

**Zu der Abhandlung des RKI: „Wiedereröffnung von Bildungseinrichtungen“,
Epidemiol. Bulletin 19/2020, online 23.4.2020**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Hinblick auf die in der o.g. Abhandlung angesprochene Thematik der Schulöffnung möchte ich Sie auf eine Studie aus Frankreich hinweisen:

FONTANET A et al., Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study.

Volltext-Quelle:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1.full.pdf>

Obwohl die betreffende Schule schon am 14.2. ferienbedingt geschlossen wurde, hatten sich insgesamt 38,3 % der Schüler, 34,3 % der Lehrer und 59,3 % der sonstigen Schulbeschäftigten infiziert. Wäre es nicht ferienbedingt zu der Schulschließung gekommen, hätte sich wohl innerhalb weniger Tage auch noch der Rest infiziert.

Dies belegt das hohe Risiko für Schüler und Lehrer.

Wichtig ist auch, die Tabelle 2 nicht misszuverstehen. Es handelte sich um eine „High School“. Das französische Schulsystem sieht ein „Lycee“ im Alter von 15 bis 17 Jahren vor, etwa vergleichbar unserer gymnasialen Oberstufe.

Tabelle 2 weist eine Infektionsrate von 40 % für die 15- bis 17-Jährigen aus, aber nur von 2,7 % für Schuler bis 14 Jahre. Wenn man sich die Fallzahlen anschaut (N=205 für 15 bis 17 Jahre, aber nur N=37 für „bis 14 Jahre“) und die von Deutschland abweichende Schulstruktur in Frankreich berücksichtigt (Wechsel ins Lycee mit ca. 15 Jahren), ergibt sich – auch in Einklang mit einer Infektionsquote von 38,3 % für „Schüler“ –, dass die Altersgruppe von 15 bis 17 Jahren im Wesentlichen die originären Schüler dieser Schule repräsentiert, und die Altersgruppe bis 14 Jahre jüngere Geschwister darstellen, die nicht diese Schule besuchen. Dazu passt auch, dass für Geschwister eine Infektionsquote von 10,2 % angegeben wurde (statt 38,3 % für „Schüler“).

Die Studie darf also nicht dahingehend fehlinterpretiert werden, dass für jüngere Kinder bis zur Pubertät ein geringeres Infektionsrisiko besteht: dazu trifft diese Studie **keinerlei Aussage**. Das Infektionsrisiko der postpubertären Schüler (15 bis 17 Jahre) liegt jedenfalls auf dem Niveau von Lehrern und sonstigem Schulpersonal. Geschwisterkinder von infizierten

Schülern wiesen eine Infektionsquote von 21,2 % auf (FONTANET, pers. Mitteilung) und damit in der Größenordnung von Elternteilen infizierter Schüler (17,4 %).

Der vergleichsweise gutartige Verlauf der Infektion in dieser Studie mit 5,3 % Hospitalisierung und 0 % Todesfällen ist mit der niedrigen Altersstruktur der Kohorte erklärbar.

11,4 % der untersuchten Elternteile erwiesen sich als infiziert. Diese 11,4 % beziehen sich auf 211 Elternteile, die die überwiegend minderjährigen Schüler zur Blutuntersuchung (Antikörper mit drei verschiedenen Methoden, dadurch > 99 % Spezifität/Sensitivität in der Gesamtschau der drei Methoden) begleiteten und dann selbst als Testprobanden teilnahmen. Dies betrifft also sowohl Elternteile infizierter wie nicht infizierter Schüler.

Elternteile infizierter (d.h. seropositiver) Schüler erwiesen sich dagegen zu 17,4 % als infiziert (seropositiv) (FONTANET, persönl. Mitteilung).

Unterstellt man, dass alle infizierten Kinder mit beiden Elternteilen zusammenleben würden, bedeutet dies, dass mehr als ein Drittel aller Familien von infizierten Kindern (mindestens) einen Infektionsfall in der Elterngeneration (mit den damit verbundenen höheren gesundheitlichen Risiken) erfuhren. **Mit anderen Worten: infizierte sich ein Kind in der Schule, liegt die Wahrscheinlichkeit bei über einem Drittel, dass sich mindestens ein Elternteil infiziert.**

Das Department Oise ist eine ländliche Gegend in Frankreich ohne eine einzige Großstadt. Dies spricht für großzügige Wohnverhältnisse in großen weitläufigen Häusern; nicht auszudenken, wie die Infektionsraten von Eltern und Geschwistern von infizierten Schülern ausgefallen wären, wenn ein solcher Infektionsverlauf in einer deutschen Großstadt mit den großstadttypisch beengten Wohnverhältnissen (viele Wohnungen, Häuser meist klein/kompakt gebaut) unter Lockdown-Bedingungen (viel Zeit zuhause bei der Familie) stattgefunden hätte. Jedenfalls wäre mit höheren Werten als 17,4 % für Elternteile und 21,2 % für Geschwisterkinder zu rechnen.

Zu beachten ist auch, dass die Infektionsquoten bei Eltern jüngerer Kinder viel höher ausfallen dürften, da 15- bis 17-Jährige in der Regel keinen so engen Kontakt mit den Eltern (soziale Kontakte, Spielen, Hausaufgabenhilfe, gemeinsame Unternehmungen) mehr pflegen als jüngere Kinder. Die vergleichsweise niedrig erscheinende Quote von 17,4 % infizierter Elternteile und 21,2 % infizierter Geschwister darf also nicht auf Kohorten mit jüngeren Schulkindern übertragen werden.

Auch die Arbeit von KLINGER et al.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20077123v1.full.pdf>

basierend auf weltweiten Datensätzen und Ländervergleichen, stellt eine Warnung dar, die Rolle der jungen Generation bei der Infektionsausbreitung in die älteren Generationen hinein nicht zu unterschätzen. Eine reduzierte Empfänglichkeit für SARS-CoV-2 in den ersten 15 Jahren nach BCG-Impfung führt gemäß dieser Studie über die Unterbrechung bzw. Schwächung von Infektionsketten zu einem relativen Schutz der älteren Generationen, während ein lange zurückliegender Schutz durch eigene BCG-Impfung im Kindesalter für die älteren Generationen offenbar irrelevant oder kaum relevant (d.h. nicht mehr protektiv) ist. Mit anderen Worten: hat die junge Generation (Kinder, Schüler) durch BCG-Impfung einen gewissen Immunschutz erhalten (was in Deutschland wegen der Abschaffung der BCG-Impfung 1998 nicht der Fall ist), dann reduziert sich das Risiko für die ältere Generation durch Abschwächung von Infektionsketten, die von der jüngeren Generation ausgehen. Die lange zurückliegende Impfung der älteren Generation als Kleinkinder (die in Deutschland erfolgt ist, da Abschaffung erst 1998) bietet der älteren Generation dagegen keinen Schutz mehr.

Es geht mir bei der Arbeit von KLINGER et al. nicht um die Rolle der BCG-Impfung an sich (die strittig ist), sondern um den Impact, den die Infektionsanfälligkeit der jungen Generation (0 bis 15 bzw. 0 bis 24 Jahre) auf das Schicksal der älteren Generationen hat, in dieser Studie festgemacht an der Mortalität: Die Infektionsanfälligkeit der Personen bis 15 Jahre (moduliert durch BCG-Impfung ja/nein) hat Einfluss auf die Mortalitätsraten der Älteren, unabhängig von deren eigenen BCG-Impfstatus. Der jungen Generation kommt damit eine wichtige Rolle als Überträger in die älteren Generationen hinein zu.

Geplante Schutzmaßnahmen bei Schulöffnung

Auch bei den im Falle einer Schulöffnung vorgesehenen Abstandsregelungen ist zu beachten, dass diesen eher ein symbolischer Wert zukommt. Die zahlreichen in den letzten Wochen von verschiedenen wissenschaftlichen Institutionen im Internet verbreiteten Videos zur Ausbreitung von Aerosolwolken z.B. nach Niesen, Husten, aber auch beim Sprechen oder Laufen (Sport) machen deutlich, dass ein quadratisches Abstandsgesetz hier nicht gilt, und in manchen Studien wurden Abstände erst von 8 oder gar 11 m bzw. 27 feet als sicher betrachtet, beim Sport sogar in speziellen Konstellationen (Läufer hintereinander) von 20 m.

Was das Tragen von Mund-Nasen-Schutz betrifft (wobei es aus Presseangaben unklar ist, ob dieses in der Schule zur Pflicht werden soll, oder nur eine Empfehlung darstellt), betont das RKI auch in jüngster Zeit immer wieder, dass das nur dem Fremdschutz und nicht oder wenig dem Eigenschutz dient.

Weder die Abstandsregelungen noch die Masken-Empfehlung stellen daher sichere Schutzmaßnahmen von hoher Protektionswirksamkeit dar, sondern dienen allenfalls einer

leichten bis moderaten Risikominderung, wenn ich die Aussagen des RKI zum Mund-Nasenschutz zugrunde lege. Die Schulen dürfen nicht annehmen, mit diesen Maßnahmen Infektionsübertragungen wirklich konsequent unterbinden zu können.

Wie hoch das Risiko der Infektionsübertragung nicht nur durch Husten, sondern auch nur durch Ausatmen von asymptomatischen Trägern innerhalb von Räumen ist, zeigt dieser Studie:

RIEDIKER M, TSAI DH:

Estimation of SARS-CoV-2 emissions from non-symptomatic cases

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20081398v1.full.pdf>

Es gab in Deutschland bisher (Stand 28.4.) nur einen Corona-Todesfall in der Altersgruppe 0 bis 9 Jahre und einen weiteren in der Altersgruppe 10 bis 19 Jahre. Unter diesem Aspekt mag man die Schulöffnung als gerechtfertigt ansehen. Zu beachten ist jedoch auch die erhöhte Prävalenz atypischer Kawasaki-Syndrome, die in den letzten Wochen aus verschiedenen Ländern berichtet wird und mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in kausalem Zusammenhang mit COVID-19 steht.

Wer immer noch der Meinung ist, dass man Eltern diese Risiko zumuten könnte, möge sich bitte die Daten der ersten 500 hospitalisierten Patienten aus einem Krankenhaus in London anschauen:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20075119v1>

FIELD RE et al.: Cohort profile: Preliminary experience of 500 COVID-19 positive cases at a South West London District General Hospital.

Bis zum Stichtag der Untersuchung, 14. April, hat keine Frau über 60 Jahren und kein Mann unter 50 Jahren die Intensivstation lebend verlassen!

Verfassungsrechtlich geschützte Rechte der Eltern und ggf. haushaltsangehöriger Großeltern

Neben den gesundheitlichen Interessen der Kinder selbst sind aber auch die gesundheitlichen Interessen der Eltern sowie evtl. im gleichen Haushalt lebender Großeltern zu berücksichtigen.

Im Zusammenhang mit der Schulöffnung ist vor allem auf Artikel 2 Absatz 2 GG abzustellen, in Verbindung mit Artikel 1 Absatz 3 GG.

Betrachten wir daher das Prozedere für den Fall, dass ein Coronafall im Umfeld des eigenen Kindes in der Schule auftreten würde oder bereits das eigene Kind betroffen (infiziert) oder infektionsverdächtig (symptomatisch) ist:

Die Eltern würden informiert und mit dem Kind unter Quarantäne gestellt. Eine prophylaktische Therapie im Sinne einer Chemoprophylaxe (d.h. Prä- oder Postexpositionsprophylaxe) ist in Deutschland weder verfügbar noch zugänglich; sie ist sogar inzwischen ausdrücklich verboten.

Man wartet also zuhause auf Symptome. Wenn man Symptome bekommt, stellt sich die Frage, ob man in eine Fieberambulanz zur Untersuchung (PCR) geht, bzw. ob man dies überhaupt darf (schließlich steht man unter Quarantäne). Ein Selbsttest auf Corona ist nicht verfügbar; eventuelle Antikörpertests als Selbsttest (laut Presseabgaben aber für Privatpersonen sowieso verboten; Apotheken machen sich strafbar, wenn sie diese an Privatpersonen abgeben) schlägt sowieso noch nicht an und wäre nicht indikationsgerecht.

