

COVID-19 – Präexpositionsprophylaxe?

3.4.2020

Der Ernst der Lage

Wie westliche Politiker und Wissenschaftler in den letzten Tagen und Wochen zugaben, ist die Coronavirus-Infektion und Epidemie zunächst unterschätzt worden, z.B. in den Vergleichen mit Grippe-Epidemien. Es scheint sich inzwischen etabliert zu haben, dass ca. 80 % der Infizierten einen symptomlosen/-armen, milden oder moderaten Verlauf erleben, etwa 15 % einen schweren Verlauf und 5 % einen kritischen Verlauf, wobei sie intensivmedizinisch betreut werden und meistens auch intubiert und beatmet werden müssen. Von denjenigen, die invasiv beatmet werden müssen, sterben einer Studie aus Seattle zufolge etwa die Hälfte.

Diese Größenordnungen sind auch auf Deutschland übertragbar. Im Situationsbericht vom 23.3. berichtete das RKI erstmals vom Anteil der hospitalisierten Patienten (9 %). Dieser stieg stetig bis zum Situationsbericht vom 3.4. auf 14 %, und der Verlauf dieser Werte lässt einen weiteren Anstieg der Quote erwarten – eine „Sättigung“ dieser Quote scheint noch nicht erreicht zu sein.

Da sich eine drastische Verschlechterung des Zustands mit starker Atemnot usw. bei vielen Erkrankten erst etwa eine Woche nach Symptombeginn einstellt, ist mit einer weiteren Zunahme von Hospitalisierungen zu rechnen, je mehr Erkrankte in ihre zweite Krankheitswoche eintreten. Die internationalen Einschätzungen zum Krankheitsverlauf (80 % milde bis moderat, 20 % schwer oder kritisch) werden sich daher in Kürze auch in Deutschland bestätigen. Dies gilt auch für die Todesfälle. Im Situationsbericht vom 3.4. berichtete das RKI aufgrund der Erfassung von 1052 Kliniken mit insgesamt 22.196 Intensivbetten, dass bis zu diesem Stichtag 1200 Behandlungen auf Intensivstation abgeschlossen waren, von denen 33 % mit dem Tod endeten (am 30.3. lag diese Quote noch bei 25 %). Insgesamt befanden sich 2424 Patienten in diesen 1052 Kliniken in intensivmedizinischer Behandlung; 83 % von ihnen wurden beatmet.

Da man von insgesamt ca. 28000 Intensivbetten in Deutschland ausgeht, lässt sich hochrechnen, dass diese Stichprobe nur knapp 80 % des Geschehens abbildet. Es ist daher von ca. 3100 CoVid-19-Patienten auf Intensivstation mit Stichtag 3.4. auszugehen. Am 30.3. wären es nach derselben Methode hochgerechnet erst ca. 2400 Intensivpatienten gewesen, und die Beatmungsquote lag damals erst bei 78 %.

Berücksichtigt man, dass die Anzahl der täglichen Todesfälle an Corona inzwischen bei über 150 liegt und dass Corona-Patienten auf Intensivstation oft langfristig, zum Teil über mehrere Wochen hinweg, beatmet werden müssen (sofern sie zuvor nicht versterben), sprechen die Zahlen auch in Deutschland für eine hohe Sterbequote unter Corona-Intensivpatienten, wenn man die hochgerechneten Fallzahlen der Intensivpatienten, Beatmungsdauer und Todeszahlen zueinander ins Verhältnis setzt.

Der starke Altersgradient der Sterblichkeit, wie er zunächst aus China berichtet wurde, bestätigte sich auch in Südkorea und Italien, und trotz der großen Unterschiede in der Sterbequote bezogen auf die Gesamtzahl der als erkrankt oder infiziert Diagnostizierten zwischen diesen Ländern bestehen keine gravierenden Unterschiede in dem Altersgradienten und der Sterbequote in den einzelnen Altersgruppen, also der altersgruppenspezifischen Sterberate, wie ein tabellarischer Vergleich auf Wikipedia, „COVID-19“, (Abfrage 2.4.2020) zeigt.

Vor allem Diabetes und Bluthochdruck zeichnen sich als besondere Risiken für schwere Verläufe mit Zytokin-Stürmen und Todesfällen ab. Fatalerweise führt die Pandemie nun ihrerseits dazu, dass diese Risikofaktoren in Häufigkeit und Schwere zunehmen: es ist naheliegend, dass Blutdruck-Patienten in der Stress-Situation, die die Pandemie für die Bevölkerung im Allgemeinen und die Blutdruck-Patienten im Besonderen mit sich bringt, eine Verschlimmerung ihrer Blutdrucksituation erfahren, und andere Personen mit grenzwertigen Blutdruckwerten nun in manifesten Blutdruck progredieren. Und für Diabetiker konnte in einer chinesischen Studie bereits gezeigt werden, dass sich die entsprechenden Blutparameter unter dem Stress und der Belastung durch die Corona-Epidemie verschlechterten (Ref. 15).

Corona schafft sich also seine Opfer selbst: der Stress und die Angst, die die Pandemie auslösen, führen dazu, dass Personen, die ohnehin schon ein erhöhtes Risiko oder eine latente Risikoanlage (wie grenzwertige Blutdruckwerte oder Prä-Diabetes/metabolisches Syndrom) haben, in eine höhere Risikokategorie rutschen.

Es ist inzwischen also klar, dass es bei Corona nicht nur um ein paar Tage mit Fieber und Husten und zwei Wochen Quarantäne geht. 20 % der Betroffenen haben „mehr“ auszuhalten, und je nach Altersgruppe und Vorerkrankungen kann diese Quote um ein Vielfaches höher ausfallen. Der Corona-Tod ist ein qualvoller Tod, der sich über viele Tage hinziehen kann, mit Multiorganversagen, Zytokin-Stürmen, Zersetzung von Milz und Lymphknoten, Glasgefühl in der Lunge, Herz-, Lungen- und Leberschäden und vielem anderem. Die Verstorbenen können nicht mehr darüber berichten, was sie durchgemacht haben. Es muss die extreme Hölle sein (sofern sie nicht unter permanenter Vollnarkose stehen). Anders als bei manchen Grippetoten, die schnell eine fulminante Myocarditis entwickeln und dann einen plötzlichen Herztod ohne großes vorausgehendes Leiden erfahren. Corona und Grippe sind eben doch nicht vergleichbar, entgegen aller beruhigenden Beteuerungen noch vor wenigen Wochen.

Der Weg in die Herdenimmunität – „Bürgerkrieg“ oder „Juristenkrieg“?

Alle politischen Modelle, früher oder später das Corona-Problem mit einem schnelleren oder langsameren Weg in die Herdenimmunität lösen zu wollen, sind angesichts der Leiden dieser 20 % mit schwerem oder kritischem Verlauf inakzeptabel. Ginge es um zwei Wochen Arbeitsunfähigkeit und Quarantäne mit Fieber und trockenem Husten, vergleichbar einem grippalen Infekt – okay, dann könnte man dem Volk das zumuten.

Aber die Ernstheit und Schwere der Corona-Krankheit – nicht nur in wenigen seltenen Ausnahmefällen, sondern eben in rund 20 % der Fälle – lässt ein solches Szenario nicht zu. Darunter 5 % mit Intensivstation, meist mit maschineller Beatmung und dennoch hoher

Letalität. Von den Folgeschäden bei den Überlebenden (darunter Lungenfibrosen – später womöglich daraus entwickelnd Lungenkrebs oder Lungentransplantation – vgl. Ref. 24) gar nicht zu reden. Das kann und darf keine Regierung dem Volk zumuten.

Herdenimmunität ist unter diesen Umständen keine Option (mehr). Das konnte man erwägen, solange man die Corona-Krankheit noch meinte, mit einem grippalen Effekt gleichsetzen zu können. Das bedeutet aber auch, dass es nicht akzeptabel ist, den „Deckel der Kontaktrestriktionen“ immer gerade so weit zu „lüften“, dass die damit verbundenen Neuinfektionen die Kapazität der Intensivbetten und Beatmungsplätze „gerade eben“ nicht überschreiten. Die Vorstellung, die Anzahl der „zumutbaren“ Neuinfektionen an der Verfügbarkeit der Beatmungsplätze festzumachen, dürfte angesichts der Schwere und Prognose der Krankheit nicht zumutbar sein.

Dennoch denkt man in diese Richtung: wie am 3.4. in der „Berliner Zeitung“ zu lesen war, schätzen Experten, „dass das Gesundheitssystem etwa 600.000 neu Infizierte pro Woche“ verkraften könne. Dann würde nach zwei Jahren erreicht, dass 70 % der Bevölkerung immun wären. Man bedenke: man will 90.000 Neuinfizierte pro Tag hinnehmen! Davon ca. 18000 mit schwerem oder kritischem Krankheitsverlauf, 4500 werden intensivpflichtig, um die 2000 sterben. Täglich. Das hält man für zumutbar.

Wenn die Regierung tatsächlich meinen sollte, diese Risiken und dieses Leiden dem Volk zumuten zu können, dann brauchen die Überlebenden – wenn sie dann am Tag X endlich durch eine wirksame Impfung geschützt sind – nicht mehr über all die Tausende von Sicherheitsvorschriften, die es bisher gab, zu sprechen und diese kleinkariert einzuhalten, einzufordern, umzusetzen, weiterzuentwickeln, zu verschärfen, zu kontrollieren und die Verstöße dagegen zu sanktionieren: vom Sicherheitsgurt und TÜV fürs Auto bis zu Feinstaubwerten, Dieselfahrverboten, Arbeitsschutz, Betriebsmedizin und „Baumkontrolle“. Das alles wird zur Absurdität und Lächerlichkeit, wenn man in Zeiten der Corona-Pandemie „kontrolliert“ und „dosiert“ die Bevölkerung (bzw. die insoweit durch Alter und Vorerkrankungen prädisponierte Bevölkerung) durch die Intensivbetten und Beatmungsplätze durchschleusen will.

Man muss sich also von der Idee der kontrollierten Herdenimmunität abwenden und die Bevölkerung, jedenfalls diejenigen mit höherem Risiko, solange schützen, bis entweder eine Impfung verfügbar ist oder zumindest eine rechtzeitige Behandlung (ab Symptombeginn), die dafür sorgt, dass schwere Verläufe von vornherein vermieden werden.

Damit sind aber Probleme vorprogrammiert für den Zeitpunkt, wenn dank zurückgehender Zahlen von Neuinfektionen das Leben wieder „hochgefahren“ wird, egal, ob das noch im April oder erst im Mai geschieht. Wir haben dann fünf Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlichen Interessenlagen, die vehement aufeinander prallen:

- Immune, die Corona durchgemacht haben (bemerkt oder unbemerkt), ggf. durch Antikörper-Testung verifiziert, und realistischerweise zumindest für einen begrenzten Zeitraum (z.B. bis zur Impfung) kein ernsthaftes Risiko für eine CoVid-Neuerkrankung, jedenfalls eine schwere Erkrankung, mehr fürchten müssen. Und falls es doch zur Reinfektion kommt (was man nicht sicher weiß, ob das möglich ist), dürfte es sich um milde

oder unbemerkte Verläufe handeln. Diese Aussage muss nicht für viele Jahre gelten, dürfte aber mit hoher Wahrscheinlichkeit für den Zeitraum zutreffen, bis eine Impfung verfügbar ist. Einzelne Ausnahmen wird es geben, z.B. wenn jemand aus bestimmten Gründen stark immunsupprimiert wird. Der könnte auch schon nach kurzer Zeit erneut wieder schwer an Corona erkranken.

- Nicht-immune „Low-Risk-People“: junge oder mittelalte Personen ohne Risikofaktoren. Sie werden das Risiko einer Infektion, die bei ihnen ja mit hoher Wahrscheinlichkeit mild oder moderat verläuft, hinnehmen und nicht bereit sein, sich langfristig in ihrer Lebensqualität und Freiheit einschränken zu lassen. Sie seien hier als „unbesorgte Low-Risk-People“ bezeichnet. Sie werden ein solches „lockeres“ Verhalten aber auch von anderen einfordern ... das wird Konflikte geben!

