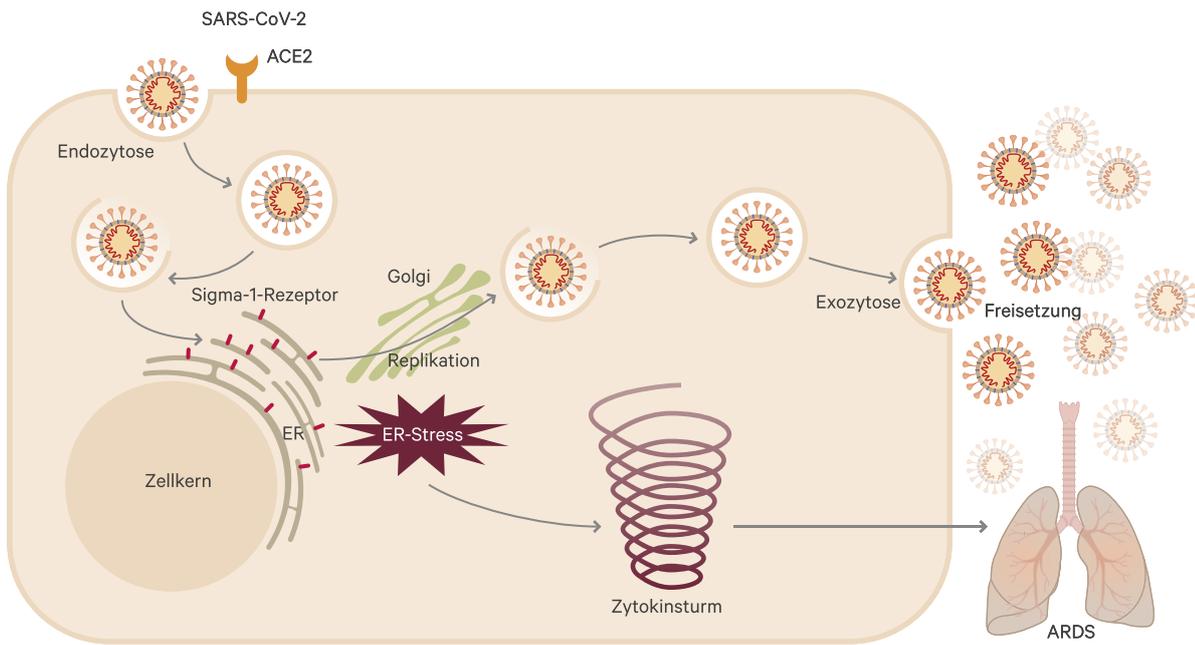


Abb. 1. SARS-CoV-2 besteht vereinfacht aus RNA und einer Proteinhülle. Nach Aufnahme in die Zelle und Spaltung der Proteinhülle wird die RNA abgelesen (Synthese der durch die RNA kodierten Hüllproteine) und außerdem durch die virale RNA-Polymerase vermehrt. Aus Hüllproteinen und RNA werden neue Viren gebildet und nach außen abgegeben. Im Rahmen dieses Prozesses kann es zu sogenanntem ER-Stress kommen, mit massiver Zytokin-Freisetzung und schweren Entzündungsreaktionen, z. B. in der Lunge. Aktivierung Sigma-1-Rezeptoren, die am endoplasmatischen Retikulum (ER) sitzen, kann diesen ER-Stress reduzieren (adaptiert von [26]). ARDS: Acute respiratory distress syndrome

Auf der Basis dieser Befunde wurde *Chlorpromazin* verschiedentlich als potenzieller Kandidat für ein Medikament gegen Covid-19 diskutiert [45, 68, 69]. Ausgangspunkt waren klinische Beobachtungen in einer französischen Klinik über eine relativ niedrige Covid-19-Infektionsrate bei stationären psychiatrischen Patienten, auch im Vergleich zum Pflegepersonal der jeweiligen Stationen [36, 54]. Aufgrund der vorhandenen In-vitro-Daten sowie der Tatsache, dass in dieser Stichprobe viele der Patienten mit Phenothiazin-Antipsychotika behandelt wurden, hat man einen protektiven Effekt der Antipsychotika des Chlorpromazin-Typs auf die Infektionsrate postuliert. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde eine klinische Studie konzipiert [58]. In dieser Studie wird Chlorpromazin bis zu 300 mg pro Tag für bis zu 21 Tage verordnet und der Verlauf der Covid-19-Erkrankung, gemessen über eine WHO-Skala zur klinischen Verbesserung, untersucht [54]. Eine weitere Studie untersucht bei 50 Covid-19-Patienten den Einfluss von Chlorpromazin (50 mg für 3 Tage, 100 mg für 11 Tage) zusätzlich zur Standardtherapie auf den Verlauf der Covid-19-Erkrankung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (50 Covid-19-Patienten, die eine Standardtherapie erhalten) [31]. Als wesentliches Problem, ob eine antiviral ausreichende Chlorpromazin-Dosis eingesetzt werden kann, werden die relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Chlorpromazin diskutiert [20], ein Einwand, der sicher relevant ist. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass in einer Auswertung einer Beobachtungsstudie an über 13 000 Covid-

19-Patienten die Einnahme von Chlorpromazin in niedriger Dosierung (70 mg/Tag über 2 Wochen) keinen signifikanten Effekt auf die Todesrate hatte, allerdings erhielten insgesamt nur 55 Patienten Chlorpromazin [30]. In der gleichen Beobachtungsstudie hatte die Gabe von *Haloperidol* in einer mittleren Dosis von 4,5 mg/Tag für acht Tage keinen Effekt auf den Verlauf einer Covid-19-Erkrankung [29].