Ob PCR-bestätigt oder nicht, wartet man also als Eltern(teil) in der Quarantäne ab, wie sich die Symptome entwickeln. Bei zunehmenden Symptomen, vor allem einsetzender Atemnot, ruft man dann den Krankenwagen und wird hospitalisiert (Hospitalisierungswahrscheinlichkeit in Deutschland laut RKI: 17 %). Dort kommt man dann je nach weiterer Entwicklung auf Intensivstation und wird dort mit einer Wahrscheinlichkeit von 73 % beatmet (Quelle: RKI). Die Sterblichkeit auf Intensivstation liegt bei ca. 30 %, bei Beatmeten auch höher.

Wir wissen inzwischen, dass sich das Schicksal eines Infizierten schon sehr früh entscheidet. Auch wenn sich schwere Symptome wie schwere Atemnot usw. meist erst im Verlauf (oft zu Beginn) der zweiten Krankheitswoche einstellen, die dann zur Hospitalisierung führen, ist das Schicksal zu jenem Zeitpunkt eigentlich schon entschieden. Schon um den vierten Tagen nach Auftreten der Symptome herum zeigen Entgleisungen einer Reihe von Blutwerten (z.B. Lymphopenie, CRP, LDH, D-Dimer, Gerinnungsparameter, später auch IL-6 u.v.a) an, unabhängig vom Schweregrad der Symptome zu diesem Zeitpunkt, welchen Krankheitsverlauf die Krankheit weiter nehmen wird und insbesondere ob sie in die Stadien II (Hyperinflammation) und III (Zytokinstürme, Hyperkoagulopathie, intravasale Gerinnung vor allem in den Lungen, schwere Thrombozytopenie, u.a. wegen heparin-induzierter anti-heparin-PF4-Antikörper, Organschäden/Multiorganversagen, Nierenversagen usw.)

fortschreiten wird. Das Schicksal des Patienten ist also zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Infektionsverlauf schon besiegelt, unabhängig vom Schweregrad seiner Symptome zu jenem Zeitpunkt.

Welche Faktoren so früh im Krankheitsverlauf das weitere Schicksal determinieren (die entgleisenden Blutwerte sind ja nur ein Indikator dieser Faktoren, nicht deren Ursache), ist unbekannt. Man vermutet als Einflussfaktoren Viruslast (Infektionsdosis, Kinetik der Expansion der Viruslast im Körper), genetische Polymorphismen von ACE2, TMPRSS2, vor allem aber auch Immungenen sowie Genen der Interferonantwort, epigenetische Faktoren wie Expressionsniveau von Rezeptoren (wie ACE-Rezeptoren in der Lunge – darum wirken ACEIs/ARBs in der Hochdrucktherapie präventiv vor schweren Verläufen und Tod mit Odds Ratios von 0.56 für schwere Erkrankung und 0.38 für Tod [GHOSAL et al.]), aber auch Expressionsniveau von Immungenen und Genen mit Interferonbezug; Unterschiede im Darmmikrobiom mit ihren Auswirkungen auf das Immunsystem und Expressionsniveau von ACE2 und TMPRSS2, HLA-Antigene, ethnischer Background, Blutgruppe, epigenetische Auswirkungen von Begleiterkrankungen wie z.B. Diabetes, Bluthochdruck u.a., Präexposition gegenüber Heparin, eventuelle Antikörperbildung (HIT-Syndrom) gegen Heparin; Zustand des Darmmikrobioms; Zustand des Immunsystems (genetisch / epigenetisch / konditioniert), wobei kurioserweise ein hochreguliertes, optimiertes Immunsystem nicht einmal günstig, sondern eher ungünstig sein könnte, was die Prognose betrifft, weil hochregulierte Immunsysteme die pathogenetischen Faktoren im Stadium II und III fördern.

So zeigte eine Studie an HIV-Infizierten in China, dass sich nur solche HIV-Infizierten symptomatisch mit COVID-19 infizierten (sofern sie keine Protease- oder Integrase-Hemmer zur antiretroviralen Therapie nahmen, sondern Reverse-Transkriptase-Hemmer analog unserem Truvada), die normale CD4-Werte hatten. HIV-Infizierte mit niedrigeren CD4-Werten wurden nicht symptomatisch (und daher nicht per PCR untersucht). Man vermutet, dass letztere sich (unter Reverse-Transkriptase-Hemmern) zwar mindestens mit gleicher Wahrscheinlichkeit infizierten wie solche mit normalen CD4-Werten, aber aufgrund der herunterregulierten Funktion der T-Zellen keine Symptome entwickelten und daher nicht diagnostiziert wurden (GUO et al.), d.h. schwache Immunität aufgrund eines relativen Mangels bestimmter T-Zelltypen als prognostisch günstiger Faktor – ein scheinbares Paradoxon bei einer Infektionskrankheit, aber damit erklärbar, dass der Mensch bei COVID-19 nicht am Virus stirbt, sondern an seiner eigenen überschießenden oder fehlgesteuerten Immunreaktion (vgl. auch HÄRTER et al.).

Auch sind mir aus Deutschland Kasuistiken bekannt, wo eigentlich banale und inzwischen längst ausgeheilte virale Infektionen einige Monate vor der COVID-Infektion zu fatalen Verläufen führten, ohne andere unterliegende Risikofaktoren. Auch dies könnte die Hypothese aufwerfen, dass eine residuale Immunstimulation durch (abgeheilte und eigentlich erfolgreich besiegte) vorausgehende Infektionen in den letzten Monaten einen eigenständigen Risikofaktor für schwere und fatale COVID-Verläufe darstellen. Das sollte mal näher untersucht werden. Immunstimulation nicht als prognostisch günstiger, sondern als

prognostisch schlechter Faktor – im Sinne des o.g. Paradoxons aber durchaus plausibel. Das wäre wirklich mal eine wichtige epidemiologische Forschungsfrage: welchen Einfluss haben frühere Infektionen (viral oder bakteriell) in den letzten Monaten vor der COVID-Erkrankung auf die Prognose, insbesondere wenn sie mit Indikatoren der Immunstimulation (wie Fieber, Nachtschweiß usw.) einhergingen? Auch medikamentös immunsupprimierte Patienten zeigen vergleichsweise milde Krankheitsverläufe (z.B. CAVAGNA et al.). Immunstimulation durch vorausgegangene (überwundene) Infektionen könnte daher einen eigenständigen Risikofaktor für schwere oder fatale Verläufe darstellen.

Sehr wichtig ist auch die Kontrolle des Blutzuckerspiegels – auch bei Nichtdiabetikern (z.B. Stress-Hyperglykämie). Im Falle einer Hyperglykämie ist eine therapeutische Korrektur unbedingt erforderlich, da Hyperglykämie (unabhängig vom Diabetiker-Status) die Prognose wegweisend verschlechtert, vor allem wegen erhöhter IL-6-Spiegel (vgl. IACOBELLIS et al.).

Auf jeden Fall ist klar, dass es in Deutschland für von Schulinfektionen betroffene Eltern keine Hilfe gibt, außer dass man sich zum gegebenen Zeitpunkt bei gravierenden Symptomen ins Krankenhaus einweisen lässt; allerdings ist das dann wie oben dargestellt schon viel zu spät, weil das Schicksal dann schon längst entschieden ist, und für die (nach Blutwerten beurteilt) Todgeweihten stellt die Therapie im Krankenhaus lediglich noch eine palliative Therapie dar, die das Leiden und die Hölle auf Intensivstation verlängert, anstelle eines schnelleren Todes zuhause.

Es gibt inzwischen unzählige internationale Arbeiten, die sich mit der Prognoseschätzung und Triage anhand von Blutparametern z.B. zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und im weiteren Verlauf beschäftigen, ich will daher im Detail hier nicht mehr darauf eingehen. Es ist einfach Fakt, dass sich die Prognose schon in den ersten Tagen im Krankheitsverlauf entscheidet und an Blut- (und sogar Urin-)Werten ablesbar ist, völlig unabhängig vom Schweregrad der Symptome zu diesem Zeitpunkt. Man kennt genug Beispiele von Politikern und Prominenten, die sich „in gutem Zustand“ als infiziert aus ihrem Homeoffice melden, berichten, dass sie indiziert sind, es ihnen aber recht gut geht und sie weiter im Homeoffice arbeiten ... und einige Tage später, vor allem in der zweiten Woche ... hört man dann nichts mehr von diesen Politikern oder Prominenten aus dem Homeoffice ... oder sie wurden inzwischen ins Krankenhaus aufgenommen (Beispiel Boris Johnson – der nach anfänglicher Weiterarbeit im Homeoffice plötzlich auf Intensivstation musste).

Diese Todesweihung ist, wie oben dargestellt, nicht zwingend an schwere Vorerkrankungen im Sinne einer lediglich um einige Wochen oder Monate vorgezogenen Sterblichkeit für moribunde Personen wie im Falle von jüngeren Influenza-Epidemien (außer 1918) oder Hitzeperioden gebunden, sondern bereits endogen vorgegebenen durch eine Vielzahl von nicht beeinflussbaren und bisher nicht sicher vorhersehbaren Faktoren genetischer, epigenetischer, mikrobiombezogener (Darmmikrobiom) und immunologischer Art.

Im Grunde genommen bräuchte man ein System, in dem Infizierten in den ersten Tagen der Infektion täglich und im weiteren Verlauf bei permanent gutartigen Blutwerten ab der zweiten Woche dann zweitäglich Blut abgenommen und untersucht würde. Am besten durch bereits immune oder unter PREP (die es in Deutschland nicht gibt) stehende Krankenschwestern, die täglich die Infizierten besuchen und Blut abnehmen. Nicht unbedingt die Kinder und Jugendlichen und gesunde junge Erwachsene mit ihren gutartigen Verläufen, aber alle Älteren bzw. Personen unter Risiko/Vorerkrankungen.

Sollten die Blutwerte einen schlechten Verlauf bzw. Progression ins Stadium II oder III andeuten, wären unverzüglich (unabhängig von der aktuellen Symptomatik) hochwirksame antivirale Mittel (wie Remdesivir), geeignete Antikoagulation (solche, die kein HIT-Syndrom auslöst) und Tocilizumab oder ähnliche hoch wirksame Präparate zu geben, die der Viruslast, den Koagulationsproblemen und den Cytokinstürmen schon im Vorfeld entgegenwirken, und zwar (WICHTIG!) – unabhängig von der Schwere der Symptome, die noch (!) mild sein könnten. Die Behandlung ist also nach Blutwerten und nicht nach der aktuellen Symptomatik zu steuern!

So deutet beispielsweise eine Multicenter-Studie aus China an, dass selbst das mit großen Hoffnungen verbundene Remdesivir offenbar nur einen Nutzen bringt, wenn es früh im Krankheitsverlauf eingesetzt wird; ein Therapiebeginn mehr als 10 Tage nach Symptombeginn brachte keinerlei Nutzen. Da aufgrund der sehr niedrigen Infektionszahlen in China keine weiteren Patienten mehr für diese Studie rekrutiert werden konnten (Abbruch der Rekrutierung), war es nicht mehr möglich, diese Frage abschließend zu klären (WANG Y et al.). Gleiches gilt für Tocilizumab: Patienten, die innerhalb der ersten sechs Tagen ihres Krankenhausaufenthalts Tocilizumab erhielten, hatten eine 2,2 mal höhere Überlebenschance als Patienten, die erst nach dem 6. Tag Tocilizumab infundiert bekamen (SCIASCIA et al.; vgl. dazu auch: QUARTUCCIO et al.: Tocilizumab wirkte bei Patienten, die auf Normalstation waren, besser als bei beatmeten Patienten auf ICU, von der mehr als die Hälfte nicht mehr auf Tocilizumab ansprach). In jedem Fall erscheint es extrem wichtig, den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren und Hyperglykämien zu vermeiden bzw. medikamentös gegenzusteuern (vgl. MARFELLA et al), damit Tocilizumab wirken kann. Da der Blutzuckerspiegel einen starken Einfluss auf den Interleukin-6-Spiegel hat, könnte eine engmaschige Therapie von Hyperglykämien (auch hyperglykämischer Episoden bei Nicht-Diabetikern) eine wegweisende Bedeutung in der Therapie von COVID-19 haben.