- Besorgte Low-Risk-People: Personen derselben Gruppe wie vorstehend genannt, die sich aber von den dramatischen (Einzel-?)Fällen unter jüngeren und gesunden Leuten haben beeindruckt lassen, wie z.B. der 16-jährigen Französin oder dem deutschen 42-jährigen Gastprofessor auf Kreta. Sie sind daher – durchaus nicht völlig unberechtigt – besorgt, wollen im Gegensatz zur vorstehend genannten Gruppe eine Infektion unter allen Umständen vermeiden, und sind daher auch bereit, sich weiterhin in ihrer Lebensqualität und Freiheit einzuschränken. Dies wird ihnen aber nicht gestattet werden, da das soziale und berufliche Leben ja wieder „funktionieren“ muss. Auch sie müssen also wieder „funktionieren“. Sie werden daher verpflichtet, sich einem Risiko zu exponieren, das sie nicht bereit sind zu tragen. Hier sind massive Konflikte (z.B. Loyalität mit Anforderungen der Arbeitgeber, Schulen, Universitäten usw.) vorprogrammiert.

- Unbesorgte High-Risk-People: ältere Menschen oder Menschen aller Altersgruppen mit Vorerkrankungen, oder einer Kombination aus Alter und Vorerkrankungen, wobei „älter“ bei Corona allerdings schon mit 50 Jahren anfängt, jedenfalls bei Männern (bei Frauen kann man da ein paar Jahre draufschlagen).

Es geht hier also nicht nur um Senioren fernab des Berufslebens. Diese „Unbesorgten“ sind sich ihres Risikos und der Konsequenzen (wie der Hölle auf der Intensivstation) nicht bewusst und verhalten sich daher gesellschafts-, politik- und rechtskonform und loyal: sie kehren ohne Bedenken und Einschränkungen in ihr normales Leben zurück und sind auch im Arbeitsleben wieder voll einsatzbereit. Das ist das, was die Politik, die Gesellschaft und auch das Justizsystem erwarten: Diese Leute haben sich vielleicht in der Phase der Kontaktbeschränkungen nicht strikt an die Auflagen gehalten, in der Phase der Lockerung sind sie aber loyale Staatsbürger.

- Besorgte High-Risk-People: Das sind die, die sich eigentlich situationsadäquat verhalten und längst verstanden haben, worum es wirklich geht und was ihnen persönlich droht. In der Zeit, als „social distancing“ verordnet war, waren sie vorbildlich und loyal. Aufgrund ihrer Ängste haben sie sich selbstverständlich daran gehalten oder die Schutzmaßnahmen bis zur Perfektion getrieben. Sie wurden zur Experten der Infektionsprävention. Wenn „der Hahn aber wieder aufgedreht“ wird, „das Leben wieder losgeht“, haben diese Leute ein Problem.

Vor einer Woche noch „social distancing“, Home office und schneller Einkauf des Allernötigsten zu Randzeiten mit doppeltem Mund-Nasen-Schutz, Brille und Handschuhen, und jetzt wieder hinein in die Menschenmassen, ins Getümmel, in die Busse, Züge, Schulen, Sitzungen, Veranstaltungen, Fortbildungen, Meetings ... Kontakte, Kontakte, Kontakte.

Noch vor ein paar Tagen hieß es, man müsse Angst vor anderen Menschen haben, einen großen Bogen um sie machen, selbst die Polizei kontrollierte an Promenaden und Stränden, dass sich die Menschen nicht zu nahe kamen – touristische Sehenswürdigkeiten waren tabu, Waldspaziergänge allein oder mit der Familie erlaubt – und jetzt plötzlich wieder hinein in die Menschenmassen, mitten rein?

An alte Politiker und Juristen: diese Transformation von (erst) Distanz, Abstand und Angst (jetzt) zurück zu Nähe, Kontakten, Ansammlungen und Menschenmassen wird nicht funktionieren, jedenfalls nicht für die „besorgten High-Risk-People“. Erst hat man gelehrt, dass es gefährlich ist, sich in der Nähe anderer Menschen aufzuhalten, dass man sich selbst auf Bürgersteigen in 1,5 m oder besser 2 m Abstand begegnen sollte, dass man nur zu Randzeiten in den Supermarkt gehen sollte oder am besten jüngere Leute für sich einkaufen lassen soll ... und jetzt soll alles wieder so sein wie vor Corona?

Eine solche Hirnwäsche werden die „besorgten High-Risk-People“ nicht mitmachen, eine solche flexible geistige Transformation, wie auf Knopfdruck der Politiker und Juristen sich „umzufunktionieren“ und plötzlich ganz anders zu denken und zu fühlen, werden diese Leute nicht vollziehen können – es sei denn, man setzt sie massenweise unter vernebelnde Psychopharmaka (Vgl. hierzu auch Ref. 8). Erst hat man ihnen Angst vor anderen Menschen anezogen, immer mit dem Blick auf die Hölle auf der Intensivstation, und jetzt sollen sie diese Angst plötzlich wieder loswerden? Hat man sich einmal Gedanken darüber gemacht, wie schwer es ist, einmal antrainierte oder wie auch immer erworbene Ängste wieder loszuwerden ... Spinnen, enge Räume, Flüge, Schlangen (auch harmlose oder solche, die nur wie eine Schlange aussehen) ... und jetzt eben: Menschen.

Und hier erwarte ich einen „Bürgerkrieg“, der später ggf. zu einem Juristenkrieg wird, der vor den Gerichten – z.B. Arbeitsgerichten – ausgetragen wird. Meldung von „Panorama“ am 30.3.: „Nach Grenzöffnung in Hubei. Ansteckungsangst führt zu Ausschreitungen in China“.

Die „besorgten High-Risk-People“, die in der Zeit des social distancing vorbildhaft und loyal waren, werden nach Lockerung der Restriktionen zum gesellschaftlichen und juristischen Problem werden: zum Public Enemy No. 1. Ohne Impfung, ohne eine Therapie, die von vornherein schlimme, höllische Verläufe verhindert, werden diese Leute nicht bereit sein, in ihr früheres Leben – also in die „Menschenmassen“ – zurückzukehren. Die „besorgten High-Risk-People“ werden zu einem politischen Problem, einem Problem der Loyalität, einem Problem für die Arbeitgeber, letztendlich zu einem Rechtsproblem. Der Krieg der Juristen kann dann beginnen.

Seit etwa dem 3./4.4. wird ja nun in Deutschland auch offiziell zugegeben, dass auch Atemluft infektiös ist – es geht also nicht mehr nur um Husten- und Niesetikette. Experten war das schon lange klar – und nur so ist erklärbar, dass das RKI schon seit langer Zeit Personen mit einem längeren Face-to-Face-Kontakt als Kontaktpersonen der Risikoklasse I kategorisiert, wobei die 15 Minuten Kontaktzeit natürlich eine willkürliche Festlegung aus rein formalen Gründen darstellen. Aber angesichts der Tatsache, dass auch Ausatemluft als

infektiös anzusehen ist, ist das wochenlange Abraten von der Verwendung von Masken z.B. beim Einkaufen nur noch peinlich. Und wenn tatsächlich *eine* Maske nur einen schwachen oder moderaten Schutzeffekt bietet ... man kann ja auch zwei einfache Papiermasken übereinander tragen, dann steigt der Effekt. Klar ist aber auch: nachdem nun nicht mehr geleugnet werden kann, dass auch Ausatemluft ohne Niesen und ohne Husten infektiös ist, werden die „besorgten High-Risk-People“ noch besorgter ...

Sprechen tötet

Es konnte inzwischen eindeutig nachgewiesen werden, dass Sprechen winzige, unsichtbare nebelartige Tröpfchen erzeugt, die angesichts der hohen Virusbelastung im Speichel völlig ausreichen dürften, das Virus zu übertragen. Man prüfte dies in einem experimentellen Setting mit Lasertechnik, indem man Probanden nur die Worte „Stay healthy“ sagen ließ – also Worte, bei denen man nicht einmal eine „feuchte Aussprache“ erwarten würde im Gegensatz zu manchen anderen Worten und Sätzen. Dennoch reichten diese beiden Worte für Tausende von wenigen, unsichtbaren Tröpfchen aus (Ref. 23).

Damit ist nun klar, dass schon wenige Worte ausreichen können, um die Infektion zu übertragen – und nicht erst Husten, Niesen, lange Gespräche, 15 Minuten face-to-face. Die Aktion **#wirbleibenzuhause** müsste eigentlich komplementiert werden durch **#sprechentötet**.

Ist man sich im Klaren darüber, was das für die Berufstätigen bedeutet, wenn die Kontaktbeschränkungen aufgehoben werden und die Menschen wieder aufeinander losgelassen werden? Für all die Menschen vor allem in den sozialen Berufen, zu denen das Sprechen ja nun mal untrennbar gehört, ebenso wie in den Dienstleistungsberufen, und für alle Führungspersonen, die mit ihren Mitarbeitern kommunizieren und diese führen müssen?

Ende Februar sprach ich schon von Krieg, und inzwischen besteht Konsens, dass Corona die größte Katastrophe seit dem zweiten Weltkrieg darstellt, die alle anderen Katastrophen der letzten 75 Jahre in den Schatten stellt. Wenn der Lockdown aufgehoben wird, werden die sozialen Berufe, die Dienstleister und Führungspersonen wieder an die Front geschickt – zum Sprechen und Sterben. Man stirbt nicht mehr im Schützengraben, Bombenhagel oder Feuersturm, sondern *nach dem Gespräch*. Das Sterben wird „sozial“ und „kommunikativ“ und findet im Kontext von Kommunikation, Dienstleistung und Führung statt.

Wenn in den USA empfohlen wird, nur noch alle zwei Wochen einkaufen zu gehen, und in Frankreich zwischen 10 und 19 Uhr Sport verboten ist, dann muss man zwischen den Zeilen lesen, was damit für Aussagen zur Infektiosität von SARS-CoV-2 und zu den Infektionswegen getroffen werden. Wenn man das *explizit* sagen würde, würden sich die Leute nicht mehr trauen auf die Arbeit zu gehen: **#sprechentötet**, **#ausamentötet**. Das Ende aller *direkten* Kommunikation, das Ende von allem, was mit „sozial“ zu tun hat. Das will aber keiner so klar sagen, also kommen die Botschaften „versteckt“.

Betrachtet man das Risiko für einen schweren/tödlichen Verlauf, so ist zu bedenken, dass es drei verschiedene Gradienten gibt:

- einen Altersgradienten
- einen Gradienten nach Vorerkrankungen, die unterschiedlich stark zu gewichten sind, mit besonderem Fokus auf Bluthochdruck und Diabetes (aber auch andere, z.B. COPD)
- einen Geschlechtsgradienten mit einem Abstand von ca. 10 bis 15 Altersjahren zwischen Männern und Frauen (vgl. Sterbedaten im Situationsbericht des RKI vom 5.4.)

Das führt zu unterschiedlichen Konstellationen, und eine 60-jährige Frau ohne Vorerkrankungen wird beispielsweise kein Verständnis für einen 60-jährigen Mann mit Vorerkrankungen zeigen, wenn dieser weiterhin Home Office oder „social distancing“ am Arbeitsplatz praktizieren will, statt zu Meetings und Versammlungen zu gehen.

Es wird einen Krieg der Generationen, einen Krieg der Geschlechter und einen Krieg der Vorerkrankten versus Gesunden geben! Das Hauptschlachtfeld dieses Krieges wird der Arbeitsplatz sein, denn da geht es – anders als im Privatleben – nicht darum, was jemand „will“, sondern was jemand „muss“.

Fazit: nach Abbau der Kontaktbeschränkungen haben wir verschiedene gesellschaftliche Gruppen mit unterschiedlichen, zum Teil absolut konträren Interessenslagen, und es werden sich zwischen diesen Gruppen Gräben auftun, wie sie unsere Gesellschaft noch nie zuvor gekannt hat, nicht einmal nach 1945 und auch nicht 1989/1990 in Ostdeutschland. Daher mein Begriff „Bürgerkrieg“ – der auch zu einem Juristenkrieg werden kann. Die „besorgten High-Risk-People“ werden zu einem gesellschaftlichen und juristischen Problem ersten Ranges.

Präexpositionsprophylaxe ?

Wie wäre es, wenn es etwas gäbe, das Risikopersonen einnehmen könnten, damit sie sich erst gar nicht infizieren, oder, wenn sie sich doch infizieren, zumindest nur an einem milderem Verlauf erkranken?