Antidepressiva

Antidepressiva sind in verschiedenen Ansätzen als therapeutische Option bei Covid-19 untersucht worden. In allen Fällen geht man davon aus, dass nicht die antidepressiven Mechanismen für die antiviralen Effekte verantwortlich sind, sondern zusätzliche pharmakologische Eigenschaften, die nur bei einzelnen Antidepressiva vorhanden sind.

Der erste Befund geht von Berichten einer Erlanger Arbeitsgruppe aus [22], die zeigen konnten, dass die beiden Antidepressiva *Fluoxetin* und *Amitriptylin* das Enzym saure Sphingomyelinase hemmen und dadurch die Ceramidkonzentration in Nervenzellen reduzieren. Dieser Effekt war mit einer besseren Wirkung in einem Depressionsmodell an der Maus und einer verbesserten Neuroplastizität, die als gemeinsame Endstrecke aller antidepressiver Wirkungsmechanismen gilt, verbunden [43]. Da das Enzym auch in Mechanismen eingebunden ist, die für die Endozytose von Viren in die Zelle und ihre zelluläre Prozessierung relevant sind, überprüften Schloer et al. [64], ob eine Hemmung der sauren Sphingomyelinase durch Fluoxetin

zu antiviralen Effekten führt. In dieser Untersuchung hemmte Fluoxetin die Aufnahme und Replikation verschiedener Virus-typen einschließlich SARS-CoV-2. Die dafür benötigten Konzentrationen (ca. 1 µmol/l) lagen im Bereich der Plasmaspiegel von Fluoxetin bei antidepressiver oder anxiolytischer Therapie (150 bis 500 ng/ml) [5]. Eine weiterführende Untersuchung bestätigte diesen Befund für Fluoxetin an akut isolierten humanen Nasenepithelzellen und zeigte eine ähnliche Aktivität für verschiedene andere Antidepressiva, beispielsweise Amitriptylin, allerdings bei höheren Konzentrationen (ca. 10 µmol/l) [9]. In der gleichen niedrigen Konzentration wie in der Arbeit von Schloer et al. [64] (ca. 1 µmol/l) hemmte Fluoxetin die SARS-CoV-2-Replikation in zwei experimentellen Zelllinien und in Schnitten von menschlichem Lungengewebe [83]. Weitere, speziell auch klinische Daten zu diesem Konzept sind nicht verfügbar, sodass eine Bewertung des Befunds schwierig ist. Eine andere Strategie zum „Repurposing“ von Antidepressiva geht von der Beobachtung aus, dass es im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion zu einer starken Aktivierung des endoplasmatischen Retikulums (ER) durch den in die Zelle aufgenommenen Virus kommt, und dass dieser „ER-Stress“ nicht nur zur verstärkten Replikation des Virus führt, sondern auch zu einer massiven Neuroinflammation mit sehr starker Zytokin-Freisetzung (Abb. 1). Der damit ausgelöste „Zytokin-Sturm“ gilt als wesentlicher Mechanismus der schweren Lungenzündungen bei Covid-19-Patienten [26, 41]. Interessanterweise sind am ER lokalisierte *Sigma-1-Bindungsstellen* relevante Modulatoren des ER-Stresses. Substanzen mit agonistischen Effekten an Sigma-1-Rezeptoren können dadurch die Zytokin-Freisetzung reduzieren [26]. Sigma-1-Bindungsstellen sind schon lange bekannt und eine Bindung an Sigma-Bindungsstellen und damit nachgeschaltete Effekte auf neuronale Funktionen werden schon lange als zusätzlicher antidepressiver bzw. antipsychotischer Wirkungsmechanismus von vielen Antidepressiva und Antipsychotika diskutiert. Allerdings musste es meist offen bleiben, wie relevant die Sigma-Komponente tatsächlich im antidepressiven bzw. anxiolytischen Wirkungsspektrum dieser Substanzen ist, gegebenenfalls mit Ausnahme der atypischen Substanz Opi Pramol [44]. Mit verschiedenen Antidepressiva, welche über eine Sigma-1-agonistische Komponente verfügen, hat man aber klinisch eingeführte und im Hinblick auf Verträglichkeit gut belegte Arzneistoffe an der Hand. Vor diesem Hintergrund wurde *Fluvoxamin* als Substanz mit sehr hoher Sigma-Affinität [26, 34] weiter untersucht. In einer präklinischen Studie an Mäusen konnte gezeigt werden, dass Fluvoxamin zu einer deutlichen Reduktion der Zytokin-Freisetzung in einem Modell für septischen Schock führt [62]. Diese Arbeit und der Befund, dass Fluvoxamin in therapeutischer Dosierung (bis 200 mg) zu einer vollständigen Okkupation von Sigma-Bindungsstellen im menschlichen Gehirn führt [33], waren Grundlage für eine kürzlich publizierte Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Untersu-