Da Infusionen schwierig zuhause zu geben sind und ärztlicher Überwachung bedürfen, wären dazu ambulante Infusionszentren einzurichten, zu denen die betreffenden Patienten mit einem Infektionstransport hingebacht, dort infundiert und überwacht, und dann wieder abgeholt würden (entweder nachhause oder Aufnahme ins Krankenhaus, je nach Entwicklung). Weiterhin tägliche Überwachung der Blutwerte und bei Bedarf weitere Infusionen, ggf. Rekonvaleszentenplasma oder andere hochwirksame Therapien.

Sofern es die Symptome erlauben, sollte dennoch eine ambulante Betreuung gegenüber dem Krankenhausaufenthalt favorisiert werden, da die Krankenhausaufnahme zu einer gefährlichen Disruption der routinemäßigen Medikation und einer gefährlichen Stressbelastung führt, mit hohen Risiken für den weiteren Verlauf der COVID-Erkrankung (Details hierzu s. Seiten 2 bis 5 in:

<https://www.kurzgeschichten-stories.de/pdf/1579.pdf>).

Zu denken ist dabei auch an das Risiko stressinduzierter Hyperglykämien bei Nicht-Diabetiker; Hyperglykämien stellen aber unabhängig vom Diabetiker-Status einen prognoseverschlechternden Faktor dar.

Ein solches häuslichen Betreuungskonzept – mit Kontrolle der risikorelevanten Blutwerte und Blutzuckerspiegel, ergänzt um die Schaffung ambulante Infusionszentren – sollte *mindestens* für COVID-Infizierte

- ab 50 Jahre
- mit relevanten Vorerkrankungen unabhängig vom Alter

etabliert werden, verbunden mit der Option, dass sich auch Jüngere ohne relevante Vorerkrankung in das System per Anruf einklinken können, wenn ihr Krankheitsverlauf überdurchschnittlich ungünstig oder schwer erscheint.

Das alles ist in Deutschland **nicht etabliert**.

Die betroffenen Eltern haben nur die Möglichkeit, den Krankenwagen zu rufen, wenn es eigentlich schon zu spät ist und ihr Schicksal in den Blutwerten längst determiniert. Diese Vorgehensweise erklärt auch die oft verzweifelten Kämpfe mit allen Methoden um das Überleben der Patienten auf Intensivstation, die früher oder später doch versagen, und die hohe Mortalität auf Intensivstation bzw. bei Beatmeten: Die hocheffiziente Therapie (wie Remdesivir, Tocilizumab, Antikoagulation u.a.) müsste viel früher einsetzen: sobald die Blutwerte anzeigen, dass die Systeme beginnen zu entgleisen, aber noch nicht in Vollaussprägung entgleist sind, d.h. zu einem Zeitpunkt, wenn sich die Entwicklung ins Stadium II oder III in Blutwerten ankündigt, aber selbst noch nicht eingetreten ist und der Patient sich den Umständen entsprechend noch „gut“ fühlt.

Soviel zum Thema Überwachung des Krankheitsverlaufs/Hospitalisierung: die betroffenen infizierten Eltern infizierter Kinder erfahren kein kontinuierliches Monitoring ihrer Blutwerte, und die Hospitalisierung aufgrund zunehmend kritischerer Symptome (Atemnot) erfolgt zu spät, wenn das Schicksal schon (seit Tagen) entschieden ist. Fazit: **Es gibt keine rechtzeitige Versorgung für betroffene Eltern oder andere Haushaltsangehörige unter Risiko. Es gibt insbesondere kein kontinuierliches Monitoring der Blutwerte ab Krankheitsbeginn und keine frühe hochwirksame Therapie, die sofort bei Entgleisung der Blutwerte einsetzen**

müsste, sobald die Blutwerte andeuten, dass eine Entwicklung ins Stadium II/III absehbar ist, völlig unabhängig von der aktuellen Symptomatik des Patienten.

Es gibt einen zweiten Aspekt, der in Deutschland nicht umgesetzt ist: es deutet sich an, dass die o.g. schicksalsbedingten Entwicklungen auch mit der Viruslast im frühen Krankheitsstadium korrelieren: entweder mit der Infektionsdosis im Moment der Infektion, oder der Entwicklung der Viruslast in den ersten Tagen nach Infektion. Alle Arbeiten, die sich mit Zeitpunkten antiviraler Therapie beschäftigen, kommen konsistent zu dem Ergebnis, dass die antivirale Therapie so früh wie möglich erfolgen muss – eigentlich schon präsymptomatisch. Die Symptome treten erst auf dem Peak der Viruslast (oder sogar kurz davor oder danach) auf, was die hohe Quote präsymptomatischer Infektionsübertragungen (40 % und mehr) erklärt. Bei Schulkindern ist das Risiko präsymptomatischer Übertragungen (u.a. auf Eltern, Lehrer usw.) noch weitaus höher, weil viele Schulkinder asymptomatisch oder paucisymptomatisch infiziert sind und vor allem jüngere Kinder (Kita-Alter, Grundschulalter) aufgrund des noch nicht voll entwickelten Immunsystems bis zu 10.000-fach erhöhte Viruslast im Rachen aufweisen (laut Aussagen von Prof. Drosten). Und eine kleine Studie mit 23 symptomatischen Kindern unterschiedlicher Altersgruppen (Neugeborene bis Jugendliche) konnte zeigen, dass die Virusausschüttung bei Kindern und Jugendlichen sich nicht grundlegend von Erwachsenen unterscheidet und dass daher Kinder aller Altersgruppen als Infektionsquelle infrage kommen (HUILIER et al.).

Eine danach bzw. spät einsetzende antivirale Therapie hat dann nur noch wenig Effekt auf die Viruslast, weil schon „zu viele“ Viren da sind. Die Medikamente hemmen ja überwiegend nur die Virusvermehrung; Viren, die vorhanden sind, bzw. Zellen, die bereits infiziert sind, können sie nicht mehr beseitigen. In mathematischen Modellierungen auf der Basis von Realdaten zur Viruslast konnte gezeigt werden, dass ein antivirales Mittel umso schwächer wirksam sein darf, je früher es im Krankheitsverlauf eingesetzt wird, um zu bewirken, dass ein im Modell vorgegebener Maximalwert an Viruslast im Krankheitsverlauf nicht überschritten wird (GONCALVES et al.).

Mit anderen Worten: je früher man antiviral therapiert, desto „harmlosere“ antivirale Mittel (was Stärke der Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil anbelangt) können verabreicht werden.

WU et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von Patientendaten und -verläufen 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“ (HUANG et al.). 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.

Im Tiermodell mit Rhesusaffen konnte gezeigt werden, dass ein frühzeitiges Einsetzen von Remdesivir-Infusionen bereits 12 Stunden nach der Inokulation mit SARS-CoV2 zwar nicht mehr die Infektion im Sinne einer PEP verhindern kann, aber bereits 12 Stunden nach der ersten Infusion fanden sich in Bronchiallavagen niedrigere Virustiter als in inokulierten Tieren, die kein Remdesivir erhielten. Die Affen unter Remdesivir blieben asymptomatisch, die radiologischen Lungenläsionen (die dennoch zustande kamen) waren deutlich schwächer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe, und am Tag 7 nach der Inokulation (Nekropsie) fand sich bei den behandelten Tiere eine deutlich niedrigere Viruslast in der Lunge, und die Lungenschäden waren ebenfalls deutlich geringer (WILLIAMSON et al.). Die Autoren empfahlen eine Therapie mit Remdesivir so früh wie klinisch möglich, um Progression zu Lungenschäden, schwere Erkrankung mit Beatmungspflicht usw. zu vermeiden.

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 (CHAN KS et al. 2003). Der Nutzen von Lopinavir/Ritonavir im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 ist zwar strittig (vgl. <http://freepdfhosting.com/2d4f1a9d90.pdf>), wobei entsprechende Untersuchungen aber unbedingt die Zeitkomponente (früher vs. später Einsatz) berücksichtigen sollten.

Es gibt viele weitere Arbeiten, die einen Vorteil einer sehr früh einsetzenden antiviralen Therapie nahelegen oder fordern (klinische Studien, mathematische Modellierungen zur Entwicklung der Viruslast wie GONCALVES et al., GOYAL et al., Laborstudien, Tierversuche mit Rhesus-Affen). Es wurden hier nur vier Arbeiten als exemplarische Beispiele ausgewählt.

In Deutschland beginnt die antivirale Therapie aber erst frühestens mit der Hospitalisierung – und selbst dann kommt es meist noch zu längeren Verzögerungen wegen des Aufnahmeprozederes im Krankenhaus und der vielen Untersuchungen, die erst abgearbeitet werden müssen, bis ein Therapiekonzept auf der Basis aller vorliegenden Befunde erstellt werden kann. **Eine frühe antivirale Therapie ist in Deutschland komplett unzugänglich.**

Möglicherweise ließe sich das COVID-Problem ja damit lösen, dass man allen Infizierten, die in irgendeiner Weise als „Risiko“ klassifiziert werden (Alter, Begleiterkrankungen), direkt nach der Diagnose (täglich) Remdesivir infundiert, analog zu der Studie mit Rhesus-Affen. Entweder zuhause oder in ambulanten Infusionszentren, zu denen sie mit einem Infektionstransport gefahren werden. Völlig unabhängig von der Schwere der Symptomatik und – wichtig – ohne Krankenhausaufnahme, solange nicht die individuelle Symptomatik eine Krankenhausaufnahme zwingend verlangt. Die negativen Folgen einer nicht zwingend erforderlichen Krankenhausaufnahme aber ich schon anderer Stelle erwähnt **(S.2 bis 5 in: <https://www.kurzgeschichten-stories.de/pdf/1579.pdf>).**

Eine Grundforderung im Zusammenhang mit der Schulöffnung ist daher, betroffenen Eltern einen unverzüglichen Zugang zu antiviralen Mitteln zu eröffnen (Early-access-to-antivirals-Strategie). Eine frühzeitige (ambulante) Versorgung mit Remdesivir-Infusionen für Risiko-Eltern müsste ebenfalls Bestandteil dieses Konzeptes sein.

Das funktioniert aber in Deutschland schon deshalb nicht, weil niedrigschwellige, OTC-geeignete antivirale Präparate wie Umifenovir (Arbidol), Interferon-Tropfen/Spray oder bestimmte Präparate der TCM hier gar nicht erhältlich sind. Es bliebe noch Hydroxychloroquin, dessen Einsatz im off-label-use in Sachen Corona außerhalb des Krankenhauses verboten wurde (und, wie gesagt, die Hospitalisierung kommt zu spät, da man sehr früh antiviral behandeln muss), und Lopinavir-Ritonavir, dessen Ergebnisse in der Therapie (!) von Corona bisher sehr enttäuschend sind und das ein Nebenwirkungsprofil hat, das sich stark mit Corona-Symptomen überschneidet (Durchfälle, Fieber), so dass man letztendlich nicht unterscheiden kann, ob das Corona-Symptome oder Nebenwirkungen von Lopinavir-Ritonavir sind. Als HIV-Mittel ist es ebenfalls nicht frei zugänglich und wegen seines Nebenwirkungsprofils bei Corona-Verdacht/fraglicher Infektion höchst problematisch. Eine frühzeitige und ambulante Versorgung mit Remdesivir-Infusionen ist ebenfalls nicht etabliert; die Behandlung mit Remdesivir erfolgt zur Zeit nur an hospitalisierten Patienten in spezialisierten Zentren, die an Multicenter-Studien angedockt sind – und bleibt damit schwer erkrankten Patienten vorbehalten. Remdesivir steht daher zur Zeit nicht zur frühen Senkung des Viruslast im Sinne einer „early-access-to-antivirals“-Strategie zur Verfügung und wird damit auch nicht sekundärprophylaktisch eingesetzt, um eine Progression in das Stadium II oder III der Covid-Erkrankung zu vermeiden. Für die wichtige Indikation der frühzeitigen Senkung der Viruslast und Vermeidung der Progression in Stadium II und III dank frühzeitiger Senkung der Viruslast ist Remdesivir in Deutschland ebenfalls unzugänglich.