Eine völlig absurde, krankhafte Idee eines Verrückten, den man am besten direkt in die Psychiatrie einsperren sollte? Wo ist die nächste Polizei? Ein Fall fürs PsychKG, Einweisung?

Man kennt das – mit mäßigem Erfolg, aber immerhin – von Oseltamivir, dem Neuraminidase-Hemmer gegen Influenza-Viren. Der hat sich mit gewissem Erfolg in der Präexpositionsprophylaxe der Grippe bewährt. Zwar konnten nicht alle Infektionen verhindert werden, aber die Verläufe waren milder, womöglich auch deshalb, weil man vom ersten Moment der Infektion an „unter Therapie“ stand. Das Prinzip hat also grundsätzlich funktioniert - es hat sich dann aber nicht durchgesetzt, weil auch immer wieder Influenza-Stämme auftraten, die wegen der hohen Mutationsrate der Influenza-Viren gegen Oseltamivir resistent waren. Und schließlich gibt es ja die Grippe-Impfung ... warum sollte man stattdessen wochen- oder monatelang in der Grippesaison Oseltamivir (oder auch Zanamivir) einnehmen? Da lässt man sich doch besser gleich impfen ... bietet zwar auch

keinen vollständigen Schutz, aber im Infektionsfall dann die Chance auf einen milderen Verlauf.

Oseltamivir steht in Sachen Corona aber ohnehin nicht (mehr) zur Diskussion – es scheint völlig oder weitgehend unwirksam zu sein.

Bekannt ist das Prinzip der Präexpositionsprophylaxe auch von Malaria – auch wenn es da nicht um Viren, sondern um Einzeller geht – und von HIV. Bei HIV scheint die Präexpositionsprophylaxe (= PREP) sogar besser zu wirken als die Postexpositionsprophylaxe (= PEP), weshalb man auch die anlassbezogene „Periexpositions-Prophylaxe“ (Tabletteneinnahme kurz vor dem Risikokontakt und an den zwei Tagen danach: IPERGAY-Prinzip – funktioniert aber nur bei Männern) der reinen Postexpositionsprophylaxe unbedingt vorzieht. Beide Prinzipien (permanente Präexpositionsprophylaxe und anlassbezogene Periexpositionsprophylaxe) sind inzwischen fest etabliert und haben sich bei strenger Einhaltung der Einnahmeregeln bestens bewährt. Für Menschen unter HIV-Risiko ist ein lang gehegter Traum endlich in Erfüllung gegangen – eine märchenhafte Erfolgsgeschichte, die der Generation, die mit AIDS aufgewachsen ist, vor Rührung die Tränen in die Augen treibt.

Wir lernen daraus: jedenfalls bei HIV ist eine Prä- bzw. Periexpositionsprophylaxe wirksamer als eine reine Postexpositionsprophylaxe. Das wird nachher noch wichtig ...

Wie sieht es nun bei Corona aus?

Es gibt tatsächlich bereits Abhandlungen, die für Risikopersonen (wie Medizinalpersonal) eine Präexpositions-Prophylaxe mit Chloroquin empfehlen, z.B. die Literaturreferenz Nr.24 (CHANG R et al.) in folgender Quelle:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1.full.pdf>

(KAPOOR KM, KAPOOR AP: **Role of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of CoVid-19 infection**).

Empfohlen werden dort einen Monat lang täglich 500 mg Chloroquin-Phosphat, gefolgt für letztendlich unbegrenzte Zeit (solange wie das Risiko weiter besteht) von 250 mg/Tag.

Und hier die indischen Empfehlungen für corona-exponierte Health Care Workers, basierend auf Hydroxychloroquin:

<https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf>

Wenn man aber bedenkt, welche Warnungen jetzt angesichts der Nebenwirkungen dieses Malaria-Mittels überall verbreitet werden vor einem fünftägigen Chloroquin-Zyklus zur (frühzeitigen) Therapie einer bestätigten oder vermeintlichen CoVid-19-Infektion, also einer realen oder aufgrund der Symptome vermuteten Infektion, dann ist diese Empfehlung zur Präexpositionsprophylaxe mehr als bedenklich. Aufgrund der langen Halbwertszeit kumuliert sich

Chloroquin im Körper immer mehr an. Bestimmte schwere Nebenwirkungen, z.B. irreversible Schädigungen des Sehvermögens, sind auch erst mit längerer Einnahme assoziiert. Außerdem gilt Chloroquin als toxischer und weniger verträglich als Hydroxychloroquin.

Es gibt tatsächlich Ideen, Chloroquinpräparate in der Postexpositionsprophylaxe einzusetzen, also nach einem Risikokontakt z.B. bei Medizinalpersonen oder auch Haushaltskontakten von Infizierten. Die Hoffnung ist, dadurch Infektionen zu vermeiden, oder dass die Infektionen bei den Kontaktpersonen wenigstens milder verlaufen. Ein solcher Ansatz ist vertretbar, weil er ja nur die Einnahme von Chloroquin (idealerweise Hydroxychloroquin statt Chloroquin-Phosphat) über wenige Tage vorsieht. Dies soll in der nächsten Zeit in einer randomisierten Kontrollstudie (RCT) in den USA und auch in anderen Ländern ausprobiert werden, und erste Ergebnisse werden für den Mai erwartet.

Das ist aber weit entfernt von einer zeitlich unlimitierten Einnahme von Chloroquin-Präparaten im Rahmen der Präexpositionsprophylaxe (PREP).

Aber es gibt eine Alternative.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie aus China hat sich Umifenovir (Arbidol) in der Postexpositionsprophylaxe (Abk.: PEP) bewährt bei einem Schutzeffekt von 95 % bei Medizinalpersonal (signifikant) und 99 % bei Haushaltskontakten (hoch signifikant) (Prozentangaben jeweils Punktschätzer).

Quelle:

<http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00065>

(dort auch Vollversion auf Englisch als PDF abrufbar)

(Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of Covid-19 Transmission; JINNONG ZHANG et al.).

Arbidol dürfte erheblich weniger Nebenwirkungspotenzial haben als Chloroquin. In Russland und Weißrussland ist Arbidol in Apotheken frei verkäuflich als OTC-Präparat und ist dort in manchen Jahren das verkaufsstärkste OTC-Präparat überhaupt. Es gibt also viel Anwendungserfahrung, und es erscheint für eine langfristige Anwendung viel eher vertretbar zu sein als Chloroquin. Auch in einer direkten Vergleichsstudie mit Favipiravir erwies es sich als besser verträglich:

Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial; Chen C. et al., doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

Die oben genannte Studie von ZHANG et al. zur Arbidol-PEP bezieht sich zwar auf die Postexpositions-Prophylaxe (PEP) und nicht auf die Präexpositions-Prophylaxe (PREP).

Jetzt komme ich aber noch einmal auf HIV zurück: von HIV wissen wir, dass die Prä- bzw. (bei zeitlich begrenzter, absehbarer Risikoexposition) die Periexpositionsprophylaxe besser funktioniert als die reine Postexpositionsprophylaxe.

Wenn also die Postexpositionsprophylaxe mit Umifenovir so gut funktioniert wie in der ZHANG-Studie dargelegt (mit Schutzwirkungen von 95 bis 99 %, die statistische Signifikanz erreichten), warum sollte die Präexpositionsprophylaxe nicht mindestens genauso gut, wenn nicht gar besser funktionieren?

Ein Erfolg wäre ja auch schon, wenn Infektionen, die trotz Umifenovir-PREP dennoch erfolgen, milder verlaufen – also nicht zu schweren oder kritischen Fällen führen. Das ist ja das Hauptziel jeder Aktion in Sachen Corona: es ist nicht einmal so wichtig, die Infektion oder auch eine Erkrankung zu verhindern (die dann ja auch zu einer wenigstens vorübergehenden Immunität führen würde und damit etwas „Positives“ hätte), sondern es ist ganz entscheidend, schwere und kritische Verläufe zu verhindern.

Der Aspekt der PREP ist vom Prinzip her auch erstmal unabhängig davon, ob sich Arbidol für sich allein genommen zur Therapie einer bereits manifesten oder fortgeschrittenen Corona-Infektion eignet, was ja durchaus kritisch beurteilt wird, z.B. aus dem direkten Vergleich mit Favipiravir (s.o.), wo Favipiravir besser abschnitt (allerdings bei erheblich mehr Nebenwirkungen). Bemerkenswert ist aber auch die Studie von LIU Q. et al. (Ref. 26) mit 504 Patienten und eine stark reduzierten Mortalität unter Arbidol (7 % vs. 24,7 %), wobei der Unterschied auch nach zahlreichen Adjustierungen signifikant blieb und auch dadurch gestützt wurde, dass Arbidol die Resorption der Lungenläsionen beschleunigte.

Umifenovir ist nach bisherigem Kenntnisstand kein Mittel der ersten Wahl, wenn es um die Behandlung schwerer CoVid-Erkrankungen geht. Da kann man wohl mit Tocilizumab, Remdesivir, monoklonalen Antikörpern oder Rekonvaleszenten-Serum mehr bewirken. Aber darum geht es hier nicht, wenn man über die Präexpositionsprophylaxe spricht. Bei HIV ist es ja ähnlich: die Medikamentenkombination, die zur PREP verwendet wird (Tenofovir/Emtricitabin), gilt ebenfalls als nicht ausreichend für die Therapie einer manifesten HIV-Infektion: daher müssen sich Personen, die unter HIV-PREP stehen, in kurzen Zeitabständen auf HIV testen lassen, damit sie für den Fall, dass sie sich doch infizieren (was vor allem bei unregelmäßiger Tabletteneinnahme vorkommen kann), schnell auf eine voll wirksame Therapie umgestellt werden können, auch um Resistenzen angesichts der unzureichenden Virussuppression durch die Zweierkombination Tenofovir/Emtricitabin zu vermeiden.

Wir lernen daraus: ein Medikament, das sehr gut zur PREP funktioniert, muss nicht unbedingt ein Mittel der ersten Wahl bei der Therapie sein.

Natürlich muss man einschränken, dass es bisher nur eine einzige Studie gibt, die die sehr gute Wirksamkeit von Umifenovir in der Postexpositionsprophylaxe belegt, wenn auch statistisch sehr robust. Zur Präexpositionsprophylaxe trifft diese Studie keine Aussagen, und die oben gemachten Erwägungen ergeben sich aus grundsätzlichen Überlegungen und Analogien z.B. mit Influenza, Malaria, HIV.

Eine größere Studie mit der prophylaktischen Verabreichung von Arbidol, allerdings ebenfalls zum Zweck der Postexpositionsprophylaxe, findet sich in China in Vorbereitung, allerdings hat die Rekrutierung noch nicht begonnen:

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49069>

Wegen der niedrigen Fallzahlen an Neuinfektionen in China ist allerdings anzunehmen, dass diese Studie (mit 1000 geplanten Teilnehmern) gar nicht mehr zustande kommen wird.

Es wäre auch noch wichtig zu klären, in welchen Dosierungen Umifenivor präventiv wirkt. Als therapeutische Dosis werden 600 mg/Tag (3 x 200 mg) empfohlen. Es stellt sich die Frage, ob im präventiven Ansatz geringere Dosen ausreichend sind – was ja auch eine Frage der Kosten und Ressourcen bei langfristiger Anwendung in der PREP wäre, aber auch in Hinblick auf eventuelle Nebenwirkungen vor allem bei längerer Einnahme relevant sein könnte. Dazu trifft die Arbeit von ZHANG et al. keine Aussage, und die Fallzahlen wären auch zu gering, um anhand dieser Studie bereits die Dosisfrage abschließend beantworten zu können. Dies könnte aber entweder in einem retrospektiven Ansatz ähnlich ZHANG et al. mit größerer Anzahl von Studienteilnehmern oder – besser, aber zeitraubender – in einem prospektiven Ansatz geklärt werden.

Umifenovir in Deutschland ?

Leider ist Umifenovir in der EU nicht zugelassen und auch nicht erhältlich.

Gibt man in Google „Coronavirus Präexpositionsprophylaxe“ ein (Stand 3.4.), so findet man keinen einzigen relevanten Eintrag außer solche, die mit der HIV-PREP zu tun haben und wo Google nur zufällig „zuschlägt“. Gibt man „Coronavirus Postexpositionsprophylaxe“ ein, geht es ebenfalls in der Regel um HIV, mit zwei Ausnahmen: einem Leserkommentar im Ärzteblatt vom 30.3., dass es noch keine anerkannte medikamentöse Postexpositionsprophylaxe in Sachen Corona gibt, und eine digitale Spezialausgabe eines Fachjournals für den Rettungsdienst vom 4.3. mit exakt derselben Aussage.