chung über den Einfluss einer Behandlung mit Fluvoxamin auf den Verlauf der Covid-19-Erkrankung [38]. Eingeschlossen wurden Covid-19-Patienten mit leichter Symptomatik (u. a. keine Hospitalisierung, O₂-Sättigung über 92 %). Die Behandlung war Fluvoxamin 300 mg/Tag, die auch bei uns zugelassene antidepressive Maximaldosierung, für 15 Tage. Endpunkte waren Aspekte der klinischen Symptomatik wie Dyspnoe, Pneumonie und O₂-Sättigung <92 %. Als wesentliches Ergebnis wurde eine klinische Verschlechterung bei keinem der 80 Patienten in der Fluvoxamin-Gruppe gesehen, aber bei sechs der 72 Patienten in der Placebo-Gruppe, von denen einer hospitalisiert und künstlich beatmet werden musste. Der Unterschied war deutlich signifikant. Die Studie ist sicher nur vorläufig und wurde auch schon bei der Publikation, unter anderem wegen der hohen Selektion der Patienten, kritisiert. Ursprünglich waren über 1000 Patienten gesehen worden, von denen 180 in die beiden Studienarme randomisiert wurden. Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass die Studie aufgrund der kleinen Stichprobe und kurzen Follow-up-Phase limitiert ist und die Ergebnisse vielmehr als eine Hypothese denn als Beleg für eine Wirksamkeit zu interpretieren sind, und dass größere randomisierte Studien für eine Beurteilung der Effektivität notwendig sind.

Im gleichen Heft von JAMA sprechen die Herausgeber in einem Kommentar diese Probleme an und erklären ihre Beweggründe, die Arbeit trotz der Kritikpunkte zu publizieren [66]. Trotz der Schwachstellen lassen diese spannenden Daten von Lenze et al. [38] mit einem relativ gut verträglichen, zugelassenen Medikament jedoch hoffen. Sie sind aber trotz der Dringlichkeit zu vorläufig, um daraus therapeutische Empfehlungen abzuleiten. In diesem Zusammenhang sollten auch die möglichen Nebenwirkungen einer Psychopharmakotherapie wie auch mögliche Interaktionen der Psychopharmaka mit einer zusätzlich bestehenden Covid-19-Therapie bedacht werden [49].

In der bereits erwähnten Studie, in der man untersuchte, ob *Haloperidol* den Verlauf einer Covid-19-Erkrankung beeinflussen kann, war die Tatsache, dass Haloperidol auch Sigma-1-agonistische Effekte aufweist, eines der Argumente für die Durchführung der Studie [29]. Allerdings ist Haloperidol nur ein mittelstarker Ligand für den Sigma-1-Rezeptor, sodass bei der Dosierung für Haloperidol von knapp 5 mg/Tag nicht mit einer relevanten Okkupation dieser Rezeptoren zu rechnen ist. In der Diskussion einer möglichen Rolle von Sigma-1-Rezeptoren ist auch das Ergebnis einer Studie aus England spannend, dass von 688 Covid-19-Patienten in einer englischen Datenbank (UK Biobank) keiner der 23 Patienten verstarb, die homozygot für die T-Allele des Sigma-1-Rezeptors waren (TT), während 108 der restlichen Patienten (homozygot CC, heterozygot CT) verstarben (16 %) [37].

Tab. 1. Experimentelle und klinische Befunde zur Wirkung von Psychopharmaka bei Covid-19

Wirkstoff/-gruppe	Befunde	Studien
Antipsychotika		
	<i>Wirkungsmechanismus</i>	
Chlorpromazin	Reduktion der Virusreplikation durch Hemmung der Clathrin-vermittelten endozytotischen Virusaufnahme	45, 55, 68, 69
Haloperidol	Schwache agonistische Effekte am Sigma-1-Rezeptor	26
	<i>Klinische Daten</i>	
Chlorpromazin	Relativ niedrige Infektionsrate auch bei mit Chlorpromazin-behandelten psychiatrischen Patienten	54
	Kein Effekt von Chlorpromazin (70 mg/Tag für 2 Wochen) auf die Sterberate von Covid-19-Patienten in einer Beobachtungsstudie	30
Haloperidol	Kein Effekt von Haloperidol (4,5 mg/Tag für 8 Tage) auf die Sterberate von Covid-19-Patienten in einer Beobachtungsstudie	29
Antidepressiva		
	<i>Wirkungsmechanismus</i>	
Fluvoxamin	Antiinflammatorische Effekte über agonistische Eigenschaften am Sigma-1-Rezeptor -> Reduktion der Zytokin-Freisetzung	26, 33, 41, 62
Fluoxetin	Reduktion der Virusreplikation nach Hemmung der Virusaufnahme durch Hemmung der sauren Sphingomyelinase	9, 64, 83
Amitriptylin	Hemmung der Virusaufnahme in Zellmodellen in vitro	9, 64
Doxepin	Hemmung der Virusaufnahme in Zellmodellen in vitro	19
	<i>Klinische Daten</i>	
Fluvoxamin	Reduktion der Lungenfunktionsstörung von Covid-19-Patienten in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit Fluvoxamin (300 mg/Tag für 15 Tage)	38
Sonstige Substanzen		
	<i>Wirkungsmechanismus</i>	
Cannabidiol	Antiinflammatorische Effekte in einem Covid-19-relevanten Entzündungsmodell	2, 39, 52
Amantadin	Hemmung der Virusaufnahme in Zellmodellen in vitro	14

Die In-vitro-Experimente zu antiviralen Eigenschaften der Substanzen beziehen sich immer auf entsprechende Untersuchungen mit dem SARS-CoV-2-Virus.