Es besteht daher in Deutschland kein Zugang zu einer frühen antiviralen Therapie für betroffene Eltern. Welche Möglichkeit man auch immer in Betracht zieht:

- **nicht möglich,**
- **unzugänglich,**
- **nicht erhältlich,**
- **(strukturell/organisatorisch) nicht etabliert** (z.B. frühzeitige ambulante Remdesivir-Infusionen, ambulante Überwachung der Blutwerte)
- **nicht zugelassen** (z.B. Umifenovir, Interferon-Nasentropfen, Thymosin-alpha, Remdesivir)
- **wenn überhaupt, dann erst im Krankenhaus erhältlich (und damit viel zu spät)** (z.B. Remdesivir, Favipiravir, Hydroxychloroquin)
- **verboten** (z.B. Hydroxychloroquin ambulant).

Das gilt für alles, was mit PREP / PEP / PERIEP / früher antiviraler Therapie in Zusammenhang steht!

Dies ist anders als z.B. in China, wo sich Patienten – auch prophylaktisch – mit Umifenovir, Interferon-Spray oder auch bestimmten Präparaten der TCM eindecken konnten und diese teils prophylaktisch nahmen, teils bei Einsetzen der Symptome direkt handeln konnten, weil sie Zugriff auf diese Präparate hatten – teilweise als Bestandteil der üblichen Hausapotheke. Der prophylaktische oder postexpositionelle bzw. im Krankheitsverlauf frühzeitige Einsatz von gut zugänglichen Präparaten mit antiviralem Potenzial (einschl. herbaler TCM) unterscheidet China wegweisend von Deutschland, und es gibt inzwischen Arbeiten (wie DU et al.), die andeuten, dass die unterschiedlichen Verläufe der Epidemie in China versus dem Rest der Welt mit der Anwendung von TCM und OTC-Antivirals in Zusammenhang stehen könnten. Auch Chemoprophylaxe kann zur Senkung der Reproduktionsrate beitragen – und wenn es nur die „entscheidenden“ wenigen Zehntel im R-Wert sind, die zwischen exponentieller Ausbreitung oder Rückgang der Infektionszahlen entscheiden.

Alles zwar keine Präparate, die man mit hochpotenten Medikamenten wie Remdesivir, Tocilizumab usw. vergleichen kann, aber wichtig im Sinne einer early-access-Strategie, so früh wie möglich die Viruslast zu senken, damit bestimmte Prozesse, die dann im weiteren Krankheitsverlauf zum Stadium II/III führen, in der Frühphase der Krankheit gar nicht erst getriggert werden: die Viruslast muss runter, so schnell wie möglich, bzw. es darf erst gar keine hohe Viruslast entstehen. Das ist entscheidend für die Prognose (vgl. GONCALVES et al.) und funktioniert in Deutschland überhaupt nicht.

Der fehlende Zugang zu früher antiviraler Therapie führt auch zum nächsten und dritten wichtigen Punkt, der im Rahmen des Elternschutzes bei Schulöffnung unbedingt vonnöten ist: die Etablierung einer Chemoprophylaxe im Sinne der Prä- oder Postexpositionsprophylaxe (PREP/PEP).

Mir kommt es jetzt weniger darauf an, grundsätzlich zwischen PREP und PEP zu unterscheiden: die Grenzen sind bei Corona fließend, vor allem wenn ein Kind nachhause kommt, das in Quarantäne muss und von dem man (jedenfalls anfänglich) noch nicht mal weiß (oder „sicher“ weiß), ob es infiziert ist oder nicht, selbst wenn es leichte passende Symptome hat (welches Kind hat die nicht manchmal?).

Spätestens wenn das Kind erste verdächtige Symptome zeigt (ohne Test) oder positiv getestet ist (auch ohne Symptome), wäre die Indikation einer Chemoprophylaxe zumindest für Ältere oder Risikopersonen unter den Eltern gegeben. Es ist letztendlich eine intellektuelle Frage, ob man das dann schon als PEP oder noch als PREP bezeichnen will. Ich spreche daher lieber allgemein von einer **Periexpositionsprophylaxe (PERIEP)**.

Die PEP gleitet auch über in die frühe antivirale Therapie. Wir haben hier ein Kontinuum zwischen PREP, PERIEP/PEP und früher antiviraler Therapie, mit der Option, dass die frühe antivirale Therapie die Viruslast so gering halten kann, dass die Infektion asymptomatisch oder paucisymptomatisch bleibt und vor allem ein späterer Übergang in das Stadium II oder III dank niedriger Viruslast von vornherein verhindert wird.

Jedenfalls ist in einem Familiensetting, wo ein infiziertes oder infektionsverdächtiges Kind in häusliche Quarantäne geschickt wird, eine absolute Indikation für eine Chemoprophylaxe zumindest für Risikopersonen unter den Eltern gegeben.

Chemoprophylaxe ist aber in Deutschland verboten. Keines der infrage kommenden Präparate ist zugänglich – nicht mal mit Hürden (für das Nehmen von Hürden ist in einer solchen Situation aber ohnehin keine Zeit – es geht dann nämlich um Stunden! – vgl. WU et al und GONCALVES) et al.

Schauen wir uns die Präparate der Chemoprophylaxe einmal an, für die bereits Studienergebnisse vorliegen. Alle Studien sind von **niedriger Qualität**, da gibt es keinen Zweifel. Aber es sind immerhin Studien an risikoexponierten Menschen und nicht nur vielversprechende Laborergebnisse. Außerdem könnte man diese Studienergebnisse auch in Tierversuchen (Rhesus-Affen, Frettchen) binnen weniger Tage überprüfen, ob sie auch in geeigneten Tiermodellen reproduzierbar sind.

Ich fange bei den „harmloseren“ Präparaten an und arbeite mich dann zu den nebenwirkungstärkeren und in der Anwendung kritischeren vor.

Umifenovir

Auf einem chinesischen Server wurde bereits am 26.2. eine retrospektive Studie veröffentlicht, in der man die Effizienz von Umifenovir (Arbidol aus Russland) und

Oseltamivir in der Postexpositionsprophylaxe von Medizinalpersonen und Haushaltsangehörigen von Infizierten untersucht hatte (ZHANG J et al.). Im Vergleich zu jenen, die Oseltamivir eingenommen hatten, hatten Medizinalpersonen unter Arbidol ein im Punktschätzer um 95 % geringeres Risiko für eine COVID-Infektion, Haushaltsangehörige um 99 % (Odds Ratios: Medizinalpersonen 0,049; KI: 0,003-0,717, $p = 0,0276$; Haushaltsangehörige: OR = 0,011; KI: 0,001 – 0,125, $p = 0,0003$). Eine Kontrollgruppe ohne PEP bestand nicht; die Einnahme von Oseltamivir (im Vergleich mit Arbidol) ging mit einer Odds Ratio von 20,446 (KI: 1,407 – 297,143; $p = 0,0271$) für eine COVID-Infektion einher. Unterstellt man Oseltamivir Unwirksamkeit gegenüber COVID-19, käme die Oseltamivir-Einnahme der Placebo-Einnahme gleich. Hätte Oseltamivir selbst einen eigenen, wenn auch schwachen Schutzeffekt im Vergleich zu „gar nichts“, wäre der Effekt von Arbidol noch größer. Das konnte in dieser Studie nicht geklärt werden, da es die „gar nichts“-Alternative nicht gab.

Grundlage der Studie waren nur 124 Medizinalpersonen und 27 Familien, dennoch wurde statistische Signifikanz erreicht. Die Studie ist im Volltext englisch verfügbar. Zum Krankheitsverlauf der beiden Personen, die sich trotz Arbidol infizierten, wurden keine Aussagen getroffen. Es wurden auch keine Dosisempfehlungen zur Arbidol-PEP gegeben (die therapeutische Dosis von Arbidol beträgt in China üblicherweise 3 x täglich 200 mg). Arbidol gilt als gut verträglich, was sich auch in Studien (z.B. einer Vergleichsstudie mit dem viel nebenwirkungsintensiveren Favipiravir, vgl. CHEN C et al., aber auch LIAN et al.) bestätigt hat. Es wird in Russland und benachbarten Ländern als OTC-Mittel verkauft zur Prävention und Behandlung von Grippe und grippeähnlichen Erkältungskrankheiten und gilt in manchen Jahren als verkaufstärkstes OTC-Medikament in diesen Ländern – also mit viel Anwendungserfahrung.

Der Nutzen von Arbidol in der Therapie hospitalisierter Patienten mit COVID-19 ist umstritten; von sieben Studien zeigten zwei Studien keinen günstigen Effekt (LI Y et al., LIAN et al.), eine Studie nur einen Effekt bei nicht schwer erkrankten Patienten (XU K et al.) und vier Studien günstige Effekte (ZHU Z et al., DENG L et al., LIU Q et al., WANG Z et al.) bis hin zu einer Senkung der Mortalität (nach Adjustierung) um 81 % (bzw. um 97 % in Kombination mit Oseltamivir) (LIU Q et al.). Auf den Therapienutzen in späteren Stadien der Krankheit kommt es aber im Sinne der PREP/PEP gar nicht an, da, wie bereits oben ausgeführt, die antivirale Wirksamkeit eines Präparates umso schwächer sein darf, je früher es im Krankheitsverlauf angewandt wird, um die Viruslast unter einen bestimmten Level zu begrenzen (vgl. GONCALVES et al).

In China (Hubei) ist eine prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von Arbidol (Dosis: nicht spezifiziert) zur PEP bei exponiertem Medizinalpersonal in einem Krankenhaus geplant (1000 Teilnehmer). Es ist aber fraglich, ob diese Studie angesichts der aktuell sehr niedrigen Infiziertenzahlen in China je zustandekommen kann.

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

Arbidol ist in Deutschland nicht erhältlich, auch nicht über internationale Apotheken. Dabei würden die MedBVSV sowie § 79 Absatz 5 AMG Rechtsgrundlagen dafür darstellen, diese Medikamente im Ausland zu beschaffen oder – da das Patent für Umifenovir längst abgelaufen sein dürfte – auch im Inland herzustellen bzw. herstellen zu lassen. Nichtsdestotrotz halte ich es für empfehlenswert, die Ergebnisse in einem Tiermodell zu replizieren, was innerhalb weniger Tage möglich wäre.

Interferon-Nasentropfen

Die viermal tägliche Applikation von interferonhaltigen Nasentropfen (2-3 Tropfen/Nasenloch; Interferon α Typ 1b) von 2944 Medizinalpersonen über 28 Tage hinweg konnte in einem Krankenhaus in der Hubei-Provinz sowohl nachgewiesene COVID-Erkrankungen wie auch respiratorische Erkrankungen mit COVID-verdächtigen Symptomen sicher vermeiden (kein einziger COVID-Fall und kein Verdachtsfall) (MENG Z et al.). 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- α 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. Dies war noch zu einer Zeit, als Schutzkleidung knapp war. Es wurde nicht abgeschätzt, 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 vermuten gewesen wäre. Das Ergebnis erscheint dennoch bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass die Mitarbeiter in einem Hochepidemie-Gebiet nicht nur beruflichen, sondern auch privaten (z.B. familiären) Infektionsrisiken unterlagen.

Weder Interferon-Nasentropfen noch Thymosin- α 1 (als s.c.-Spritze, auch zum Selbst-Spritzen wie Diabetiker ihr Insulin spritzen denkbar) sind in Deutschland erhältlich (in Russland sind z.B. Interferon-Nasentropfen frei OTC verkäuflich). Hier gilt rechtlich dasselbe, was oben schon für Umifenovir ausgeführt wurde (MedBVSV, § 79 Absatz 5 AMG). Auch gilt wieder die Empfehlung zur Replikation im Tiermodell (innerhalb weniger Tage machbar).