Gibt man „Covid“ statt „Coronavirus“ in die kombinierte Google-Suche ein, erscheint eine Univadis-Seite, die auf geplante bzw. laufende Studien zur prophylaktischen Gabe von Hydroxychloroquin in China, Spanien und Südkorea hinweist (vom 24.3.) und einige missverständliche Formulierungen enthält (der Einsatz von Hydroxychloroquin nach dem ersten Auftreten von post-Covid-19-Symptomen stellt keine PEP, sondern eine Therapie dar, und der Begriff „post-Covid-19-Symptome“ passt hier ebenfalls überhaupt nicht), und außerdem ein Maßnahmenblatt einer Feuerwehr, aus dem hervorgeht, dass eine Postexpositionsprophylaxe für Corona nicht verfügbar ist.

Das also ist der deutschsprachige Informationsstand zur Prä- und Postexpositionsprophylaxe in Sachen Coronavirus/CoVid vom 3.4.2020. Ich betone bewusst: deutschsprachig. Denn damit wird klar, das Thema ist in Deutschland noch gar nicht angekommen. Warum wohl?

Die chinesische Studie zu Arbidol in der Postexpositionsprophylaxe wurde bereits am 26.2. online veröffentlicht. Sie ist auch als Volltextarbeit auf Englisch in verschiedenen Formaten, auch als PDF, für jedermann zugänglich. Die Information ist für jeden frei verfügbar, der Internet hat und Englisch kann.

Warum ist diese Information in Deutschland nicht angekommen? Trotz der statistischen Signifikanz, sogar Hoch-Signifikanz, auf die man in Zeiten der evidenzbasierten Medizin so viel Wert legt?

Achso, es ist kein RCT, keine randomisierte doppelverblindete Kontrollstudie. Es ist ja nur eine retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudie. Dann ist sie ja nichts wert. Dann ist auch die Signifikanz und die Hochsignifikanz nichts wert. Dann kann man das einfach vergessen und ignorieren. Belanglos, bedeutungslos, irrelevant, verschwendetes Papier ... sorry, verschwendetes Datenvolumen.

Das ist die Denkweise heute in Zeiten von evidenzbasierter Medizin und Cochrane. Was nicht RCT ist, wird von vornherein aussortiert, gar nicht mehr beachtet. Einfach irrelevant, sinnlos, nutzlos, Quatsch, Scharlatanerie, Quacksalberei, Pendeln, Glaskugel ...

Wie sonst lässt sich diese Ignoranz erklären über eine Arbeit, die schon am 26.2. publiziert wurde und so frei verfügbar ist?

Auffällig ist besonders das extreme Missverhältnis zu dem Medienhype, der sich um die Marseiller Arbeitsgruppe um Prof. Raoult und seine Studien mit Hydroxychloroquin entwickelt hat. Es sei hier gar nicht bestritten, dass Hydroxychloroquin in Sachen Corona ein großes Potenzial haben dürfte, und es gibt jetzt auch eine RCT-Studie mit 62 Patienten, die dies erstmals überzeugend belegt (Ref. 17), aber der Rummel um die Studienergebnisse der Gruppe um Prof. Raoult aus Marseille steht in keinem Verhältnis zur Werthaltigkeit und Bedeutung dieser Ergebnisse, jedenfalls in der Art und Weise, wie sie präsentiert und wissenschaftlich aufbereitet wurden. Die Mängel dieser Studien wurden eingehend und vielerorts diskutiert, daher gehe ich hier gar nicht mehr darauf ein; folgende Seite fasst das gut zusammen:

<https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/03/29/more-on-cloroquine-azithromycin-and-on-dr-raoult>

Außerdem sei noch auf Ref. 16 verwiesen.

Fällt da nicht eine massive Diskrepanz auf zwischen dem Raoult-Hype auf der einen Seite und der kompletten Ignoranz der Arbidol-Postexpositionsprophylaxe auf der anderen Seite?

Steckt da ein „System“ dahinter?

Hydroxychloroquin ist in der EU zugelassen, wenn auch nicht zur Therapie, Prä- oder Postexpositionsprophylaxe von SARS-Cov2 – aber das wäre immerhin „off label“ möglich, also kein Ding der Unmöglichkeit, und die Behörden könnten die Indikation für Hydroxychloroquin ja auch rasch erweitern. Hydroxychloroquin ist also nicht mit einem Rechtsproblem verknüpft. Es ist kein Problem für den Rechtsstaat.

Umifenovir ist weder in der EU/Deutschland noch in den USA zugelassen. Damit ist es tabu, und was tabu ist, darüber spricht und schreibt man einfach nicht. Es ist ja tabu. Sein Import wäre illegal, wenn jemand es überhaupt schaffen würde, daran zu kommen und es auf deutschen Boden zu bekommen. Umifenovir ist ein Fall fürs Strafrecht. Die rechtsstaatliche Sicht auf Umifenovir ist eine strafrechtliche. Bei Hydroxychloroquin haben wir es mit evidenzbasierter Medizin zu tun (und nun ja auch endlich einen RCT, vgl. Ref. 17), bei Umifenovir haben wir es mit Strafrecht zu tun.

Würde jemand auf die Idee kommen, Umifenovir nach Deutschland zu importieren und hier zu verkaufen (ob Apotheker oder nicht ...) ... Riesen-Polizeiansatz, Razzia, Versiegelung der Geschäftsräume, Beschlagnahme von allem samt Computer, Handy, Datenträgern, Untersuchungshaft ... im Strafverfahren würde dann ein Verstoß gegen vielerlei Gesetze vorgetragen, es gäbe eine lange Anklageschrift der Staatsanwaltschaft. Es dürfte wohl kaum möglich sein, dass so jemand einer Haftstrafe entgeht. Vorbestraft ist er dann auf jeden Fall.

Jetzt klar, warum die deutschsprachige Google-Suche nicht einen einzigen Hinweis auf die Arbeit zur Postexpositionsprophylaxe mit Arbidol gibt, während das Internet (auch deutschsprachig) voll ist mit den „phänomenalen“, „sensationellen“ Studienergebnissen von Prof. Raoult?

Ich behaupte ja nicht, dass Umifenovir ein Wundermittel ist – im Gegensatz zu Prof. Raoult, der sein Hydroxychloroquin offenbar für ein Wundermittel hält und das so kommuniziert ... obwohl in seiner ersten Studie drei Personen unter Hydroxychloroquin auf Intensivstation mussten und einer verstarb (Ereignisse, die in der Kontrollgruppe nicht eintraten).

Ich hatte mich schon oben zurückhaltend zum therapeutischen Nutzen von Arbidol geäußert, und es in meinem Beitrag vom 21.3. („Das Coronavirus im Rechtsstaat“) auch schon „unterhalb von Favipiravir“ eingeordnet.

Aber in der Situation, in der wir stecken, muss man inzwischen jeden Strohhalm ergreifen. Und da ist die Arbidol-PEP-Studie ein Weg, den man zumindest aufgreifen und weiter untersuchen könnte. Okay, es war ja nur eine „kleine“ Studie, aber dennoch waren die Ergebnisse signifikant, ein Ergebnis sogar hoch signifikant. Okay, es war nur eine retrospektive Studie und nicht prospektiv, aber ist die Studie damit per se wertlos und komplett zu verwerfen?

Sollte man das nicht wenigstens zum Anlass nehmen, darauf eine randomisierte prospektive Studie zu bauen, zunächst in einem Postexpositions-Setting, wo man spätestens nach zwei Wochen die Ergebnisse hätte? In China ist das ja auch geplant ... nur wird das angesichts der niedrigen Zahlen an Neuinfektionen je zustande kommen? Kann man auf die Ergebnisse einer Studie warten, die wahrscheinlich nie zustande kommen wird, weil ihr die Probanden fehlen?

Kann der Westen nicht selbst handeln, als nur zu warten, was in China passiert?

Aber unser Arzneimittelrecht lässt das nicht zu. Chloroquin mit all seinen Risiken und Nebenwirkungen, okay, das schon, wenn auch off label, aber immerhin – aber Umifenovir, das OTC-Präparat aus Russland und China mit über 30 Jahren Erfahrung in vielen „Hausapotheken“ in diesen Ländern ... nein, das ist viel zu riskant, das geht gar nicht.

China hat von jetzt auf gleich das japanische Favipiravir zugelassen. Auch dafür gibt es keine wirklich großartige, bahnbrechende Evidenz gegen Corona. Die Vergleichsstudie mit Arbidol wurde oben erwähnt. Favipiravir erwies sich im therapeutischen Setting als etwas wirksamer als Arbidol, bei allerdings deutlich mehr Nebenwirkungen. Unter Aspekten der Arzneimittelsicherheit wäre es also eigentlich kritischer zu beurteilen als Arbidol. Und Arbidol ist in China sowieso für jedermann verfügbar.

Man kann über China und seinen Kontrollismus denken wie man will, aber es fällt auf, dass sein Medizinsystem extrem liberal ist. Das hat seine Schattenseiten, aber eben auch seine Vorteile.

Das fängt an bei den vielen Computertomographien selbst bei Kindern in Sachen Corona, auch bei Kindern unter 10 Jahren. Ist das angesichts der mit CTs verbundenen Strahlenbelastung wirklich nötig, wo man doch weiß, soweit keine schweren Grunderkrankungen vorliegen, dass diese Kinder wieder genesen, mit oder ohne Computertomographie? In Deutschland würde man das angesichts der damit verbundenen Strahlenbelastung im Kindesalter vor dem Hintergrund des Strahlenschutzes infrage stellen und nach der „rechtfertigenden Indikation“ fragen.

Das ist die (negative) Seite der Liberalität. Es gibt aber auch eine andere Seite: Der Umgang mit Arzneimitteln ist offenbar viel lockerer als bei uns. Wenn man die chinesischen Studien liest, fällt auf, dass die Chinesen wohl ziemlich alles haben, was der Weltmarkt hergibt. Die Corona-Studien stammen ja nicht nur aus chinesischen Weltklasse-Universitätskliniken mit internationaler Vernetzung, sondern auch aus manchen „normalen“ Krankenhäusern. Das ist schon erstaunlich, wie man wenige Tage und Wochen nach Beginn der Epidemie Zugriff auf ein international so breites Spektrum von Medikamenten hat. Und Favipiravir wird von jetzt auf gleich mal eben zugelassen (wenn auch erstmal für fünf Jahre befristet, aber bis dahin sind wir ja hoffentlich sowieso alle geimpft).

Wir sehen damit grundlegende Unterschiede im Umgang mit Arzneimitteln zwischen Deutschland und China. Klar, dass man in Deutschland keine Diskussion über Umifenovir und PREP/PEP haben will, wenn die Antwort nur lauten kann: WIR DÜRFEN DAS JA SOWIESO NICHT! Und wer so etwas erwägt, ist kriminell ...

Vielleicht gibt es ja irgendwann ein Präparat, das besser zur PREP/PEP geeignet ist als Umifenovir. Es geht ja nicht um Umifenovir an sich oder dass die PREP/PEP nun unbedingt mit Umifenovir durchgeführt werden sollte – es geht um die PREP/PEP als solche. Aber bei realistischer Einschätzung des Nebenwirkungsprofils erscheint es nun leider einfach so, dass Chloroquinpräparate jedenfalls zur PREP wegen der damit verbundenen langfristigen Einnahme nicht geeignet sind, auch wenn das in einer chinesischen Abhandlung durchaus empfohlen wird (s.o.). Und wenn man sich vor Chloroquin zur PREP fürchtet – was bleibt dann zurzeit anderes übrig außer Umifenovir, jedenfalls solange man nichts „Besseres“ hat?