Andere ZNS-Pharmaka

Das Konzept, weniger die Virus-Replikation als die teilweise fatal verlaufenden Lungenfunktionsstörungen und die massiven Zytokin-Freisetzungen durch SARS-CoV-2 als Angriffspunkt zu untersuchen, wurde auch in dem Vorschlag verfolgt, den Cannabis-Inhaltsstoff *Cannabidiol* (CBD) als mögliche therapeutische Intervention einzusetzen [17]. Antiinflammatorische Eigenschaften sind im Wirkungsspektrum von Cannabidiol schon lange bekannt [61]. Antidepressive Effekte von Cannabidiol wurden in einem Tiermodell ebenfalls über antiinflammatorische Eigenschaften vermittelt. In diesem Modell wurden die Depressions-ähnlichen Symptome durch eine experimentelle Neuroinflammation ausgelöst [18]. Ein Cannabidiol-reicher Cannabis-Extrakt zeigte in relativ niedrigen Konzentrationen entzündungshemmende Effekte an Lungenepithelzellen, einem Zellsystem, das typischerweise durch die massive Inflammation bei SARS-CoV-2-Infektion betroffen ist [2]. Da nach bisheriger Studienlage Cannabidiol gut verträglich ist, könnte es somit sowohl in der Akutphase der Erkrankung aufgrund antiinflammatorischer Effekte wie auch

im Verlauf bei depressiven, ängstlichen und gegebenenfalls auch psychotischen Symptomen als möglicher Therapieansatz interessant sein [50]. Die Daten aus präklinischen sowie klinischen Studien bezüglich Wirksamkeit, Interaktionspotenzial und Nebenwirkungsprofil von CBD bei der Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion sind jedoch aktuell noch unzureichend und sollten weiterverfolgt werden [39, 42, 52]. Aufgrund des doch vielfältigen Angebots an CBD-Präparaten mit zum Teil nicht kontrollierter bzw. nicht regulierter Qualität und „Reinheit“, bedarf es, wie bereits im Zusammenhang mit anderen Substanzen erwähnt, eines kritischen Umgangs mit der Datenlage [42, 80].

Erste vorläufige In-vitro-Daten über antivirale Eigenschaften gegen SARS-CoV-2 gibt es auch für H₁-Antihistaminika [19] und für Amantadin [14]. Allerdings fehlen bisher randomisiert klinische Studien zur Wirksamkeit von Amantadin auf Covid-19-Erkrankungen [14].

Alle referierten Daten sind vorläufig, aber deshalb nicht weniger interessant und sollten auf jeden Fall weiter verfolgt werden. Hierbei sollten jedoch auch die möglichen Neben-

wirkungen einer Psychopharmakotherapie wie auch mögliche Interaktionen der Psychopharmaka mit einer zusätzlich bestehenden Covid-19-Therapie bedacht werden [49].

Die experimentellen und klinischen Befunde zu Psychopharmaka bei Covid-19 sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Spielen komorbide psychiatrische Störungen eine Rolle?

Bisher war man bei allen beschriebenen Untersuchungen zu möglichen Effekten von Psychopharmaka bei Covid-19-Patienten von direkten pharmakodynamischen Effekten (z. B. antiviral oder antiinflammatorisch) ausgegangen, hatte aber eine Interaktion mit zusätzlich vorliegenden psychiatrischen Erkrankungen der Covid-19-Patienten eher nicht berücksichtigt. Etwas unterschiedlich ist hier die Arbeit von Hoertel et al. [28], in der sich die Antidepressiva- und die Kontrollgruppen nicht nur im Hinblick auf die Einnahme von Antidepressiva unterschieden, sondern auch im Hinblick auf das Vorhandensein einer affektiven Diagnose bzw. von affektiven Symptomen. Hoertel et al. [28] führten eine Auswertung der Akten von mehreren Tausend Covid-19-Patienten aus knapp 40 Kliniken des Großraums Paris durch. Sie berichten über eine Assoziation zwischen ungünstigem Verlauf mit den Endpunkten Intubation oder Tod und der Verordnung von Antidepressiva dahingehend, dass die Patienten mit Antidepressiva-Verordnung (n=345) einen günstigeren Verlauf hatten als die Patienten ohne Antidepressiva-Verordnung (n=6885). Diese Assoziation wurde aber nur gesehen, wenn für wichtige Risikofaktoren (z. B. war die Antidepressiva-Gruppe deutlich älter) bei der statistischen Auswertung korrigiert wurde. In den ursprünglichen Daten war ein ungünstiger Verlauf deutlich häufiger in der Antidepressiva-Gruppe als in der Kontrollgruppe. In der großen Kontrollgruppe waren psychiatrische Diagnosen oder Symptome fast nicht vorhanden oder zumindest nicht dokumentiert, in der Antidepressiva-Gruppe war dies fast immer der Fall, was die Vermutung zulässt, dass eine psychiatrische Symptomatik offensichtlich zu der Antidepressiva-Verordnung geführt hat. Weiterhin zeigten Hoertel et al. [28], dass der protektive Effekt hinsichtlich einer Verschlechterung der Symptomatik für praktisch alle Antidepressiva-Klassen gesehen wurde. Dies lässt vermuten, dass der Effekt eher auf die eigentlichen antidepressiven Eigenschaften zurückgeht als auf Zusatzeffekte einzelner Substanzen wie die Sigma-Affinität von Fluvoxamin. Dies war beispielsweise in der Stichprobe nur mit einem Patienten vertreten [28].