Da beide Studien (Arbidol, Interferon-Tropfen) von niedriger Qualität sind, erscheint es darüber hinaus denkbar, beide Maßnahmen zu kombinieren: Arbidol-Tabletten und Interferon-Nasentropfen. Wie wichtig wöchentliche Thymosin-Spritzen zusätzlich zu Interferon-Nasentropfen und/oder Arbidol sind, könnte auch im Tiermodell geklärt werden.

Die bisher beschriebenen Maßnahmen sehe ich als niederschwellige Präparate, weil sie in Russland und anderen östlichen Ländern in großem Maße OTC verkauft werden, eine

entsprechend breite Anwendungserfahrung haben und offenbar gut vertragen werden, sonst hätten sie sich nicht seit Jahrzehnten auf dem östlichen Markt halten können.

Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin wird in manchen Ländern (wie Indien, China) inzwischen sogar zur Langzeiteinnahme im Sinne der PREP für Medizinalpersonal empfohlen, und es laufen zahlreiche RCTs zu dieser Anwendung bzw. sind geplant.

Es gibt eine Unmenge Literatur pro und kontra Chloroquin/Hydroxychloroquin in Sachen COVID-19, sowohl im chemoprophylaktischen wie im therapeutischen Kontext. Die Studienlage aus klinischen Studien ist dennoch weiterhin dünn, verglichen mit den Umengen an Labor-Studien oder Studien zu Nebenwirkungen und Risiken.

Ich will darauf im Detail hier gar nicht eingehen, weil das unter 50 Seiten gar nicht machbar wäre. Die theoretische Diskussion auf der Basis von Labordaten oder TQ-Zeit-Messungen sowie der problematischen Frage der richtigen Dosierung sowohl im chemoprophylaktischen wie im therapeutischen Kontext hilft aufgrund der vielen widersprüchlichen Aussagen und Studienergebnisse jetzt auch nicht mehr weiter: jeden Tag kann jetzt mit ersten Ergebnissen aus Studien zum prophylaktischen Einsatz (zunächst PEP, später auch PREP) gerechnet werden, und wenn diese Studienergebnisse da sind – mit Dosierungen, Outcomes und Nebenwirkungen/Komplikationen – erübrigen sich alle Spekulationen aufgrund theoretischer Modellierungen auf der Basis von Labordaten und ähnlichem Datenmaterial.

Es geht in diesen registrierten klinischen Studien nicht nur um den prophylaktischen Einsatz bei Medizinalpersonal, sondern auch bei älteren Risikopersonen z.B. in Pflegeheimen – also einer Situation, die der Realität der Eltern oder haushaltsangehörigen Großeltern von infizierten oder infektionsverdächtigen Schülern näherkommt als z.B. bei jungen gesunden Krankenpflegepersonal oder Ärzten/innen.

Da jetzt jederzeit mit Studienergebnissen aus der prophylaktischen Anwendung von Hydroxychloroquin zu rechnen ist, möchte ich mich nicht mehr hier in die theoretischen Einzelheiten und Prognosen vertiefen, sondern es bleibt wirklich nichts mehr anderes übrig, als diese Ergebnisse abzuwarten. Einer der ersten, auf die man achten sollte, ist die Arbeitsgruppe um Prof. Oriol Mitja aus Barcelona.

Mir geht es hier um Eltern mit Risiko (Alter, Vorerkrankungen) und nicht um junge gesunde Mediziner oder Pflegekräfte, und daher spreche ich mich ganz eindeutig gegen Hydroxychloroquin als Langzeiteinnahme in der PREP aus. Auch die Mehrzahl der Literatur empfiehlt nur eine kurzfristige Einnahme (vgl. YANG J et al.). Was die EKG-Überwachung und QTc-Verlängerung betrifft, gilt vor allem die Kombination mit Azithromycin als besonders

problematisch, die aber in einem chemoprophylaktischen Kontext ohnehin nicht infrage käme. Auch hier gaben in jüngerer Zeit mehrere Studien Entwarnung: es wurden zwar Verlängerungen der QTc-Zeit beobachten (unter Kombinationstherapie mit Azithromycin viel stärker als unter Hydroxychloroquin allein), aber es kam nicht zu den gefürchteten Torsades de points (RAHMIREDDY et al., SALEH et al.).

Beeindruckend sind immerhin die Ergebnisse von HCQ bei einem COVID-Ausbruch in einer Pflegeeinrichtung in Südkorea (LEE et al.), wo man die im Durchschnitt 80-jährigen Bewohner (N = 189) und auch Personal (N = 22) unter HCQ-PREP/PEP gesetzt hat (400 mg/Tag ohne höhere Ladungsdosis) und es weder zu schweren Nebenwirkungen noch zu einer COVID-Infektion unter den Anwendern kam (eine Sozialarbeiterin und eine Pflegekraft hatten sich als infiziert erwiesen und teilweise sogar mehrere Tage mit Symptomen noch gearbeitet, bevor sie diagnostiziert wurden und dann die o.g. Maßnahmen ergriffen wurden). Da allerdings eine Kontrollgruppe fehlt, ist dies kein Beweis für die Wirksamkeit von HCQ in der PREP/PEP, sondern nur ein Hinweis, eine „Mitteilung“ der Autoren. Daher sind die laufenden randomisierten Kontrollstudien zur Chemoprophylaxe mit Hydroxychloroquin von so großer Bedeutung, auch in Fragen der Dosisfindung für den prophylaktischen Einsatz.

Unabhängigkeit von der konkreten Wirksamkeit in einem PREP/PEP-Setting gibt es Hinweise, dass Hydroxychloroquin möglichst sehr früh im Krankheitsverlauf angewendet werden sollte, um relevante Minderungen der Viruslast noch bewirken zu können (SAVARINO und TAREK). Wir sind hier wieder beim Thema des gleitenden Übergangs von PREP zu PEP und früher antiviraler Therapie, was man nicht streng abgrenzen kann.

Spätestens, wenn das Kind entweder einschlägig symptomatisch wird oder einen positiven PCR-Test vorlegt, sehe ich die Notwendigkeit von Schutzmaßnahmen für Risiko-Eltern (Alter, Begleiterkrankungen) und – **je nach Ausgang der mit großer Spannung erwarteten laufenden RCTs** – den Kurzzeit-Einsatz von Hydroxychloroquin etwa analog der südkoreanischen Studie (bis das Kind negativ getestet ist), jedenfalls als Alternative zu Arbidol/Interferon-Spray. Im Tiermodell könnte man klären, ob HCQ oder Arbidol/Interferonspray effektiver sind. In Dänemark läuft eine Studie zur Chemoprophylaxe mit HCQ bei alten Menschen in Pflegeeinrichtungen (s. unten).

Der Einsatz von Hydroxychloroquin ist nicht unproblematisch (vor allem wegen der allgemeinen Nebenwirkungen wie Durchfall/Übelkeit) und den Auswirkungen auf die QTc-Zeit, darum bietet sich ein Vergleich mit dem Arbidol/Interferon-Spray-Konzept in der Periexpositionsprophylaxe an, wenigstens im Tiermodell. Unklarheiten bestehen auch wegen der Dosis in PREP und PEP; AL-KOFAHI et al. empfehlen in ihren Modellierungen aufgrund von in-vitro-Daten für die PEP deutlich höhere Dosen als für die PREP, begrenzen aber die Dauer der PEP in ihrem Vorschlag auf 5 Tage. Das mag nach einem einmaligen Expositionereignis ausreichen, stellt aber die Frage nach der längerfristigen Exposition (und damit PEP) im Zusammenleben mit einem infizierten oder erkrankten Kind. AL-KOFAHI et al.

verweisen in diesem Kontext aber auf die lange Halbwertszeit von 5 bis 40 Tagen. Sie halten eine 7-tägige Therapie (allerdings mit 600 mg/Tag) für erforderlich, um die Prophylaxe über insgesamt 14 Tage zu erhalten.

Das BfArM hat den Einsatz von Hydroxychloroquin aber in dieser Indikation untersagt und lässt die Anwendung nur noch im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei stationär überwachten Patienten mit COVID-19 vor. Eine ambulante Verordnung mit einer COVID-bezogenen Indikation ist nicht mehr möglich. Damit steht es betroffenen Eltern weder zur PERIEP/PEP noch zur frühen antiviralen Therapie bei Symptombeginn oder positiver PCR zur Verfügung – egal, was die ersten Studienergebnisse, die jetzt jeden Tag hereinkommen können, zeigen werden –, und das, obwohl die bereits vorliegende Studienlage zeigt, dass HCQ frühzeitig eingesetzt werden sollte und nur dann einen nachhaltigen Effekt auf die Viruslast und damit (potenziell) auch auf den Krankheitsverlauf nehmen kann, und nicht erst im Stadium der Hospitalisierung (vgl. SAVARINO und TAREK, GONCALVES et al.).

Damit ist nicht nur Umifenovir, Interferonspray und Thymosin, sondern auch Hydroxychloroquin für betroffene Eltern im Sinne der PERIEP/PEP oder frühen antiviralen Therapie (vor Krankenhausaufnahme) ausgeschlossen, völlig unabhängig davon, was die mit großer Spannung erwarteten ersten Studienergebnisse nur HCQ-PEP in den nächsten Tagen oder Wochen zeigen werden.

HIV-Mittel zur PREP/PEP?

Für die in Deutschland zur HIV-PREP verwendete Kombination von Reverse-Transkriptase-Hemmern (Tenofovir/Emtricitabin) liegen bisher nur Laborergebnisse vor, die eine gute Wirksamkeit gegen COVID-19 versprechen (JOCKUSCH et al.). Eine retrospektive Untersuchung von HIV-Infizierten in Wuhan zeigte allerdings, dass die 947 HIV-Infizierten, die unter Reverse-Transkriptase-Hemmern standen, etwa ebenso häufig an COVID-19 symptomatisch erkrankten (0,84 %) wie für die Allgemeinbevölkerung in derselben Region geschätzt (0,83 %) (GUO W et al.). Nicht auszuschließen ist, dass HIV-Infizierte mit niedrigeren als normalen CD4-Zahlen weniger häufig symptomatisch erkrankten (s.o.).

HIV-Infizierte unter Protease-Hemmern (wie Lopinavir/Ritonavir) oder Integrasehemmern erkrankten dagegen nicht. Allerdings waren die Fallzahlen in diesen beiden Gruppen zu niedrig, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu Reverse-Transkriptase-Hemmern herausarbeiten zu können.

Die Ergebnisse stellen daher laborseitig geschürte Hoffnungen (von JOCKUSCH et al.) infrage, dass die HIV-PREP, wie sie bei uns praktiziert wird, auch zur COVID-PREP geeignet sei. COVID-Antikörperuntersuchungen im Rahmen der ohnehin regelmäßigen Blutuntersuchungen bei PREP-Anwendern könnten dazu beitragen, die Rolle der Truvada-

PREP für das COVID-Geschehen auch in Deutschland retrospektiv abzuklären. Außerdem läuft in Europa ein RCT, in dem Tenofovir/Emtricitabin mit Hydroxychloroquin sowie einer Kombination aus beiden Präparaten in der PREP bei Medizinalpersonal ausprobiert und verglichen wird (s. unten).

Positiver sieht es für Protease-Hemmer aus. Wie dargelegt, konnte von GUO et al. aufgrund zu geringer Fallzahlen kein statistisch signifikanter Unterschied zu Reverse-Transkriptase-Hemmern herausgearbeitet werden. Allerdings gibt es eine Vergleichsstudie im Kontext von MERS, wo 43 Medizinalpersonen ungeschützt (!) in erheblichem Umfang gegenüber MERS-Patienten exponiert waren (PARK et al.). 22 erhielten eine PEP mit Lopinavir/Ritonavir + Ribavirin, 21 nicht. Von den 22 unter PEP infizierte sich keiner, von den 21 ohne PEP infizierten sich 28,6 %.