Es gibt noch einen Grund, der für Umifenovir und gegen Chloroquin/Hydroxychloroquin in der Prä- bzw. Postexpositionsprophylaxe spricht: kommt es unter der CQ-Prophylaxe doch zu einer Infektion bzw. Symptomen, ist das Chloroquin-Präparat für die Behandlung bereits „verbraucht“, schließlich soll man es ja nur wenige Tage einnehmen (manche Empfehlungen gehen von nur fünf Tagen aus). Hat man die Prophylaxe dagegen mit Umifenovir durchgeführt und wird nun doch symptomatisch (bzw. per PCR nachgewiesenermaßen infiziert), steht Chloroquin bzw. das besser verträgliche und etwas weniger interaktions-sensible Hydroxychloroquin noch in vollem Umfang zur Verfügung, auch für die Therapie „zu Hause“, während andere therapeutische Optionen (Tocilizumab, Remdesivir, Antikörper, Rekonvaleszentenplasma, Interferon-Inhalationen usw.) denen vorbehalten sind, die stationär aufgenommen wurden.

PREP/PEP mit herbaler TCM (Traditioneller Chinesischer Medizin)?

Wie die Übersichtsarbeit von DU et al. zeigt (Ref. 21), wurden Präparate der TCM nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Prävention von COVID-19-Infektionen eingesetzt, und es liegen auch gute Erfahrungen mit der prophylaktischen Nutzung der TCM aus den Zeiten von SARS vor. Die Senkung der Sterblichkeit an COVID-19 im Zeitverlauf wird unter anderem mit der hohen Nutzungsquote der TCM (88 % der Erkrankten) in Verbindung gebracht. Möglicherweise hat die präventive Nutzung der TCM, sei es nun zur PREP oder PEP, auch eine Rolle bei der Eindämmung der Epidemie in China gespielt (sofern die epidemiologischen Zahlen, die China präsentiert, zutreffen).

Die herbale TCM mag in der Prä- oder Postexpositionsprophylaxe vielleicht tatsächlich eine Alternative zu Umifenivir darstellen. Aus westlicher Sicht gibt es aber zwei Probleme: erstens gibt es in Sachen TCM zu COVID-19 noch keine Vergleichsstudie zur PREP/PEP, die der Arbidol-Studie von ZHANG et al. vergleichbar wäre. Grundsätzlich wäre das mit demselben methodischen Ansatz zwar möglich, ist aber bisher nicht erfolgt. Aber selbst wenn sich in einem retrospektiven oder besser noch prospektiven Ansatz TCM als (hoch)wirksam in der PREP oder PEP erweist, hätte der Westen ein Problem: wie will der Westen die entsprechenden TCM-Präparate in großen Mengen produzieren, wo die benötigten Pflanzen weitgehend hier weder wild noch in Kultur wachsen und es Jahre erfordern würde, entsprechende Kulturen für die benötigten pflanzlichen Rohstoffe aufzubauen?

Die mögliche Wertigkeit der herbalen TCM in der PREP/PEP von COVID-19 soll hier nicht infrage gestellt werden, aber man muss realistisch sehen, dass es unabhängig von der Qualität der wissenschaftlichen Evidenzlage allein schon aus Rohstoffmangel im Westen nicht kurzfristig umsetzbar wäre ... während man die Produktion von Umifenivir (da die Patente ja nach über 30 Jahren abgelaufen sein dürften) innerhalb weniger Tage hochfahren könnte, *wenn man es dürfte und wenn man es wollte* ... (was beides nicht der Fall ist). Umifenivir ist ein Fall fürs Strafrecht.

Präexpositionsprophylaxe mit HIV-Medikamenten (HIV-PREP)?

Eine Laborstudie zeigte, dass die Triphosphate der Medikamentenkombination, die zur HIV-PREP verwendet wird (Tenofovir/Emtricitabin), im Labor auch eine Reaktion abbrechen, die zur Vermehrung des SARS-CoV2-Virus notwendig ist (RNA-abhängige RNA-Polymerase) (Ref. 22). Daraus leiten die Autoren die Möglichkeit ab, dass sich die HIV-PREP zur COVID-19-PREP weiterentwickeln lassen könnte: *„These current and future studies may also provide potential options for preventing COVID-19 infection in a manner similar to PrEP for HIV prevention.“*

Personen, die unter HIV-PREP stehen, müssen sich regelmäßig serologisch und klinisch auf Geschlechtskrankheiten überwachen lassen, damit sie weiter ihr PREP-Rezept erhalten. Sobald Antikörper-Tests auf SARS-CoV-2-Antikörper allgemein verfügbar sind, wäre es dringend geboten, im Rahmen dieser PREP-Kontrollen diesen Antikörper-Test durchzuführen und in einem Multicenter-Ansatz die Daten zu poolen und mit der Antikörper-Prävalenz in Referenzpopulationen, wie sie jetzt erhoben werden sollen, zu vergleichen.

Wichtig wären auch anamnestische Angaben zu COVID-Symptomen der HIV-PREP-Teilnehmer in der Vergangenheit. So könnte man sich relativ schnell einen Überblick verschaffen, ob Personen unter HIV-PREP seltener mit SARS-CoV-2 infiziert werden bzw. ob sie im Infektionsfall eher asymptomatisch erkranken oder milde Verläufe zeigen. Je nach Ergebnissen könnten dann prospektive Studien zur Corona-/HIV-PREP geplant werden.

Interferon-Nasentropfen

Die viermal tägliche Applikation von interferonhaltigen Nasentropfen (2-3 Tropfen/Nasenloch; Interferon alpha Typ 1b) von 2944 Medizinalpersonen über 28 Tage hinweg konnte in einem Krankenhaus in der Hubei-Provinz sowohl nachgewiesene COVID-Erkrankungen sowie respiratorische Erkrankungen mit COVID-verdächtigen Symptomen sicher vermeiden (kein einziger COVID-Fall und kein Verdachtsfall) (MENG Z et al., Ref. 25). Allerdings hatten die 529 Medizinalpersonen, die unter hohem COVID-Risiko arbeiteten (Isolationsstation, Fieberkliniken, d.h. Kontakt mit COVID-Erkrankten) zusätzlich einmal wöchentlich eine subkutane Injektion von 1,6 mg Thymosin-alpha 1 erhalten. Auch fehlt eine direkte Kontrollgruppe; als fiktive Kontrollen wurden jene Fälle von Infektionen bei Medizinalpersonen genommen, die offiziell im fraglichen Zeitraum aus der epidemischen Region berichtet wurden. Es wurde daraus nicht heruntergerechnet, welcher Erwartungswert an Infektionen in der Studienpopulation (sowohl den 2415 Low-Risk-Mitarbeitern ohne direkten Kontakt zu bekanntermaßen COVID-Infizierten wie den 529 High-Risk-Mitarbeitern) zu erwarten gewesen wären. Daher ist es auch nicht möglich, den protektiven Effekt der Maßnahmen in irgendeiner Weise quantitativ zu bemessen und zu prüfen, ob es sich um ein Zufallsergebnis handeln kann oder ein signifikantes Ergebnis.

Rekonvaleszenten-Serum (Antikörpertherapie)

Prof. Blasczyk von der Medizinischen Hochschule Hannover hält die Therapie mit Antikörpern (Rekonvaleszenten-Serum) auch für die Prophylaxe für denkbar. Sie gilt als nebenwirkungsarm und gut verträglich.

Es stellt sich allerdings die Frage, wie man das organisatorisch bewältigen wolle angesichts von weit mehr als 20 Millionen Risikopatienten (Alter, Vorerkrankungen, berufliche Exposition), die hierfür infrage kämen. Wie will man genug Blutspenden von Geheilten dafür bekommen, wie soll das organisiert werden; wer soll das bezahlen – und wie oft müsste das dann wiederholt werden angesichts der begrenzten Lebensdauer (Halbwertszeit) der Antikörper?

So ein Konzept mag infrage kommen für wenige Ausnahmefälle, z.B. Transplantierte bzw. Immunsupprimierte mit hoher Risikoexposition oder andere Spezialfälle. Es macht schließlich keinen Sinn, mit großem Aufwand ein Herz oder eine Leber zu transplantieren

und anschließend den Patienten wegen COVID-19 zu verlieren. Oder für ranghohe Politiker oder Wirtschaftsbosse, die sich „social distancing“ nicht leisten können. Oder Ärzte und Pflegepersonal mit hohen Risiken/Vorerkrankungen, die an der vordersten Front arbeiten.

Eine Lösung für die breite Masse der Männer ab ca. 50 Jahren, Frauen ab ca. 60 Jahren sowie alle jüngeren Personen mit Risikofaktoren oder beruflicher Exposition ist dies aber sicherlich nicht.

Indirekte Indizien für den Nutzen von Corona-PREP/PEP

Bis zum 17.2.2020 hatten sich in China bekanntermaßen 3019 Healthcare Workers (HCWs) mit SARS-CoV2 infiziert, und bis zum 20.2.2020 waren 10 HCWs verstorben, darunter Dr. Wenliang Li, der als erster vor einer neuen Seuche gewarnt hatte und gemäßregelt worden war, Dr. Chaolin Huang, der mit seinen Mitarbeitern als erster die Symptome beschrieben hatte (Erstautor einer Publikation in Lancet), und Dr. Zhiming Liu, der Präsident eines Krankenhaus in Wuhan (Ref. 1). Die Sterberate unter infiziertem Medizinalpersonal lag also in China bis zum 20.2.2020 nur bei 0,33 %, mit der methodischen Einschränkung, dass der Stichtag für die Sterbefälle nur drei Tage nach dem Stichtag für die Anzahl der Infektionsfälle unter Medizinalpersonal liegt.

Es ist auch auffällig, dass sich zumindest die drei oben genannten verstorbenen Ärzte die Infektion in der Frühstphase der Epidemie holten, als man das Virus noch nicht verstanden hatte und vermutlich auch noch ohne über das übliche Maß hinausgehende Schutzmaßnahmen an Patienten arbeitete – also sowohl was die medizinische Schutzausrüstung angeht als auch eine irgendwie geartete medikamentöse Prophylaxe.

Wie die retrospektive Arbeit zur Anwendung von Arbidol und Oseltamivir in der Postexpositionsprophylaxe (ZHANG et al.) zeigt, haben sich die Chinesen offenbar sehr schnell an die Situation angepasst. Sowohl Medizinalpersonen wie auch private Kontakte von Infizierten (Haushaltskontakte) haben sich offenbar eigeninitiativ Arbidol bzw. Oseltamivir beschafft und dies zur PEP eingenommen. Man wusste damals noch nicht, dass Oseltamivir nicht gegen SARS-CoV2 wirkt; daher war es angesichts der influenza-ähnlichen Symptome naheliegend, auch Oseltamivir zur Prophylaxe auszuprobieren, von dem wir inzwischen wissen, dass es gegen SARS-CoV2 komplett oder weitestgehend unwirksam ist. Immerhin stellt es in dieser Studie nun eine Art von „Negativkontrolle“ – also eine Kontrollgruppe fast im Sinne einer Placebo-Kontrolle – gegenüber denjenigen dar, die sich für Arbidol zur Prophylaxe entschieden hatten. Es ist schließlich nicht plausibel, dass Oseltamivir die Anfälligkeit für SARS-CoV2 erhöhen könnte. Somit kommt ihm in der retrospektiven Analyse gewissermaßen eine Placebo-Funktion zu.

Die sehr niedrige Sterblichkeit unter infizierten HCWs in China wird somit noch auffälliger, wenn man die (mindestens) 3 oben genannten Todesfälle herausrechnet, die auf Infektionen beruhen, die in der allerfrühesten Phase der Infektion ohne Option auf irgendwelche Schutzvorkehrungen erworben wurden.

Betrachtet man den Anteil der Todesfälle unter Medizinalpersonen an allen CoVid-Todesfällen in China, liegt dieser mit Stand 20.2. bei 10/2236, d.h. 0,45 % - das ist weit unter dem Anteil der Medizinalpersonen in der Gesamtbevölkerung, und diese Quote wird noch bemerkenswerter, wenn man (a) das erhöhte Expositionsrisiko im Medizinbereich und (b) das im Verlauf der Epidemie schon sehr frühe Expositionsrisiko des Medizinalpersonals mit berücksichtigt – bevor man den Erreger erkannt und verstanden hatte.