Der Hinweis, dass die antidepressive Wirkung per se relevant ist, wirft jetzt die Frage auf, wieweit die Befunde mit der psychiatrischen Komorbidität im Zusammenhang stehen.

Mittlerweile gibt es viele Berichte, die einen negativen Effekt der Corona-Pandemie, unter anderem auch durch die Lockdown-Maßnahmen, auf die psychische Gesundheit postulieren. Andere Daten weisen drauf hin, dass beispielsweise

Lockdown-Maßnahmen im Rahmen der Corona-Pandemie vielmehr auf bereits vulnerable Gruppen einen negativen Effekt aufweisen [1]. Zu Beginn der Pandemie wurde davon ausgegangen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion bei den meisten Patienten zu keiner psychiatrischen Erkrankung führt, wenn der Verlauf der Erkrankung dem Verlauf früherer Infektionsausbrüche mit SARS-CoV oder MERS-CoV folgt. Allerdings kann es insbesondere in der Akutphase der Erkrankung zu einem Delir kommen. Auch sollte im weiteren Verlauf auf mögliche Symptome einer Depression, Angststörung oder auch posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) geachtet werden [59].

Taquet et al. [73] zeigten in einer ersten Studie, dass Patienten mit einer Covid-19-Erkrankung ein erhöhtes Risiko für eine psychische Beeinträchtigung (v. a. Angst und Depression) insbesondere zu Beginn der Rekonvaleszenz (14 bis 90 Tage nach Diagnose) haben. In einer weiteren retrospektiven Studie von Taquet et al. konnte gezeigt werden, dass in den sechs Monaten nach einer Covid-19-Erkrankung das Risiko, an einer neurologischen bzw. psychiatrischen Störung zu erkranken, erhöht ist. Insbesondere bei Patienten, die stationär behandelt werden mussten, und vor allem bei Patienten, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten, war das Risiko erhöht, wobei auch Patienten ohne die oben genannten Behandlungsmaßnahmen ein erhöhtes Risiko aufwiesen [72]. Entsprechend der vorherigen Studie [73] zeigte sich nach einer Covid-19-Erkrankung ein erhöhtes Risiko einer Angst- oder affektiven Erkrankung, wenn auch das Risiko im 6-Monats-Zeitraum abnahm [72].

Im Zusammenhang mit der Covid-19-Pandemie auftretende Erstmanifestationen neuropsychiatrischer Erkrankungen sind mehrfach beschrieben worden, neben vielen neurologischen Symptomen auch viele psychiatrische Störungen mit, wie bereits erwähnt, affektiven und ängstlichen, aber auch psychotischen Symptomen [7, 46, 53, 71, 77].

Unter anderem berichten Varatharaj et al. [77] in ihrer Studie über 153 an Covid-19 erkrankte Patienten mit neurologisch und neuropsychiatrischen Komplikationen. Bei 39 dieser Patienten wurde eine Veränderung des „mentalen Status“ beschrieben, bei 21 Patienten wurde eine erstmalige Manifestation einer psychiatrischen Erkrankung (u. a. erstmalige Psychose, Erkrankung mit demenziellen Symptomen, affektive Störung) diagnostiziert [77]. Kritisch diskutiert in Zusammenhang mit diesen Daten wurde allerdings die gegebenenfalls vorschnelle Vergabe einer schweren erstmaligen psychiatrischen Diagnose bei vorübergehenden Symptomen [78] oder auch die fehlende Zuordnung einzelner Symptome zu dem Krankheitsbild des Delirs, einer häufigen Komplikation schwerer akuter Erkrankungen [48].

In mehreren Kasuistiken wurde seit Beginn der Corona-Pandemie über Erstmanifestationen psychotischer Erkrankungen im Zusammenhang mit Covid-19-Erkrankungen berichtet

[10, 13, 23]. Auch in der Studie von Taquet et al. zeigte sich nach einer Covid-19-Erkrankung ein erhöhtes Risiko, an einer psychotischen Störung zu erkranken [72]. Diagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu einem Delir sollten bei Betrachtung dieser Daten jedoch kritisch bedacht werden [60]. Auch die Möglichkeit einer Exazerbation einer vorbekannten Psychose, die den Behandlern nicht bekannt war, könnte eine Rolle spielen. Darauf würde auch das Alter der Patienten passen, was mit im Mittel 53 Jahren über dem üblichen Erstmanifestationsalter für psychotische Störungen im frühen Erwachsenenalter lag. [60].