Diese Ergebnisse sind zwar vielversprechend, allerdings sehe ich die PERIEP/PEP mit HIV-Mitteln, insbesondere Lopinavir/Ritonavir, für sehr problematisch: Der Zugang zu HIV-Mitteln für Nicht-HIV-Infizierte ist sehr hürdenhaft, besonders problematisch sind aber die Nebenwirkungen, die die 22 Medizinalpersonen bei PARK et al. unter PEP schilderten. Fast alle entwickelten irgendwelche Symptome. Sie wurden zwar als „mild“ und damit tolerabel klassifiziert, umfassten aber mit Durchfall und Fieber auch Symptome, die für eine COVID-19-Infektion sprechen würden. Die Person unter Lopinavir/Ritonavir/Ribavirin-PEP erlebt also Symptome, die keine Einordnung erlauben, ob es sich nun um Nebenwirkungen der HIV-Medikamente handelt oder aber um den Ausbruch von COVID-19. Das halte ich für besonders kritisch, abgesehen davon, dass auch in Behandlungsstudien zu COVID-19 viele Teilnehmer Lopinavir/Ritonavir wegen Nebenwirkungen abbrechen. Die Wirksamkeit gegen manifeste, hospitalisierte COVID-Infektionen scheint ohnehin gering zu sein oder gegen Null zu tendieren (vgl. <http://freepdfhosting.com/2d4f1a9d90.pdf>) (was die Möglichkeit einer Wirksamkeit in der PREP/PEP aber nicht grundsätzlich infrage stellt; auch hierzu läuft ein RCT bei Medizinalpersonal; s.u.). Außerdem wurden aus Deutschland unter 33 HIV-Infizierten mit symptomatischer HIV-Infektion auch vier Personen unter Protease-Hemmern (hier: Darunavir) berichtet, was den PREP-Schutzeffekt von Protease-Hemmern ebenfalls infrage stellt (HÄRTER et al.). Die Daten von HÄRTER et al. sprechen in ihrer Gesamtschau eher gegen einen Nutzen von HIV-Mitteln in der COVID-PREP, letztendlich bleiben aber die laufenden PREP-Studien zu Tenofovir/Emtricitabin und Lopinavir/Ritonavir (s.u.) abzuwarten, bis eine genauere Einschätzung der Lage möglich ist.

OKPOKORO et al. konnten auf der Basis globaler Datensätze allerdings eine schwache negative Korrelation zwischen HIV-Prävalenz und Fallsterblichkeit an COVID-19 auf Landesebene ermitteln (Korrelationskoeffizient: -0,25; 111 Länder; $p = 0.01$).

Fazit

Risiko-Eltern von infizierten oder infektionsverdächtigen Schulkindern benötigen als Haushaltsangehörige wegen des damit verbundenen hohen Infektions- und Krankheitsrisikos eine wirksame PREP/PEP bzw. PERIEP sowie die Option auf eine frühe antivirale Therapie im Falle erster verdächtiger Symptome oder positiver PCR. Der Übergang von PREP zu PEP und früher antiviraler Therapie ist dabei gleitend.

Die Studienlage zu dieser Frage ist hochgradig unzureichend; nach dem derzeitigen Kenntnisstand kommen für diesen Zweck infrage: Umifenovir, Interferon-Nasentropfen, evtl. in Kombination mit Thymosin-alpha1 (1 x pro Woche subcutan), oder eine Kombination von zwei oder drei dieser Maßnahmen; alternativ eine hydroxychloroquin-basierte PEP/frühe antivirale Therapie.

Für HCQ sind in Kürze weitere Studienergebnisse zu erwarten, zurzeit bestehen hier noch viele Unklarheiten sowohl in Bezug auf Wirksamkeit wie Dosierung im PREP/PEP-Setting, so dass man unbedingt die ersten Studienergebnisse aus chemoprophylaktischem Einsatz abwarten muss, bevor man die Rolle von HCQ in der PERIEP auch nur ansatzweise bewerten und einschätzen kann.

Keine dieser Maßnahmen steht den Risiko-Eltern bei Schulöffnung zur Verfügung.

Labor- oder *in-silico*-Studien (z.B. molekulare Docking-Studien) sprechen dafür, dass ein breites Spektrum weit verbreiteter, gut verträglicher Medikamente (z. B. Omeprazol) (TOURET et al.) oder auch natürlicher, z.B. pflanzlicher Stoffe (z.B. Silibinin aus Mariendisteln) (URBANI et al.) oder Spermidin (GASSEN et al.; *kontra*: SMOLLICH H) und viele andere erhebliche antivirale Potenz aufweisen. Auch das Krätzemittel Ivermectin und das Antiparasiticum Nitazoxanid werden in diesem Zusammenhang genannt (KUPFERSCHMIDT). Ob diese Mittel im therapeutischen Kontext – auch ggf. nur adjuvant – ausreichend wirksam sind, ist ebenso unklar, wie die Frage, ob sie zur PREP geeignet sind. Auch Melatonin steht zur Chemoprophylaxe zur Diskussion (s. unten; ZHANG R et al., SHNEIDER et al., TAN und HARDELAND).

PATRI und FABBROCINI schlugen aufgrund von in-vitro-Daten die Kombination von Hydroxychloroquin (HCQ) und Ivermectin zur Chemoprophylaxe und zur Therapie vor, um Synergien unterschiedlicher Wirkmechanismen beider Präparate zu nutzen. Angesichts der Risiken der Langzeiteinnahme höherer Dosen von Hydroxychloroquin könnte eine solche Kombination vor allem dann interessant sein, wenn sie niedrigere HCQ-Dosen im PREP-Einsatz möglich. Auch für die PERIEP/PEP könnte eine solche Kombination interessant sein, wenn die niedrigere HCQ-Dosis die Schwelle für die HCQ-Einnahme senkt.

Aber man muss sich bei der Suche nach der PREP/PERIEP nicht nur auf Präparate beschränken, die sich *in vitro* oder *in silico* als hoffnungsvoll erweisen. Ein weiterer Weg ist der Ansatz von CASTRO et al., Medikationsdaten von Patienten mit COVID-Outcomes

(infiziert/nicht infiziert; falls infiziert: hospitalisiert/nicht hospitalisiert; falls hospitalisiert: beatmet/nicht beatmet; tot/geheilt usw.) in großen elektronischen Datenbanken zu korrelieren. In Deutschland dürfte dies allenfalls auf Ebene einiger gesetzlicher Krankenkassen möglich sein, in Ländern mit staatlichem Gesundheitssystem wie dem NHS in Großbritannien, vor allem aber in den skandinavischen Ländern bestehen dazu geradezu ideale Voraussetzungen mit hohen, z.T. populationsweiten Fallzahlen und sehr detaillierten Gesundheits- und Versorgungsdaten fast der gesamten Bevölkerung. So ließen sich beispielsweise auch die Effekte verschiedener Bluthochdruckmedikamente (wie ACEIs/ARBs) recht schnell retrospektiv erforschen, wie es zum Teil auf der Basis kleinerer Fallzahlen schon geschehen ist.

Eine reine Beobachtungsmittlung (DUGA S et al.) aus der Lombardei deutet an, dass Männer unter antiandrogener Therapie, insbesondere 5-Alpha-Reduktase-Hemmern, unterdurchschnittlich häufig wegen COVID-19 hospitalisiert wurden, und, wenn dies doch erforderlich wurde, eine geringere Mortalität (25 % statt 66,7 %) aufwiesen. Das sind Daten, die erstmal mit großer Vorsicht zu bewerten sind, und sicherlich kann man auch nicht alle anderen Männer unter 5-Alpha-Reduktase-Hemmer als COVID-PREP setzen. 5-ARIs sind zweifellos mit die **ungeeignetste Option** für eine PREP, die man sich vorstellen kann. Es geht also hier ausdrücklich nicht darum, 5-Alpha-Reduktase-Hemmer für die PREP zu empfehlen, aber diese Beobachtung belegt im Sinne eines Proof of principle, dass Prämedikation eine erhebliche Rolle beim COVID-Geschehen zu spielen scheint (ähnlich wie Hockdruck-Medikamente wie ACE-Inhibitoren und ARBs), und bietet damit einen Anlass, nach geeigneteren PREP/PERIEP/PEP-Medikamenten zu suchen. Auch gibt diese Studie einen methodischen Hinweis, dass Ansätze der retrospektiven Patientendaten- und – medikationsanalyse einen Beitrag leisten können, potenzielle PREP/PERIEP-Präparate zu identifizieren.

Auf allen drei Wegen (*in vitro*, *in silico*, retrospektive Versorgungs-Metadaten von Patienten oder ganzen Populationen) ließen sich Kandidaten-Substanzen für die PREP/PERIEP gewinnen, deren Wirksamkeit in einem PREP/PERIEP-Setting sich dann recht schnell in Tiermodellen (Frettchen, Rhesusaffen und anderen Primaten) austesten ließe, bevor man in prospektive Studien einsteigt oder sich auch erstmal retrospektiv Datensätze von Anwendern im Sinne der oben erwähnten Versorgungsdaten anschaut.

Inzwischen ist sogar bekannt, dass Rhesus-Affen die altersabhängigen Effekte von COVID-19-Infektionen beim Menschen nachzeichnen; ältere Affen erkranken schwerer und zeigen vor allem gravierendere Lungenveränderungen (YU et al.). Dies unterstützt nochmals die besondere Rolle von Tiermodellen, um schnelle Ergebnisse in der PREP/PERIEP/PEP-Forschung zu erzielen oder Beobachtungsstudien an Menschen nachträglich im Tiermodell zu überprüfen.

Man sollte sich bei der PREP/PERIEP auch nicht nur auf Monosubstanzen fixieren; es könnte sein, dass erst die Kombination mehrerer gut verträglicher Arzneimittel und/oder

Naturstoffe hoch wirksam ist, in gewisser Analogie zur herbalen TCM, bei der auch Kombinationen zahlreicher pflanzlicher Produkte zum Einsatz kommen (vgl. DU et al.).

Studien zur medikamentösen COVID-Prophylaxe fokussieren zurzeit vor allem mit Chloroquin/Hydroxychloroquin. Unter Berücksichtigung der Kinetik der Viruslast muss man aber davon ausgehen, dass Präparate, die in der PEP funktionieren, auch in der PREP/PERIEP wirksam sind – mindestens ebenso gut, wenn nicht sogar besser. Man kennt das auch von HIV, und es ergibt sich auch aus den Modellierungen zum Verlauf der Viruslast bei GONCALVES et al. und GOYAL et al.. WILLIAMSON et al. konnten an Rhesus-Affen zeigen, dass die Infusion einer hohen Ladungsdosis Remdesivir schon 12 Stunden nach der Inokulation mit SARS-CoV-2 die Krankheit nicht mehr verhindern konnte. Unter täglich fortgesetzten Remdesivir-Infusionen verlief die Krankheit zwar mild und asymptomatisch; dennoch ließen sich radiologisch Lungenläsionen nachweisen, wenn auch viel weniger ausgeprägt als bei unbehandelten Tieren.