Könnte es sein, dass risikoexponierte Medizinalpersonen (wie die Arbidol-Studie bereits andeutet) sehr früh dazu übergegangen sind, in die medikamentöse Prophylaxe einzusteigen, sei es nun als Prä- oder Postexpositionsprophylaxe? Eigeninitiativ, auf eigene Kosten, indem sie auf OTC-Präparate zurückgriffen wie eben Arbidol (Umifenovir), das im Nachhinein als unwirksam erkannte Oseltamivir, oder auch pflanzliche Präparate der traditionellen chinesischen Medizin (TCM), die seit Jahrtausenden erfahrungsheilkundlich gegen respiratorische Infektionen etabliert sind und sich – zumindest in Laborstudien – inzwischen auch durchaus als wirksam gegenüber SARS-CoV2 erwiesen? TCM wurde in China inzwischen offiziell als eine der Therapieoptionen anerkannt und erste prospektive kontrollierte klinische Studien laufen (vgl. Ref. 9, 12, 13 als Beispiele). Es ist also auch nicht auszuschließen, dass sich manche Risikopersonen wie Medizinalpersonal oder Haushaltskontakte von Infizierten der TCM zur Prä- oder Postexpositionsprophylaxe zuwandten. Jedenfalls ist bekannt, dass 85 % der CoVid-19-Patienten TCM zur Therapie ihrer Infektion nutzten (Ref. 12), nach einer anderen Quelle sogar 88 % (Ref. 21). Die zunehmende Verwendung von TCM wird sogar damit in Verbindung gebracht, dass sich die Prognose von COVID-19-Erkrankten in China im Zeitverlauf verbesserte (Ref. 21).

Angesichts der breiten Verfügbarkeit der Präparate schließt das eine Anwendung in einem prophylaktischen Kontext ebenfalls nicht aus (vgl. auch Ref. 21). Präklinische Erfahrungen und Erwägungen auf molekularer Ebene sprechen eindeutig für einen Nutzen der TCM im Sinne der Prävention von CoVid-19 (Ref. 9, 21), vgl. hierzu vor allem DU et al. (Ref. 21); allerdings liegen hierzu noch keine Studien konkret in Bezug auf CoVid-19 vor (im Gegensatz zur Studie von ZHANG et al. in Bezug auf Arbidol und Oseltamivir).

In China waren bis zum 20.2. insgesamt 10 Medizinalpersonen (HCWs) verstorben (Ref. 1) – die kumulierte Infektionszahl lag an diesem Tag bei 75465 (Ref. 3). Aus Italien wurden bis etwa zu Beginn der letzten Märzwoche allein bei Ärzten (die ja nur einen Bruchteil des exponierten Medizinalpersonals darstellen) 50 Todesfälle in Presseberichten erwähnt – zu einem Zeitpunkt, als die kumulierte Infektionszahl in Italien ebenfalls um 75000 herum lag. Dieser Unterschied ist mehr als bemerkenswert. Am 3.4. war von 120 Todesopfern unter medizinischem Personal in Italien die Rede bei knapp 120.000 Infizierten zum gleichen Stichtag. Mehr als 10.000 der Infizierten gehören derselben Quelle zufolge zum medizinischen Personal.

Sieht man einmal von der Fokussierung auf Medizinalpersonen ab und schaut sich die Sterbequote für die gesamte betroffene Bevölkerung in China an, gibt es ebenfalls einen auffälligen regionalen und außerdem einen zeitlichen Gradienten. Bei einer Case Fatality Rate (CFR) von 3,8 % in Gesamt-China (zum Stichtag 20.2.) lag diese in Wuhan bei 5,8 %, in allen anderen Gebieten Chinas zusammengenommen aber nur bei 0,7 % (Ref. 3). Da mag das überlastete Krankenhaussystem in Wuhan eine Rolle spielen, aber die anderen Regionen waren auch erst in deutlichem Zeitabstand betroffen, d.h. die Menschen hatten dort eher die Gelegenheit, sich vorzubereiten. Angesichts der freien Verfügbarkeit von

Präparaten wie Arbidol oder TCM könnten sich die Menschen insoweit vorbereitet haben, dass sie sich entsprechende Präparate, sofern nicht ohnehin routinemäßiger Bestandteil ihrer Hausapotheke, besorgten, und sie zu unterschiedlichen Anlässen dann einsetzten, sei es prophylaktisch (Prä-, Peri-, Postexpositionsprophylaxe) oder zur sofortigen Therapie bei Auftreten verdächtiger Symptome (auch unabhängig vom Vorliegen eines PCR-Test-Ergebnisses). Dieses PCR-Ergebnis spielt in einer solchen Situation ohnehin keine Rolle, denn die Chinesen würden die betreffende Präparate wie Arbidol oder TCM ja ohnehin bei einer influenza-ähnlichen Symptomatik einnehmen – also müssen sie gar nicht zu einer Teststation laufen und auf das Testergebnis warten, bevor sie mit ihrer Therapie beginnen. Ihre Therapie ist in jedem Fall „richtig“, zumindest schadet sie nicht, ob nun PCR-positiv oder negativ (einmal ganz abgesehen davon, dass einige Studien aus China zeigten, dass es viele falschnegative PCR-Befunde gab, zum Teil bis zu 40 % bei Patienten mit CoVid-spezifischen CT-Befunden. Möglicherweise waren die frühen PCR-Tests nicht empfindlich genug). Es ist inzwischen bekannt, dass ein frühzeitiger Einsatz antiviraler Therapie einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nimmt – eben jene „early-access-Strategie“, die ich schon am 1.3. und 21.3. gefordert hatte.

Es gibt aber in China nicht nur einen räumlichen Gradienten, der nur mittelbar einen Zeiteffekt (Zeitverzögerung zwischen Wuhan und anderen Regionen Chinas) abbildet, sondern auch einen direkten zeitlichen Gradienten:

Die Case Fatality Rate nahm im Laufe der Zeit stark ab; 17,3 % der Personen, deren Symptome zwischen dem 1. und 10. Januar begannen, starben. Von den Patienten, deren Symptome nach dem 1. Februar begannen, verstarben nur 0,7 % (Ref. 3). Das mag man weitgehend mit verbesserten Erkenntnissen und dadurch verbesserter medizinischer Versorgung und Erfahrung erklären, gleichwohl liegt eine Sterberate von 0,7 % unter dem Erwartungswert selbst bei optimaler medizinischer Behandlung. Wenn man in Deutschland eine optimale Behandlung nach Hospitalisierung unterstellt, dann lag bereits zum Stichtag 2.4. die im Situationsbericht des RKIs erwähnte Sterberate mit 1,2 % deutlich höher als die chinesische für jene Personen, die nach dem 1.2. in China erkrankten. Und die Sterberate steigt in Deutschland weiter stetig an: Noch am 26.3. lag sie bei 0,5 %, am 31.3. schon bei 0,9 %, am 2.4. bei 1,2 %, am 5.4. bei 1,5 %. Mit einem weiteren Anstieg ist zu rechnen, wenn man die erhebliche Dynamik der Entwicklung berücksichtigt. Schließlich werden von denen, die als infiziert, aber noch nicht geheilt gemeldet sind, und vor allem von jenen, die jetzt auf Intensivstation liegen, auch noch viele weitere Personen sterben, so dass die aktuell am 2.4. vom RKI gemeldete Sterbequote immer noch eine Unterschätzung darstellt. Das RKI gab selbst am 3.4. bekannt, dass es mehr Corona-Tote geben dürfte, als statistisch erfasst würden, nämlich Corona-Tote unter Ungetesteten, die nicht in die Corona-Statistik eingehen und dann z.B. mit den Diagnosen Herzversagen, Lungenversagen, Sepsis usw. nicht als Corona-Tote identifiziert werden, auch wenn das Corona-Virus letztendlich zu den finalen Todesursachen führte. Man stirbt ja nicht am Virus selbst, sondern an den Folgen der Infektion in Bezug auf einzelne oder mehrere Organe oder Organsysteme. Dasselbe Problem dürfte natürlich auch in China bei der Erfassung der Todesfälle bestehen. Letztendlich kann man daher nur die Todesraten beider Länder vergleichen, die auf Corona bezogen sind, und der Bias, der durch Untererfassung von Todesfällen bedingt ist, dürfte in beiden Ländern gleichermaßen auftreten und verfälscht damit die Sterbequoten in ihrer absoluten Höhe, nicht aber ihrer Relation untereinander (beim Vergleich Deutschland versus China): beide Länder haben schließlich das gleiche Risiko der Untererfassung.

Wenn aber die Sterbequote für Neufälle ab 1.2. in China deutlich niedriger ausfällt als in Deutschland (am 5.4.: 1,5 % in Deutschland bei steigender Tendenz versus 0,7 % in China), so wird man das kaum auf eine überlegene Intensivmedizin in China zurückführen können – und auch nicht auf Unterschiede in den Kapazitäten an Intensivbetten und Beatmungsplätzen, zumal diese zur Zeit in Deutschland ja noch ausreichen und noch nicht bis an ihre Grenzen ausgereizt sind. Die Ursache für die höhere Sterblichkeit in Deutschland kann also nicht in der Effizienz der Intensivmedizin zu suchen sein, sondern muss im früheren Krankheitsverlauf – „vor der Intensivstation“ – ansetzen.

In Deutschland gibt es keinen Zugriff auf potenziell geeignete „antivirale“ Präparate bzw. Präparate mit einem gewissen Anti-SARS-Cov2-Potential; weder OTC (was wegen der schnellen Verfügbarkeit wichtig wäre – im Idealfall als Bestandteil der Hausapotheke) noch auf Rezept (wenn man mal vom hypothetischen, verschreibungspflichtigen off-label-Einsatz von Hydroxychloroquin absieht, von dem ja so dringend abgeraten wird). Wobei ein rezeptpflichtiges Präparat in Corona-Zeiten schon wieder zu einer langen Verzögerung führt (Hausbesuch des Hausarztes ... wenn er überhaupt kommt ...), die der early-access-Strategie zuwider laufen würde.

Wie sieht also die Behandlung eines CoVid-Erkrankten in Deutschland aus?

Der tatsächlich (nach PCR-Test) oder vermeintlich (nach Symptomen bzw. Kontakt-/Risikoanamnese) CoVid-Erkrankte bleibt zuhause, isoliert und unter Quarantäne. Eine „antivirale“ Medikation erhält er nicht, er kann sich auch nicht rechtzeitig im Vorfeld für seine Hausapotheke entsprechend „eindecken“. *Es gibt nichts*. Bei Fieber kann er Paracetamol nehmen – Ibuprofen gilt als umstritten. Beides würde aber sowieso nur gegen Fieber helfen, nicht gegen SARS-Cov2. Es gibt nicht einmal eine klare Aussage, ob man das Fieber überhaupt senken soll, bzw. ab welcher Fieberhöhe? Das wäre durchaus eine wichtige Frage, weil Fieber den Verlauf der Krankheit unter Umständen günstig beeinflussen kann und es Berichte gibt, dass fieberfreie oder –arme Verläufe vor allem bei älteren Patienten eher zu einem kritischen Outcome führen. Insofern bleibt die Frage unbeantwortet, ob man überhaupt gegen das Fieber vorgehen sollte, abgesehen von Extremwerten? Ist es besser, das Fieber auszuhalten? Die Situation ist ja anders als bei einem grippalen Infekt, wo man schnell zu Fiebertmitteln greift, weil man morgen oder übermorgen wieder auf die Arbeit will oder muss. In Sachen CoVid ist man sowieso erstmal in Quarantäne. Die Frage nach der Arbeitsfähigkeit ist irrelevant. Da stellt sich dann schon die Frage, ob es nicht besser ist, dem Fieber bis zu einer bestimmten Grenze freien Lauf zu lassen?

Und so wartet in Deutschland der quarantänisierte CoVid-Erkrankte ohne jegliche Therapie, die sich auch nur ansatzweise gegen das Virus oder seine Folgen richten könnte, einfach ab, was sein Immunsystem nun spontan mit dem Virus macht?

Das kann gut gehen, im weiteren Verlauf, vor allem ab Beginn der zweiten Woche, aber auch kritisch werden. Wenn dann starke Atemnot oder andere gravierende Erscheinungen hinzutreten, ruft man die 112 und kommt ins Krankenhaus. Wichtig ist auch zu wissen: wenn Sauerstoffmangel besteht, wird in Deutschland recht schnell für Intubation/invasive Beatmung entschieden, also eine für den Patienten sehr belastende Behandlung. Das hängt auch mit Infektionsschutzgründen für das Personal (Aerosolbildung usw. bei weniger

invasiven Methoden) zusammen. In China wird da wesentlich konservativer vorgegangen, was Sauerstoffgabe/Beatmung betrifft, und die mechanische Beatmung stellt (neben der extracorporalen Membranoxygenation) nur die Ultima Ratio dar, wenn alles andere nicht funktioniert hat (vgl. Ref. [4]). Und obwohl in Deutschland also viel eher invasiv beatmet wird, haben wir – bezogen auf Fälle ab 1.2.2020 – bereits jetzt eine höhere Sterblichkeit als in China (nach dem 1.2.), und das bei weiter deutlich steigenden Sterberaten bei uns ...