Unklar ist jedoch, inwieweit eine Erstmanifestation mit der Viruserkrankung selbst, Pandemie-assoziiertem Stress oder auch Nebenwirkungen einer Covid-19-Therapie (Corticosteroid-Therapie oder der Einnahme von Hydroxychloroquin) assoziiert ist. Auch ein möglicherweise erhöhtes Risiko für psychiatrische Patienten, an SARS-CoV-2 zu erkranken, wurde diskutiert [82]. Nemani et al. [47] berichteten zusätzlich von einer erhöhten Sterblichkeit bei an Covid-19 erkrankten Patienten, bei denen zusätzlich eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis besteht. Dieser Effekt wurde bei Patienten mit affektiven oder Angststörungen nicht gesehen. Mazza et al. [40] beobachteten in einer Studie mit 226 Covid-19-Patienten anhaltende depressive Symptome drei Monate nach der Krankenhausentlassung, während andere Symptome wie Schlafstörungen oder Ängste im Verlauf abnahmen. 20 Patienten (8,9%) erfüllten beim Follow-up nach drei Monaten die Kriterien einer depressiven Episode. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine „prolonged systemic inflammation“ durch Covid-19 entsteht, welche zu persistierenden depressiven Symptomen sowie neurokognitiven Einschränkungen führt.

Als mögliche Ursache für die häufigen psychiatrischen Symptome bei Covid-19-Patienten wurde die durch den Virus ausgelöste Aktivierung von Immunmechanismen hin bis zur massiven Zytokin-Freisetzung (Zytokin-Sturm) diskutiert, möglicherweise auch als Intensivierung einer vorbestehenden Neuroinflammation [24, 25, 67, 70]. Es ist schon lange bekannt, dass Entzündungsmechanismen und besonders das Zytokin-System sowohl aktivierend als auch hemmend an der Pathogenese affektiver Erkrankungen im ZNS beteiligt sein können und sich gegenseitig beeinflussen [21, 56, 75], mit einer zunehmenden Bedeutung von Entzündungsmechanismen mit zunehmendem Alter [70]. Antidepressiva, die gleichzeitig antiinflammatorische Wirkung zeigen, könnten daher spekulativ bei behandlungsbedürftigen affektiven Störungen von Covid-19-Patienten einen Vorteil bieten. Weiterhin haben die gleichen Neurotransmittersysteme, die für affektive Erkrankungen und für die Wirkung von Antidepressiva vermutet werden, beispielsweise Serotonin und Noradrenalin, aber auch eine modulatorische Funktion auf das zentrale Immunsystem. Inwieweit diese Transmittersysteme bei Covid-19 gestört sind,

ist nicht bekannt [57]. Auch die Befunde von Hoertel et al. [28] könnten mit dieser bidirektionalen Interaktion im Zusammenhang stehen, da viele Antidepressiva zwar keine direkten antiviralen oder entzündungshemmenden Effekte aufweisen, aber indirekt über die Beeinflussung serotonerger und noradrenerger Mechanismen antiinflammatorische Effekte zeigen können [11, 74].

Fazit

Die große Hoffnung in der Behandlung von Covid-19 liegt zweifelsfrei in den gerade anlaufenden Impfungen. Aktuell bestehen allerdings immer wieder Unsicherheiten inwieweit die verschiedenen Impfstoffe gegen die auftretenden Virusmutationen wirksam sind und inwieweit die Impfung allen Patienten einen ausreichenden Schutz bringt. Wenn man darüber hinaus davon ausgeht, dass aus verschiedensten Gründen nicht alle Patienten geimpft werden können oder geimpft werden wollen bzw. eine Impfung zeitnahe möglich ist, wird sehr deutlich klar, dass wir auch dringend Medikamente benötigen, die nicht gegen das Virus direkt, sondern gegen die durch das Virus ausgelöste pathologische Veränderungen gerichtet sind, um Covid-19-Erkrankungen erfolgreich zu therapieren. Hier hat man viele bereits für andere Indikationen zugelassene Medikamente untersucht, da sie bei belegter Effektivität gegen Covid-19 relativ unproblematisch und schnell auch in dieser Indikation eingesetzt werden könnten. In diesem Sinn wurden in der letzten Zeit verschiedene zugelassene Psychopharmaka auf antivirale In-vitro-Effekte gegen SARS-CoV-2 untersucht. Für Chlorpromazin, Fluoxetin und Fluvoxamin waren die Effekte so interessant, dass klinische Untersuchungen zurzeit durchgeführt werden. Für Fluvoxamin ist eine Untersuchung an Covid-19-Patienten mit Placebo-überlegenen Effekten abgeschlossen.

Interessenkonflikterklärung

JKM: keine Interessenkonflikte

WEM: keine Interessenkonflikte

Literatur

1. Ahrens KF, Neumann RJ, Kollmann B, et al. Differential impact of COVID-related lockdown on mental health in Germany. *World Psychiatry* 2021;20:140–1.
2. Anil SM, Shalev N, Vinayaka AC, et al. Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. *Sci Rep* 2021;11:1462.
3. Balzulat A, Schmidtko A. Drug-Repurposing – Neue Indikationen für etablierte Wirkstoffe. *Arzneimitteltherapie* 2020;38:504–8.
4. Bansal P, Goyal A, Cusick A 4th, et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med* 2021;53:117–34.
5. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 12. Auflage. Heidelberg: Springer, 2019.
6. Blasius H. Ivermectin: ein Update. *Dtsch Apo Ztg* 2021;161:276–9.
7. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, et al. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol* 2021;21:100196.
8. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787.