Dieses Beispiel zeigt, dass es in vielen Situationen gar kein Zeitfenster mehr für eine PEP gibt: wenn man einen kontaminierenden Kontakt hatte und die inokulierte Virusmenge (Infektionsdosis) für eine Infektion reichte, dann ist diese Infektion manifestiert, und die Rolle einer „PEP“ ist dann eigentlich die einer frühestmöglichen Therapie, die Vermehrung des Virus weitgehend (aber leider nicht vollständig) zu behindern und den Anstieg der Viruslast zu lindern und damit auch das Ausmaß der Lungenschäden zu begrenzen. Selbst das als hoch potent eingestufte Remdesivir mag schon 12 Stunden nach der Inokulation keine sofortige oder zeitnahe COVID-Eradikation mehr leisten. Die Infektion und Krankheit nahm schon zuvor ihren Lauf, der dank der sehr frühen und dann fortgesetzten Verabreichung von Remdesivir wegweisend abgemildert wurde und nach klinischen Kriterien symptomlos blieb. Virologisch und radiologisch waren die Affen aber dennoch erkrankt. Der Versuch simulierte damit indirekt ein „PEP-Szenario“ und zeigt, dass es bei einer PEP im Kontext von SARS-CoV-2 gar nicht um eine echte Krankheitsvermeidung oder Eradikation der anfänglich noch geringen Viruslast geht. Sie wäre stattdessen eine „frühestmögliche Therapie von Patienten mit stattgehabtem Infektionsrisiko“, also nach bekannter, aber noch ergebnisoffener Exposition. Kein Patient wird jemals so früh in seinem Krankheitsverlauf Remdesivir erhalten können wie in diesem Affenversuch. Das Beispiel zeigt aber auch, dass die Grenzen zwischen PREP und PEP fließend sind, vor allem wenn das Ziel darin besteht, dank frühestmöglicher antiviraler Intervention eine symptomatische Erkrankung – und erst recht eine schwere Erkrankung der Stadien II und III – zu vermeiden.

Der Erfolg einer PREP/PERIEP/PEP sollte daher nicht nur am Anteil der vermiedenen Infektionen (virologisch: prospektiv PCR und/oder retrospektiv Antikörpertest) gemessen werden, sondern auch an klinischen Endpunkten wie der Anzahl der *vermiedenen* symptomatischen Erkrankungen, schweren Krankheitsverläufe, Hospitalisierungen, ICU-Aufnahmen, Beatmungen, Todesfälle.

Sieht man einmal von mehreren weiteren auf Medizinalpersonal (HCWs) beschränkte Studien zu Hydroxychloroquin in Sachen PREP/PEP ab, sind im EU Clinical Trial Register zurzeit folgende Studien zur PREP oder PEP von Risikopersonen verzeichnet:

PREP_COVID_19: Tenofovir/Emtricitabin vs. HCQ vs. Tenofovir/Emtricitabin + HCQ
in der PREP von HCWs

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001385-11/ES>

Mefloquin als Chemophylaxe in Personen mit nahem Kontakt zu Infizierten (MEFLOCOVID-19)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001194-69/ES>

Hydroxychloroquin in Frontline-HCWs (PROFILIC2020) (PREP, **tgl. vs. wöchentliche Einnahme**)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001331-26/GB>

BCG-Impfung in HCWs (APHP200462)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001678-31/FR>

Ebenso (**BCG** in HCWs):

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000919-69/NL>

Ebenso (**BCG in älteren Personen**):

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001591-15/NL>

Melatonin zur Prophylaxe in Hochrisiko-Kontakten (MECOVID)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001530-35/ES>

Lopinavir/Ritonavir oder alternativ HCQ in der Chemoprophylaxe (PEP) von HCWs

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001188-96/FR>

Hydroxychloroquin, Vitamin D und Zink in Bewohnern von Pflegeeinrichtungen in Dänemark

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001363-85/DK>

Von diesen Studien sind neben den HCQ-basierten Studien in Pflegeeinrichtungen für die Risikoeltern von Schulkindern vor allem die Studien zu Melatonin, BCG-Impfung und Tenofovir von Interesse. Die Einwände gegen Lopinavir/Ritonavir im Eltern-Setting wurden oben schon erwähnt; Mefloquin ist ein Malaria-Mittel, das mindestens genauso problematisch ist wie Chloroquin, wenn nicht sogar problematischer, und vor einigen Jahren in Deutschland deshalb vom Markt genommen wurde.

Dies sind nur Studien aus dem europäischen Register. Natürlich gibt es weltweit noch viel mehr Studien in Sachen PREP/PEP, und es besteht täglich die Chance, dass erste Studienergebnisse vorgelegt werden.

Zusammenfassung

Wenn ein infektionsverdächtiges oder bekanntermaßen infiziertes Kind nachhause zu seiner Familie geschickt wird, besteht für Risikoeltern Handlungsbedarf auch zum eigenen Schutz. Sie wissen zu jenem Zeitpunkt (noch) nicht, ob sie schon selbst infiziert sind oder nicht. In jedem Fall besteht aber die Indikation für eine Chemoprophylaxe, sofern es sich um Risikoeltern handelt. Es spielt im Endeffekt keine Rolle, ob es dabei dann um eine PREP, PEP (PERIEP) oder frühe antivirale Therapie einer noch nicht symptomatischen Infektion geht.

Es gibt erste Präparate, die sich in Studien von niedriger Qualität in der PERIEP/PEP bewährt haben (Arbidol/Umifenovir, Interferon-Nasentropfen, Thymosin-alpha1, fraglich: Hydroxychloroquin im Pflegeheim). Lopinavir/Ritonavir lasse ich mal außen vor, weil ich es wegen der Nebenwirkungen für völlig ungeeignet in einem PEP-Setting von Eltern mit unklarem Infektionsstatus halte.

Wegen der niedrigen Qualität dieser Studien könnte man die PREP- und PEP-Anwendung nochmals in Tiermodellen absichern und replizieren. Weitere Studienergebnisse sind in den nächsten Wochen und Monaten zu erwarten, sowohl zu Hydroxychloroquin wie auch zu anderen Präparaten, die vorstehend nicht genannt wurden.

Die Tiermodelle sind ebenso geeignet, ein weites Spektrum anderer Kandidaten kurzfristig auf PREP/PEP-Wirksamkeit zu untersuchen und im Laufe der Zeit die PREP/PERIEP/PEP immer weiter zu optimieren im Sinne der Kriterien:

- Wirksamkeit
- Nebenwirkungsarmut, Verträglichkeit (besonders auch in Bezug auf Nebenwirkungen, die COVID-Symptomen ähneln)
- schneller Zugang (OTC, Hausapotheke: bloß keine Zeitverzögerung!)

Bei Tierversuchen ist die Altersabhängigkeit der COVID-Erkrankung bei Rhesus-Affen zu beachten und geeignete Tierindividuen auszuwählen (vgl. YU et al.).

Die oben genannten bereits vorhandenen Kandidaten für PERIEP wären die Benchmark, die zu übertreffen wäre. Als erstes wäre zu klären (idealerweise im Tiermodell), ob das arbidol- oder das hydroxychloroquin-basierte Konzept überlegen ist, und was Kombinationen mit Interferon-Spray oder Thymosin bringen. Ist das erstmal geklärt, wäre dies die Benchmark, die es dann zu übertreffen gilt. Im hydroxychloroquin-basierten Konzept ist auch die Frage der Dosis (vor allem aus Sicherheitsgründen) noch offen und von großer Bedeutung wegen des recht geringen therapeutischen Fensters von HCQ. Auch bei Arbidol ist die Dosis noch offen (therapeutisch: 3 x 200 mg/Tag), aber wegen der Nebenwirkungsarmut spricht nichts gegen die Maximaldosis in einem zeitlich begrenzten PERIEP-Setting, ausreichende Verfügbarkeit vorausgesetzt.

In Sachen Hydroxychloroquin ist aber in absehbarer Zeit mit deutlich vermehrtem Wissen aufgrund der laufenden Studien zu rechnen. Es ist nicht auszuschließen, dass die Möglichkeit besteht, dass HCQ in der PREP/PEP auch komplett scheitern könnte (vgl. GRANT-KELS JM).

Ohne die Möglichkeit, den Risikoeltern die Chance auf eine PERIEP/PEP/frühe antivirale Therapie zu geben (und diese Chance ist in Deutschland zurzeit absolut Null, nachdem auch noch der Zugang zu Hydroxychloroquin definitiv verschlossen wurde),

- halte ich die Wiedereröffnung der Schulen für grundgesetzwidrig,
- weil sie Artikel 2 Absatz 2 GG widerspricht
- und die Eltern dem Risiko von schwerer Erkrankung, Hospitalisierung, Intensivstation, invasiver Beatmung und Tod aussetzt,
- während Eltern ihrerseits keine geeigneten Möglichkeiten zur Verfügung gestellt werden, sich diesen Risiken zu entziehen, wie dies im Falle des Angebots der PERIEP/PEP/frühen antiviralen Therapie der Fall wäre.

Dies unterscheidet sich auch von anderen schulbedingten Gesundheits- und Lebensrisiken (wie z.B. Schulweg), wo die Eltern selbst die Möglichkeit haben, durch geeignete Maßnahmen das Risiko zu steuern und selbst zu beeinflussen.

In Sachen Corona besteht dagegen eine absolute Hilflosigkeit und Handlungsunfähigkeit aufseiten der betroffenen Eltern, wenn diese ihre infizierten oder infektionsverdächtigen Kinder im Haushalt aufnehmen und im Zusammenhang mit dem Familienleben und der Fürsorge für das Kind keine Maßnahmen der Prophylaxe betreiben können. Ein Hinweis auf Schutzkleidung kann hier nicht entkräften, denn man kann als Elternteil schon längst exponiert/infiziert sein (infolge präsymptomatischer Infektion), wenn man von der Infektion oder dem Infektionsverdacht beim Kind erfährt, und ab diesem Zeitpunkt kann die strengste Anwendung von Schutzkleidung auch keinen Nutzen mehr bringen, sondern nur die Chemoprophylaxe im Sinne der PEP/frühen antiviralen Therapie.

Die Wiedereröffnung der Schulen ist daher aus verfassungsrechtlichen Gründen an die Option und Realisierbarkeit der Chemoprophylaxe sensu PERIEP/PEP/frühe antivirale Therapie für Risikoeltern zu knüpfen. Diese ist zurzeit in Deutschland nicht einmal ansatzweise gegeben.

Deutschland scheint kein Interesse an dem Thema PREP/PEP/PERIEP zu haben, obwohl die Voraussetzungen auf diesem Gebiet durchaus gut wären (Tierversuchszentren wie Friedrich-Löffler-Institut, Primatenzentrum Göttingen usw.). Keine einzige Studie im EU Clinical Trial Register, die mit Chemoprophylaxe/PREP/PEP zu tun, stammt aus Deutschland. Es ist eine

spanische Studie, die das deutsche Medikament Circadin (Melatonin 2mg) in der PREP testet.

Im Gegensatz zu Impfstoffen oder neuen Arzneimitteln kann eine PREP/PEP innerhalb von wenigen Wochen erforscht und im Erfolgsfall etabliert werden: ein Tierversuch dauert wenige Tage, bis man sieht, ob es funktioniert oder nicht. Bei der Anwendung der PEP in Ausbruchssituationen (z.B. in Familien, an Arbeitsstätten oder in Pflegeheimen) könnte man nach etwa zwei Wochen Bilanz ziehen, vergleichbar der südkoreanischen Studie zu 400 mg Hydroxychloroquin/Tag in einer Pflegeeinrichtung (LEE et al.). Man bräuchte nicht einmal ständig Abstriche zu nehmen. Eine eingehende, methodisch differenzierte Antikörperuntersuchung mit mehreren Testverfahren wie z.B. bei FONTANET et al. nach zwei bis drei Wochen in Verbindung mit einem Symptomtagebuch könnten schon zwei bis drei Wochen nach Versuchsbeginn Aufschluss über die Wirksamkeit der PEP geben, wobei das Erfolgskriterium nicht nur die Anzahl der vermiedenen Infektionen darstellt, sondern auch die Anzahl der mild/subklinisch verlaufenen Infektionen.

Die Forschung sollte sich zunächst auf die PERIEP/PEP konzentrieren, da hier in klinischen Settings Ergebnisse innerhalb von zwei Wochen zu erwarten sind. Studien zur PREP dauern wesentlich länger, weil keine akuten Expositionsrisiken bestanden, sondern irgendwann in der Zukunft vermutet werden. Als Grundsatz kann aber davon ausgegangen werden, dass Präparate in Dosierungen, die in der PEP funktionieren, auch in der PREP wirksam sind. Das Problem der PREP besteht dann eher darin, ob diese Präparate auch zur Langzeiteinnahme über ein bis zwei Wochen hinaus geeignet sind, bzw. bei insoweit kritischen Präparaten (wie z.B. Hydroxychloroquin), ob eine Dosisminderung in der PREP im Vergleich zur PEP möglich ist, ohne die prophylaktische Wirksamkeit zu gefährden.