Wie die Erfahrungen aus China zeigen, ist der Ablauf dort also ein völlig anderer. Nicht der Verlauf der Krankheit, sondern der Ablauf hinsichtlich der Verfügbarkeit medizinischer Versorgungsoptionen, einschließlich der Selbsttherapie, unterscheidet sich fundamental:

Wenn nicht schon zur Prophylaxe (wie in der Arbidol-Studie), scheinen in China die Menschen spätestens ab Symptombeginn auf „Präparate mit antiviralem Potenzial“ (um es vorsichtig auszudrücken) aus ihrer Hausapotheke bzw. OTC aus der Apotheke zurückzugreifen. Die 85%-Quote für TCM wurde schon erwähnt, für Arbidol liegen keine bevölkerungsweiten Daten vor, es scheint aber weit verbreitet sein und gehört vielen Publikationen aus China zufolge zur absoluten Standard-Therapie bei CoVid. In manchen Ländern sind auch Interferon-Sprays frei verkäuflich. Das alles gehört somit zum Spektrum der Möglichkeiten der Selbsttherapie, die in Deutschland allesamt unzugänglich und damit unmöglich sind.

Werden CoVid-Patienten in China dann doch in einer Klinik behandelt (was in vielen Fällen nicht erst dann der Fall ist, wenn Beatmungspflicht besteht), erhalten sie typischerweise einen zum Teil unsystematisch erscheinenden Mix aus Substanzen mit antiviralem Potenzial über Arbidol und TCM hinaus. HIV-Mittel wie Lopinavir/Ritonavir treten dann meist hinzu, eventuell das Hepatitis-C-Mittel Ribavirin und oft auch inhalierbares Interferon. Bei weiterer Verschlechterung treten dann die High-Tech-Therapien wie Tocilizumab, andere Antikörpertherapien, Rekonvaleszenten-Plasma usw. hinzu. Dafür ist man mit Intubation und invasiver Beatmung zurückhaltender als bei uns – so jedenfalls der summarische Eindruck aus einer Vielzahl von „Berichten“ aus China, die man eher als Berichte bezeichnen sollte, weil sie ja keine kontrollierten Studien, sondern „Beobachtungs-“ oder „Verlaufsstudien“.

Es ist offenbar dieser mehr oder weniger diffus erscheinende Mix aus allem möglichen, was Chancen auf eine Wirksamkeit bietet, der es im nachhinein dann bei retrospektiven Analysen der Datensätze so schwierig und unmöglich macht herauszuarbeiten, was nun tatsächlich wie gut geholfen hat.

Entscheidend ist aber: es kann schon zuhause ab Symptombeginn (und möglicherweise sogar in einem prophylaktischen Ansatz vor Auftreten von Symptomen), also sehr frühzeitig, mit Präparaten mit antiviralem Potenzial therapiert werden, und wenn der Patient dann doch in die Klinik kommt, wird diese Therapie dann durch weitere Präparate ergänzt. Selbst Kinder erhalten HIV-Mittel (Lopinavir/Ritonavir) als Sirup – und durchaus nicht auf Schwerstfälle beschränkt.

In China besteht also ein offenbar auch durchaus genutzter „early access“ zu Präparaten mit antiviralem Potenzial, und wie die Arbidol-Studie zeigt, werden diese teilweise bereits prophylaktisch eingesetzt, während in Deutschland jedenfalls bis zur Krankenhausaufnahme keinerlei Therapieoption besteht, die sich konkret gegen SARS-CoV2 und nicht nur gegen Fieber richtet.

Nutzen der frühen antiviralen Therapie

Der frühe Zugang zu Medikamenten mit antiviralem Potenzial ist ein fundamentaler Unterschied zwischen Deutschland und China. WU et al. (5) konnten zeigen, dass eine frühe antivirale Therapie zu mildereren Verläufen und einer besseren Prognose führt. Dabei kommt es sogar auf Stunden an: in ihrer Studie hatten Patienten mit einem milden/moderaten Verlauf nach durchschnittlich 1,19 Tagen nach Krankheitsbeginn mit antiviraler Therapie begonnen, Patienten mit schwerem Verlauf nach durchschnittlich 2,65 Tagen – ein Unterschied von nur knapp 36 Stunden. Und dieser Unterschied war sogar hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Arbeit, die auf insgesamt 280 Patienten beruht, identifizierte drei Risikofaktoren für schwere Erkrankung/Progression: (a) Alter über 65 Jahre, (b) Komorbidität und (c) die Zeitdifferenz zwischen Krankheitsbeginn und antiviraler Therapie. *„It is recommended that timely antiviral treatment should be initiated to slow the disease progression and improve the prognosis.“* (WU et al.).

Dies gilt auch für die Lungenbefunde, also den Grad der Lungenentzündung bzw. Lungenbeteiligung in CT-Untersuchungen. Auf der Basis von 25 Patienten wurde der Einfluss der Zeit zwischen Symptom- und Therapiebeginn auf den Lungen-CT-Befund untersucht. Verglichen wurden „bis 3 Tage“ gegen „mehr als 3 Tage“ (Ref. 6). Die Gruppe mit späterem Therapiebeginn hatte im weiteren Verlauf im Durchschnitt wesentlich schlechtere radiologische Lungenbefunde (höhere Schweregrad-Scores), und die Ausheilung der Lungenbefunde dauerte bei ihnen mehr als doppelt so lange (13 statt 6 Tage). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren trotz kleiner Fallzahl hochsignifikant.

Es gibt viele weitere Arbeiten, die einen Vorteil einer sehr früh einsetzenden antiviralen Therapie nahelegen oder fordern. Es wurden hier nur zwei als exemplarische Beispiele ausgewählt.

Entsprechendes kennt man auch von SARS. Dort führte in einer retrospektiven gematchten Kohortenstudie der frühzeitige Einsatz des HIV-Mittels Lopinavir/Ritonavir gegenüber dem Nicht-Einsatz des Mittels (d.h. „nur“ Standard-Therapie) zu einer Senkung der Sterblichkeit von 15,6 auf 2,3 % und der Intubationsrate von 11,0 % auf 0 %. Der späte Einsatz von Lopinavir/Ritonavir als „Rettungstherapie“ brachte dagegen keinen Nutzen mehr im Vergleich zu gleich schwer erkrankten Patienten ohne Lopinavir/Ritonavir (10). Der Nutzen von Lopinavir/Ritonavir im Zusammenhang mit SARS-CoV2 ist zwar strittig, wobei entsprechende Untersuchungen aber unbedingt die Zeitkomponente (früher vs. später Einsatz) berücksichtigen sollten. Dies aber nur als Randbemerkung – Lopinavir/Ritonavir im Kontext von SARS sei hier vor allem erwähnt als Beleg für die wichtige Rolle einer früh einsetzenden antiviralen Therapie, und warum sollte das bei SARS-Cov2 anders sein als bei „SARS 1“?

Im Sinne der Prä-/Postexpositionsprophylaxe wäre Lopinavir/Ritonavir aber wegen der Nebenwirkungen ohnehin problematisch, und es ist sicherlich kein Medikament, das man rezeptfrei „OTC“ verkaufen könnte.

Wer allerdings über eine Präexpositionsprophylaxe mit Chloroquin-Präparaten diskutiert, könnte auch Lopinavir/Ritonavir in seine Überlegungen mit einbeziehen, zumal es dann Differentialindikationen je nach Vorerkrankungen und individuellen Kontraindikationen geben könnte; selbst genetische Polymorphismen spielen eine Rolle hinsichtlich der Wirksamkeit der zur Diskussion stehenden antiviralen Präparate, wobei Chloroquin für Europäer als akzeptabel erscheint, für Afrikaner dagegen problematisch. Lopinavir/Ritonavir sollte zurückhaltend bei Ostasiaten eingesetzt werden (Ref. 11). Letztendlich könnten Gentests einen Weg in eine individualisierte CoVid-Therapie öffnen (Ref. 11) – was letztendlich wegen der Zeitverzögerung aber wieder einer early-access-Strategie im Wege steht. Denkbar wäre das für eine Präexpositionsprophylaxe, wenn die betreffende Person solange unexponiert bleiben kann, bis die Ergebnisse des Gentests vorliegen und geklärt ist, welches Präparat aufgrund der individuellen genetischen Konstitution am besten zur PREP geeignet ist.

In der Gesamtschau sind dies alles starke Indizien, dass eine frühzeitige Therapie mit „Präparaten mit antiviralem Potenzial“ (anders sollte man sie zur Zeit sicherheitshalber nicht nennen) die Prognose verbessert und damit das Risiko des Abdriftens in schwere bzw. invasiv beatmungspflichtige Verläufe verringern dürfte.

[Ein Konzept für eine Early-Access-Strategie zu dem offenbar hochwirksamen Tocilizumab für Fälle, die sich in Richtung auf einen schwereren Verlauf entwickeln, wird in der Fußnote unter dem Literaturverzeichnis skizziert].

Fazit

Und damit schließt sich der Bogen zu den unterschiedlichen Sterberaten in China sowohl im zeitlichen wie räumlichen Verlauf, auch im Vergleich mit Deutschland. So konnte auch gezeigt werden, dass sich die Epidemie in China parallel zur Ausbreitung von Informationen über SARS-Cov2 abschwächte (Ref 14): als die Menschen besser informiert waren, sich vorbereiteten und adäquat verhielten, gingen die Infektionsraten zurück. Ob medikamentöse Prophylaxe dabei auch eine Rolle spielte, konnte diese Arbeit selbstverständlich nicht klären.

Zumindest kann man die Hypothese formulieren, dass der starke Rückgang der Sterblichkeit in China im Zeitverlauf neben anderen Faktoren auch darauf zurückzuführen sein könnte, dass die frühzeitige Selbsttherapie mit OTC-Präparaten oder gar deren prophylaktischer Einsatz dabei eine Rolle gespielt haben könnten.

Wenn die Early-Access-Strategie aber Vorteile in Hinblick auf die Prognose bietet, dann gilt das für die Prä- oder Postexpositionsprophylaxe umso mehr, denn diese stellen quasi die Optimierung der Early-Access-Strategie dar: wer sich dann trotz der Prophylaxe noch infiziert und erkrankt – es wird ja nicht unterstellt, dass PREP oder PEP mit 100 % Sicherheit funktionieren –, steht dann wenigstens vom ersten Moment der Infektion an unter antiviraler Therapie, noch vor dem Auftreten der ersten Symptome (falls diese dann überhaupt noch auftreten).

Darauf beruht die Vermutung, dass eventuelle Infektionen, die dann trotz PREP/PEP noch auftreten, milder verlaufen und tolerabler sind. Die Arbidol-Studie konnte das nicht

untersuchen, weil es unter der Arbidol-PEP nur zu insgesamt zwei Infektionen bei Risikopersonen kam – das reicht nicht für eine statistische Auswertung des Schweregrades.

Wie oben erwähnt, bemisst sich der Erfolg der PREP/PEP nicht nur an vermiedenen Infektionen, sondern auch am Schweregrad der trotz Prophylaxe erfolgten CoVid-Erkrankungen. Aus individualmedizinischer Sicht ist nicht einmal die Vermeidung einer CoVid-Infektion oder –Erkrankung das oberste Ziel, sondern die Vermeidung schwerer, hospitalisierungs- und vor allem invasiv beatmungsbedürftiger Fälle. Eine milde oder kaum bemerkte CoVid-Erkrankung, die im Verlauf zu einer zumindest zeitlich begrenzten Immunität führt (bis die Impfung verfügbar ist), ist nichts, vor dem man sich ernsthaft fürchten müsste – wenn man sich sicher sein könnte, dass sie nicht in einen schweren oder kritischen Verlauf abdriftet.

Auf Populationsebene stellt natürlich auch die Vermeidung von Infektionen ein wichtiges Ziel dar, da jemand, der sich nicht infiziert, auch keine anderen anstecken kann. Dies trägt dann zur Abnahme der Basisreproduktionszahl und damit zur Abschwächung der Epidemie und Pandemie bei, und es gibt schon Modellationen, dass sich auch eine frühe antivirale Therapie auf den Epidemieverlauf günstig auswirken würde.