9. Carpintero A, Edwards MJ, Hoffmann M, et al. Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Rep Med* 2020;1:100142.
10. Chandra PS, Shiva L, Nagendrappa S, Ganjekar S, et al. COVID-19 related psychosis as an interface of fears, socio-cultural issues and vulnerability – case report of two women from India. *Psychiatry Res* 2020;290:113136.
11. Choi W, Stewart R, Kang HJ, et al. Interactive effects of systemic inflammation and life stressors on treatment response of depressive disorders [published online ahead of print, 2021 Feb 4]. *Brain Behav Immun* 2021;S0889-1591(21)00033-7.
12. Cong Y, Hart BJ, Gross R, et al. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells. *PLoS One* 2018;13:e0194868.
13. D'Agostino A, D'Angelo S, Giordano B, et al. Brief psychotic disorder during the national lockdown in Italy: an emerging clinical phenomenon of the COVID-19 pandemic. *Schizophr Bull* 2021;47:15-22.
14. Danysz W, Dekundy A, Scheschnoka A, Riederer P. Amantadine: reappraisal of the timeless diamond-target updates and novel therapeutic potentials. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128:127-69.
15. Dyllal J, Coleman CM, Hart BJ, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4885-93.
16. Dyllal J, Gross R, Kindrachuk J, et al. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: current therapeutic options and potential targets for novel therapies. *Drugs* 2017;77:1935-66.
17. Esposito G, Pesce M, Seguella L, et al. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br J Pharmacol* 2020;177:4967-70.
18. Florensa-Zanuy E, Garro-Martínez E, Adell A, et al. Cannabidiol antidepressant-like effect in the lipopolysaccharide model in mice: Modulation of inflammatory pathways. *Biochem Pharmacol* 2021;185:114433.
19. Ge S, Wang X, Hou Y, Lv Y, et al. Repositioning of histamine H1 receptor antagonist: Doxepin inhibits viropexis of SARS-CoV-2 spike pseudovirus by blocking ACE2. *Eur J Pharmacol* 2021;896:173897.
20. Girgis RR, Lieberman JA. Anti-viral properties of antipsychotic medications in the time of COVID-19. *Psychiatry Res* 2021;295:113626.
21. Grolli RE, Mingoti MED, Bertollo AG, et al. Impact of COVID-19 in the mental health in elderly: psychological and biological updates. *Mol Neurobiol* 2021;58:1905-16.
22. Gulbins E, Palmada M, Reichel M, et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nat Med* 2013;19:934-8.
23. Haddad PM, Al Abdulla M, Latoo J, Iqbal Y. Brief psychotic disorder associated with quarantine and mild COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020;13:e240088.
24. Hamed MGM, Hagag RS. The possible immunoregulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients. *Med Hypotheses* 2020;144:110140.
25. Hao F, Tan W, Jiang L, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun* 2020;87:100-6.
26. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271:249-58.
27. Hill A, Ahmed A, Ahmed S, Asma A, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. 2021; doi: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1.
28. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, et al. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01021-4>.
29. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, et al. Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* 2021;16:e0247122.
30. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, et al. Observational study of chlorpromazine in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Drug Investig* 2021;41:221-33.
31. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04354805?term=chlorpromazine&cond=covid19&draw=2&rank=2> (Zugriff am 21.03.2021).
32. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020> (Zugriff am 21.03.2021).
33. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, et al. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [¹¹C]SA4503. *Biol Psychiatry* 2007;62:878-83.
34. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 2014;727:167-73.
35. Jansen van Vuren E, Steyn SF, Brink CB, Möller M, et al. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother* 2021;135:111200.
36. Javelot H, Petriguet J, Addiego F, et al. Towards a pharmacological hypothesis of the prophylaxis of SARS-CoV-2 by psychoactive substances. *Med Hypotheses* 2020;144:110025.
37. Lehrer S, Rheinstein PH. Homozygosity for rs17775810 minor allele associated with reduced mortality of COVID-19 in the UK biobank cohort. *In Vivo* 2021;35:965-8.
38. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2292-300.
39. Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, challenges and pitfalls of using cannabidiol as an adjuvant drug in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021;22:1986.
40. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun* 2021;94:138-47.
41. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
42. Müller JK, Rohleder C. Cannabis in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2020;27:128-40.
43. Müller WE, Laux, G. Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie Teil 1: Allgemeine Psychopharmakotherapie, allgemeine Pharmakologie, Antidepressiva-Pharmakologie. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:276-81.
44. Müller WE, Siebert B, Holoubek G, Gentsch C. Neuropharmacology of the anxiolytic drug opipramol, a sigma site ligand. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 3):S189-97.
45. Muric NN, Arsenijevic NN, Borovcanin MM. Chlorpromazine as a potential antipsychotic choice in COVID-19 treatment. *Front Psychiatry* 2020;11:612347.
46. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020;88:71-4.
47. Nemani K, Li C, Olfson M, et al. Association of psychiatric disorders with mortality among patients with COVID-19. *JAMA Psychiatry* 2021;78:380-6.
48. Oldham MA, Slooter AJC, Cunningham C, et al. Characterising neuropsychiatric disorders in patients with COVID-19. *Lancet Psychiatry* 2020;7:932-3.
49. Ostuzzi G, Papola D, Gastaldon C, et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2020;18:466-81.
50. O'Sullivan SE, Stevenson CW, Lavolette SR. Could cannabidiol be a treatment for coronavirus disease-19-related anxiety disorders? *Cannabis Cannabinoid Res* 2021;6:7-18.
51. Otręba M, Kośmider L, Rzepecka-Stojko A. Antiviral activity of chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and thioridazine towards RNA-viruses. A review. *Eur J Pharmacol* 2020;887:173553.
52. Paland N, Pechkovsky A, Aswad M, et al. The immunopathology of COVID-19 and the cannabis paradigm. *Front Immunol* 2021;12:631233.
53. Parra A, Juanes A, Losada CP, et al. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res* 2020;291:113254.
54. Plaze M, Attali D, Petit AC, et al. Repurposing chlorpromazine to treat COVID-19: the reCoVery study. *Encephale* 2020;46:169-72.
55. Plaze M, Attali D, Prot M, et al. Inhibition of the replication of SARS-CoV-2 in human cells by the FDA-approved drug chlorpromazine. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57:106274.
56. Rhie SJ, Jung EY, Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J Exerc Rehabil* 2020;16:2-9.
57. Riederer P, Ter Meulen V. Coronaviruses: a challenge of today and a call for extended human postmortem brain analyses. *J Neural Transm (Vienna)* 2020;127:1217-28.
58. Ripper K. Kaum Covid-19 Fälle in der Psychiatrie: Hilft ein altes Neuroleptikum? *Euronews* 7.5.2020.
59. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:611-27.
60. Rogers JP, David AS. A longer look at COVID-19 and neuropsychiatric outcomes. *Lancet Psychiatry* 2021;8:351-2.
61. Rohleder C, Müller JK. Pharmakologie von Cannabis und Cannabinoiden. *Psychopharmakotherapie* 2020;27:105-13.
62. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med* 2019;11:eaau5266. [Erratum in *Sci Transl Med* 2019;11:eaax3130].