Präexpositionsprophylaxe, Postexpositionsprophylaxe (beides für Risikogruppen, sowohl durch berufliche Exposition wie durch Alter/Komorbidität definiert) sowie early-access-Strategie zu Präparaten mit antiviralem Potenzial wären somit wichtige Beiträge zur Verringerung der Reproduktionszahl und Schwächung der Epidemie, um die Zeit zu überbrücken, bis eine gut wirksame Impfung verfügbar ist.

In Deutschland ist das aber nicht möglich.

Umifenovir ist weder in Deutschland noch EU-weit zugelassen. Gäbe es nicht diese Zulassungshürde, könnte man wahrscheinlich sofort mit der Produktion in großen Mengen beginnen, denn die Patente dürften abgelaufen sein: Die erste Publikation zu Umifenovir stammt aus dem Jahr 1991 und berichtet über seinen Einsatz in 1990 (Ref. 7). Das Problem stellt also nicht das Patentrecht, sondern das Arzneimittelrecht dar. Andere Länder reagieren da flexibler, man denke z.B. an die superschnelle Zulassung von Chloroquinpräparaten mit der Indikation CoVid-19 in den USA oder die spontane (wenn auch zeitlich erstmal befristete) Zulassung des japanischen Favipiravirs in China.

Deutschland ist dagegen nicht handlungsfähig, sondern nur ein Zuschauer von dem, was sonst in der Welt passiert und anderswo arzneimittelrechtlich möglich ist. Ein deutscher Politiker, der Vorschläge machen würde, die das etablierte Arzneimittelrecht in dieser Situation, auch nur anlassbezogen, vorübergehend, zeitlich befristet, umgehen, übergehen, aushebeln, schwächen oder durchlöchern würden, könnte das politisch nicht überleben. Sein Rücktritt wäre sicher.

Die Prä- oder Postexpositionsprophylaxe bleibt in Deutschland ein Traum, der unerreichbar ist. Wir haben uns mit den vielen Vorschriften, Restriktionen, Verboten und Maximalstandards in eine Situation gebracht, in eine Falle, in der wir jetzt festsitzen und nicht mehr rauskommen. Eine Corona-PREP/PEP wird es hier nicht geben. Dabei wäre sie vor allem für Risikopersonen und beruflich Exponierte so wichtig, wenn der Deckel der Kontaktbeschränkungen wieder gelüftet wird ...

Dabei wäre die Entwicklung einer PREP sogar sehr schnell möglich: nachdem sich sowohl einige Primatenarten wie auch Nicht-Primaten (vor allem Frettchen) als geeignete Tiermodelle für SARS-CoV-2 herausstellten, ließe sich die Wirksamkeit verschiedener Stoffkandidaten (einschl. Arbidol) in einem PREP-Ansatz schon binnen weniger Tage klären. Danach könnte man dann in prospektive Studien am Menschen (idealerweise an Hochrisikogruppen und in hochexponierten Gruppen) einsteigen, wobei die Schwelle für solche Studien umso niedriger ist, je „harmloser“ die betreffenden Substanzen sind. Auch das ist aber ein längerer Weg.

Wenn man also der ZHANG'schen Arbidol-Studie nicht „glaubt“, weil sie ja noch nicht durchs Peer Review ist – worum nimmt man dann nicht Arbidol und probiert es im Tierversuch in einer PREP-Situation aus? Es ist sehr bequem, sich darauf zu berufen: *„das ist nicht durchs Peer Review durch, also geht es uns nichts an“*.

Dafür können wir uns immerhin rühmen, eines der strengsten, schützendsten, wohlmeinendsten und restriktivsten Arzneimittelrechte der Welt zu haben. Contergan wirkt eben immer noch.

Dem invasiv beatmeten CoVid-19-Patienten auf der Intensivstation kann dieses Wissen und diese Erkenntnis aber auch nicht mehr trösten.

Um es zum Abschluss nochmals zu betonen: ist es legitim, bei der Frage pro oder kontra PREP/PEP oder der Frage der Herbeiführung von Herdenimmunität nur auf den „durchschnittlichen“ Verlauf der CoVid-19-Erkrankung zu schauen und zu sagen: „für 80 % ist es ja nicht so schlimm ... nur 5 % müssen auf Intensivstation“ ... so als würde man von einem grippalen Infekt reden? Es gibt Menschen – darunter auch noch im Berufsleben stehende Personen – , die aufgrund von Alter und Vorerkrankungsprofil ein Sterberisiko von 20 %, 30 % oder 40 % im Falle einer CoVid-19-Erkrankung hätten, und ein etwa doppelt so hohes Risiko, invasiv beatmet werden zu müssen.

Und die Politik tut so, als sei die Beatmung ein „notwendiges Durchgangsstadium“ auf dem Weg zur Herdenimmunität, so dass man den Deckel der Kontaktbeschränkungen immer gerade so hoch heben kann, dass die Beatmungsplätze für die Neuinfizierten ausreichen. Als wolle man die Bevölkerung „kontrolliert“ und „dosiert“ durch die Beatmungsplätze durchschleusen. Dabei geht die zum Teil wochenlange Beatmung nicht nur mit verzögerter Rekonvaleszenz einher, sondern kann auch schwere bleibende Schäden hinterlassen wie Lungenfibrose, Demenz, Denkleistungsstörungen, kardiale Schäden und Pflegebedürftigkeit. Schon aus diesem Grund verbietet sich ein gesteuerter, kontrollierter, dosierter Weg in die Herdenimmunität, wenn dazu ca. 5 % der betroffenen Bevölkerung den „Umweg“ über die Intensivstationen und Beatmungsplätze nehmen müssen (den viele von ihnen nicht oder nur mit schweren dauerhaften Schäden überleben!).

Ist es vertretbar, dass Staatsanwälte, Arzneimittelrechtler, Zulassungsbehörden und andere staatliche (Verbots-)Institutionen diesen Menschen den Zugang zur PREP/PEP verweigern? Die Arzneimittelindustrie – allen voran die Generika-Hersteller – würden vermutlich

schnellstmöglich in diesen (Riesen-)Markt einsteigen, der sich da auftun würde, wenn sie es nur dürften.

Es wäre ein Megamarkt, denn selbst Präparate, die nur sehr peripher mit dem Schutz vor Corona zu tun haben, waren schon im Laufe des März ausverkauft oder nur noch mit Schwierigkeiten oder beschränkt lieferbar - z.B. carrageen-haltige Sprays, Povidon-Jod-haltige Mund-Rachen-Spülungen oder Pneumokokken-Impfstoff in Deutschland. In Frankreich wurde sogar Paracetamol knapp ...

Ein Präparat zur Corona-PREP/PEP würde auf eine riesige Marktlücke stoßen und böte den Generika-Herstellern, die in diesen Markt einsteigen, eine große Chance. Dass es keine PREP/PEP in Deutschland gibt, ist daher nicht den Arzneimittelherstellern vorzuwerfen, sondern den Politikern und Zulassungsbehörden, die um den Schutz des Volkes bemüht sind. Welchen Schutz für Menschen, die ein Sterberisiko von 20, 30 oder 40 % haben, wenn sie sich infizieren? Warum muss man diese Totgeweihten nun so dringend vor Umifenovir schützen, einem der meistverkauftsten OTC-Medikamente Russlands seit 30 Jahren?

Noch einmal zurück zum Artikel „Wissenschaftler einig: Genereller Shutdown keine langfristige Lösung“ aus der Berliner Zeitung vom 3.4. Die „sich einigen Wissenschaftler“ halten es für zumutbar, dass sich pro Woche 600.000 Bundesbürger neu infizieren (weil das Gesundheitssystem angeblich so viele Infizierte verkraften kann), 120.000 von ihnen schwere/kritische Verläufe erfahren, 30000 auf Intensivstation müssen und ca. 10000 bis 15000 versterben. Auf zwei Jahre hochgerechnet wären das dann 1 bis 1,5 Millionen Tote – also „nur“ 16 bis 24 % der Anzahl der Deutschen, die im 2. Weltkrieg als Soldaten oder Zivilisten starben.

Das alles ist dem deutschen Volk also zumutbar. Aber – jedenfalls solange nichts „Besseres“ zur Verfügung steht – Umifenovir zuzulassen und in großen Mengen zur PREP/PEP für Risikopersonen verschiedenster Risikokategorien zu produzieren – NEIN, das geht gar nicht, das ist VIEL ZU GEFÄHRLICH !!!

Literatur

(1) XIANG JT et al., Tribute to health workers in China: A group of respectable population during the outbreak of the COVID-19; Int J Biol Sci. 2020; 16(10): 1739–1740.

(2) YANG Y et al., Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. Int J Biol Sci. 2020 Mar 15;16(10):1708-1717. doi: 10.7150/ijbs.45538. eCollection 2020.

(3) Worldometer: coronavirus-death-rate

- (4) WANG K et al., The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. Ann Intensive Care. 2020 Mar 30;10(1):37. doi: 10.1186/s13613-020-00653-z.
- (5) WU J et al., Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/joim.13063.
- (6) HUANG G et al., Timely Diagnosis and Treatment Shortens the Time to Resolution of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Lowers the Highest and Last CT Scores From Sequential Chest CT. AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 30:1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23078.
- (7) OBROSOVA-SEROVA NP et al., [The protective action of arbidol during a rise in respiratory diseases in 1990]. Vopr Virusol. 1991; 36(5):380-1 (russisch).
- (8) MONTEMURRO N, The emotional impact of COVID-19: from medical staff to common people. Brain Behav Immun. 2020 Mar 30. pii: S0889-1591(20)30411-6.
- (9) YU S et al., Network pharmacology-based analysis of the role of traditional Chinese herbal medicines in the treatment of COVID-19. Ann Palliat Med. 2020 Mar 17. pii: apm.2020.03.27. doi: 10.21037/apm.2020.03.27.
- (10) CHAN KS et al., Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406.
- (11) WANG LY et al., Genetic Profiles in Pharmacogenes Indicate Personalized Drug Therapy for COVID-19; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041350>
- (12) YANG Y et al., Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. Int J Biol Sci. 2020 Mar 15;16(10):1708-1717. doi: 10.7150/ijbs.45538. eCollection 2020.
- (13) RUNFENG L et al., Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). Pharmacol Res. 2020; 104761. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104761.
- (14) LIN S et al., Research on the Influence of Information Diffusion on the Transmission of the Novel Coronavirus (COVID-19).

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20048439v1.full.pdf>

(15) TING XUE et al., Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak : a retrospective study in a single center; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20048579v1.full.pdf>).

(16) HULME OJ et al., Reply to Gautret et al. 2020: A Bayesian reanalysis of the effects of hydroxychloroquine and azithromycin on viral carriage in patients with COVID-19 10.1101/2020.03.31.20048777

(17) ZHAOWEI CHEN et al., Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

(18) XU X et al., Effective Treatment of severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv:202003.00026v1

(19) HEROLD T III et al., Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20047381v1>

(20) LIPPI G, FAVALORO EJ, D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis.; Thromb Haemost. 2020;. doi: 10.1055/s-0040-1709650

(21) DU HZ et al., Traditional Chinese Medicine: an effective treatment for 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). Chin J Nat Med. 2020; 18(3):206-210. doi: 10.1016/S1875-5364(20)30022-4.

(22) JOCKUSCH S et al., Triphosphates of the Two Components in DESCOVY and TRUVADA are Inhibitors of the SARS-CoV-2 Polymerase (IN VITRO!) <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.03.022939v1.full.pdf>

(23) ANFINRUD P et al., Could SARS-CoV-2 be transmitted via speech droplets? <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20051177>

(24) CHEN JY et al., Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. Chin Med J (Engl). 2020 Apr 1. doi: 10.1097/CM9.0000000000000839.

(25) MENG Z et al., An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061473v1>

(26) LIU Q et al., The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20056523v1.full.pdf>

(Stand: 3.4.2020)

Hinweis:

Sammlung von Studien mit unmittelbarer therapeutischer Relevanz für SARS-CoV-2

(Datensammlung, im Aufbau, noch nicht fertig):

<http://freepdfhosting.com/2d4f1a9d90.pdf>