63. Schilling WH, White NJ. Does hydroxychloroquine still have any role in the COVID-19 pandemic? *Expert Opin Pharmacother* 2021;1–10; doi: 10.1080/14656566.2021.1898589.
64. Schloer S, Brunotte L, Goretzko J, et al. Targeting the endolysosomal host-SARS-CoV-2 interface by clinically licensed functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA) including the antidepressant fluoxetine. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:2245–55.
65. Schmauß M, Baumgärtner J, Müller WE. Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie Teil 9: Antipsychotika. *Psychopharmakotherapie* 2019; 26:282–98.
66. Seymour CW, Bauchner H, Golub RM. COVID-19 infection-preventing clinical deterioration. *JAMA* 2020;324:2300.
67. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 – the story so far. *Nat Rev Neurol* 2021;17:65–6.
68. Stip E, Rizvi TA, Mustafa F, et al. The large action of chlorpromazine: translational and transdisciplinary considerations in the face of COVID-19. *Front Pharmacol* 2020;11:577678.
69. Stip E. Psychiatry and COVID-19: the role of chlorpromazine. *Can J Psychiatry* 2020;65:739–40.
70. Straka K, Tran ML, Millwood S, Swanson J, et al. Aging as a context for the role of inflammation in depressive symptoms. *Front Psychiatry* 2021;11:605347.
71. Szcześniak D, Gładka A, Misiak B, Cyran A, et al. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;104:110046.
72. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 23 6379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416–27.
73. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA [published correction appears in *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan;8(1):e1]. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130–40.
74. Tomaz VS, Chaves Filho AJM, Cordeiro RC, et al. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *J Affect Disord* 2020;268:188–200.
75. Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review. *Eur J Neurosci* 2021;53:151–71.
76. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun* 2020;87:34–9.
77. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study [published correction appears in *Lancet Psychiatry* 2020 Jul 14]. *Lancet Psychiatry* 2020;7:875–82.
78. Wade D, Howell D, Beadman M, Quigley A, et al; PINC-UK. Characterising neuropsychiatric disorders in patients with COVID-19. *Lancet Psychiatry* 2020;7:933–4.
79. Weston S, Coleman CM, Haupt R, et al. Broad anti-coronavirus activity of food and drug administration-approved drugs against SARS-CoV-2 in vitro and SARS-CoV in vivo. *J Virol* 2020;94:e01218–20.
80. Wurglics M, Ude C. Cannabis und Cannabinoide als legale Arzneimittel. *Psychopharmakotherapie* 2020;27:98–104.
81. Xiao X, Wang C, Chang D, et al. Identification of potent and safe antiviral therapeutic candidates against SARS-CoV-2. *Front Immunol* 2020;11:586572.
82. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:e21.
83. Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H, et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine inhibits SARS-CoV-2 in human lung tissue. *Sci Rep* 2021;11:5890.



ZNS aktuell

Jetzt kostenlos anmelden und keine Ausgabe der Psychopharmakotherapie mehr verpassen!

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Die Psychopharmakotherapie liefert kompetente und praxisorientierte Informationen zum Einsatz von Psychopharmaka für Psychiater, Neurologen, Internisten, Allgemeinmediziner und alle Ärzte, die an Psychopharmaka interessiert sind.



Melden Sie sich kostenlos an unter www.ppt-online.de



Melden Sie sich an und Sie erhalten jede Ausgabe der Psychopharmakotherapie per E-Mail als PDF-Download nach Erscheinen des Heftes.