Wenn der politische Wille dazu besteht, die zuständigen oder dafür infrage kommenden Institutionen eingeschaltet und beauftragt würden und auch notwendige Finanzmittel zur Verfügung gestellt würden, ließe sich somit jedenfalls eine PEP (und aufgrund der oben dargelegten Überlegungen mittelbar auch eine PREP) innerhalb weniger Wochen entwickeln, vorausgesetzt, dieses Ziel würde mit derselben Konsequenz verfolgt wie die Impfstoffentwicklung (die naturgemäß viel länger dauert).

Eine PREP/PEP ist nicht nur wichtig im Zusammenhang mit der Einhaltung der Grundrechte der Eltern im Zusammenhang mit der Schulöffnung, sondern auch für verschiedene exponierte Berufszweige, letztendlich aber sogar für die Gesamtbevölkerung, wenn wir die Impfung haben:

Denn diese schützt wahrscheinlich erst nach zwei Wochen. Selbst die Impfung selbst bietet noch ein Risiko, sich anzustecken: beim Arzt, in der Praxis, im Wartezimmer. Man kann sich vorstellen, zu was einem Massenansturm es auf die Ärzte kommt, wenn die Impfung verfügbar ist. Vor einer Infektion, die man sich bei diesem Massenansturm zur Impfung holt, kann die Impfung selbst noch nicht schützen.

Umgekehrt könnte die Angst, sich angesichts der Kontakte zu anderen Menschen im Rahmen des Impfprocedures doch noch eine Infektion zu holen (sozusagen als „letzte Gelegenheit“), manche Menschen auch davon abhalten, sich die Impfung geben zu lassen (Thema Impfflicht): Die Impfung selbst wird zum Ansteckungsrisiko.

Es ist überall bekannt, dass sich Menschen mit anderen Symptomen und Beschwerden als Corona nicht mehr zu Ärzten und in Krankenhäuser trauen. Das Problem gäbe es auch bei der Impfung, da die Impfung erst verzögert schützt.

Allein deshalb braucht man eine PREP, um die Impfung „unter PREP-Schutz“ überhaupt sicher wahrnehmen zu können: damit das Impfprozedere und die damit verbundenen Kontakte nicht selbst zum Infektionsrisiko wird und zu spät kommt! Erinnert sei in diesem Zusammenhang an die Pneumokokken-Impfung der Bundeskanzlerin: um genau diese Problematik geht es hier!

Wir kommen also um eine PREP/PERIEP/PEP ohnehin nicht umhin: zunächst um die Grundrechte der Eltern bei der Schulöffnung zu gewähren, außerdem für bestimmte besonders exponierte Berufsgruppen, und schließlich, um eine sichere Impfung (ohne Infektionsrisiko) zu gewährleisten, damit die Angst vor einer Infektion anlässlich der Impfung nicht selbst zum Impfhindernis wird.

Die Liste der Präparate, die nach Labordaten für eine Chemoprophylaxe infrage kämen, ist lang, und erste Tierversuche könnten die Spreu vom Weizen trennen. Abschließend sei nochmals betont, dass es möglicherweise in Analogie zur TCM einer Kombination verschiedener Stoffe statt einer Monosubstanz bedürfen könnte, und dass die PREP/PERIEP/PEP auch ein lernender Prozess analog einem Qualitätszyklus ist, die durch neue Erkenntnisse, ausgehend von einer Basislösung am Anfang, permanent verbessert werden könnte im Sinne von Steigerung der Wirksamkeit und Reduktion von Nebenwirkungen.

Disclaimer:

Diese Arbeit gibt die private Auffassung eines Risikoversachers wieder.

Es ist anzunehmen, dass Risikopersonen unter Lehrern/Lehrerinnen und anderem Schulpersonal gleichartige Bedürfnisse haben. Für Medizinalpersonal/Pflegepersonal besteht ebenfalls eine überschneidende Interessenlage, wobei für diese noch der Aspekt der Langzeit-PREP hinzu tritt.

Die vorliegende Arbeit fokussiert aber konkret auf die Elternsicht im Falle der Schulöffnung, mit besonderer Beachtung der Belange von Risikoeltern.

Risiko-Lehrern/Lehrerinnen wird allerdings wohl zum Teil die Gelegenheit gegeben, vom Schulbesuch abzusehen und Online-Unterricht zu halten. Diese Möglichkeit haben Risiko-Eltern nicht, jedenfalls dann nicht, wenn das Kind auf seinem Recht auf Bildung besteht und verlangt, in die Schule gehen zu können. Viele Kinder vermissen die Schule und bestehen darauf, in die Schule gehen zu dürfen, selbst wenn sie wegen der Gesundheitsrisiken für die Eltern dazu nicht gezwungen würden.

Das Grundrecht auf Bildung des Kindes steht hier im Widerstreit zum Grundrecht auf Leben und Gesundheit der (Risiko-)Eltern.

Dieser Grundrechtswiderspruch kann nur durch eine effektive PREP/PERIEP/PEP/frühe antivirale Therapie aufseiten der in ihrem Grundrecht beeinträchtigten Eltern überwunden werden.

Literatur

AGRAWAL S et al., Emerging prophylaxis strategies against COVID-19; *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 Mar 30;90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1289.<https://monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1289/1005>

AL-KOFAHI M et al., Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19; the desperate search for effectiveness. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; doi: 10.1002/cpt.1874

CAVAGNA A et al., Clinical presentation and evolution of COVID-19 in immunosuppressed patients. Preliminary evaluation in a North Italian cohort on calcineurin-inhibitors based therapy. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20080663v1>

CHAN KS et al., Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9(6):399-406.

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

CASTRO V.M. et al., Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061994v1.full.pdf>

DENG L et al., Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* 2020; pii: S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002

DUGA S et al., Impact of anti-androgenic therapies on COVID-19: an observational study in male population from a COVID-19 regional centre of Lombardy (Italy).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20068056v1.full.pdf>

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.

FIELD RE et al.: Cohort profile: Preliminary experience of 500 COVID-19 positive cases at a South West London District General Hospital.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20075119v1>

FONTANET A et al., Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1.full.pdf>

GARCIA-CREMADES M et al., Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; doi: 10.1002/cpt.1856.

GASSEN NC et al., Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.997254v1.full.pdf>

GENDROT M et al., Chloroquine as prophylactic agent against COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020: 105980; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105980

GHOSAL S et al., The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on death and severity of disease in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076661v1>

GIANNI S et al., Nitric oxide gas inhalation to prevent COVID-2019 in healthcare providers. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20054544v1>

GONCALVES A et al., Timing of antiviral treatment initiation is critical to reduce SARS-Cov-2 viral load. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.20047886>

GOYAL A et al., Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20061325v1>

Grant-Kels JM. Response to "Risks of Hydroxychloroquine use for COVID-19 prophylaxis". J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 26. pii: S0190-9622(20)30728-3. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.112.

GUO W et al., A survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two Districts of Wuhan, China. Lancet. 2020; <https://ssrn.com/abstract=3550029>

HALSTEAD SB, Novel Coronavirus Disease (COVID-19): The Need for Immunoprevention at Industrial Scale. Am J Trop Med Hyg. 2020; doi: 10.4269/ajtmh.20-0239

HÄRTER G et al., COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: A case series of 33 patients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20073767v1>

<https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf> (indische Empfehlungen zur PREP)

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; doi: 10.2214/AJR.20.23078.

HUILLIER A et al., Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20076778v1>

IACOBELLIS G et al., Admission Hyperglycemia and Radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr 30:108185. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108185.

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

KLINGER D et al., Significantly improved COVID-19 outcomes in countries with higher BCG Vaccination coverage – a multivariable analysis.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20077123v1.full.pdf>

KUPFERSCHMIDT K, Can prophylactic drugs keep fragile health systems running?
Science. 2020; 368(6487): 118-119. doi: 10.1126/science.368.6487.118.

LEE SH et al., Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as one of outbreak response strategies in long-term care hospitals?
Int J Antimicrob Agents. 2020: 105988. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105988.

LI Y et al., An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v1>

LIAN N et al., Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective study.
Clin Microbiol Infect. 2020 Apr 25. pii: S1198-743X(20)30234-2. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.026.

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>

MARFELLA R et al., Negative impact of hyperglycemia on Tocilizumab therapy in COVID-19 patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20076570v1>

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>

OKPOKORO E et al., Ecologic correlation between underlying population level morbidities and COVID-19 case fatality rate among countries infected with SARS-CoV-2.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20082370v1>

PARK SY et al., Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers (ACHTUNG MERS!).
J Hosp Infect. 2019; 101(1):42-46. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.005.

PATRI A, FABBROCINI G, Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and/or treatment? J Am Acad Dermatol. 2020; pii: S0190-9622(20)30557-0. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017.

QUARTUCCIO L et al., Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20078360v1.full.pdf>

RAMIREDDY A et al., Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.20075671v1>

RIEDIKER M, TSAI DH, Estimation of SARS-CoV-2 emissions from non-symptomatic cases
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20081398v1.full.pdf>

SALEH M et al.; The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection.
Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020 Apr 29. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008662.

SAVARINO A, TAREK M., Pharmacokinetic bases of the hydroxychloroquine response in COVID-19: implications for therapy and prevention
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076471v1>

SCIASCIA S et al., Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. Clin Exp Rheumatol. 2020 May 1; . PMID: 32359035

SHAH S et al., A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19).
Int J Rheum Dis. 2020; doi: 10.1111/1756-185X.13842

SHETTY R et al., Therapeutic opportunities to manage COVID-19/SARS-CoV-2 infection: Present and future. Indian J Ophthalmol. 2020; 68(5):693-702. doi: 10.4103/ijo.IJO_639_20.

SHNEIDER A et al., Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic?
Int Rev Immunol. 2020 Apr 29:1-10. doi: 10.1080/08830185.2020.1756284.

SMOLLICH H, Deutsche Apotheker-Zeitung 30.4.2020, S. 48-49 (Kommentar zu GASSEN et al.)

TAN DX, HARDELAND R, Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation: focus on COVID-19 Melatonin in deadly virus infection. doi: <https://doi.org/10.32794/mr11250052>

TOURET F et al., In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.03.023846v1>

TURGEON J et al., Risk of drug-induced Long QT Syndrome associated with the use of repurposed COVID-19 drugs: a systematic review
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.20066761v1.full.pdf>

URBANI A et al., Molecular Docking Analysis Of Some Phytochemicals On Two SARS-CoV-2 Targets.
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.017657>

WANG Y et al., Remdesivir in adults with severe covid-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)

WANG Z et al., Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases, ciaa272, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>

WILLIAMSON B. et al., Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.043166v1>

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 ;doi: 10.1111/joim.13063.

XU K et al., Clinical Efficacy of Arbidol in Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia: A Retrospective Cohort Study
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3542148

YANG J et al., Cytotoxicity evaluation of chloroquine and hydroxychloroquine in multiple cell lines and tissues by dynamic imaging system and PBPK model
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.056762v1>

YU P et al., Age-related rhesus macaque models of COVID-19. *Animal Model Exp Med.* 2020 Mar 30;3(1):93-97. doi: 10.1002/ame2.12108. eCollection 2020

ZHANG J et al., Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of Covid-19 Transmission.
<http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00065>

ZHANG R et al., COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment *Life Sci.* 2020 Jun 1; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583

ZHU F, Reply to Comments on 'Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China'. *J Med Virol.* 2020; doi: 10.1002/jmv.25838.

ZHU Z et al., Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19. *J Infect.* 2020. pii: S0163-4453(20)30188-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.060

Außerdem:

Sammlung von Studien mit unmittelbarer therapeutischer Relevanz für SARS-CoV-2
<http://freepdfhosting.com/2d4f1a9d90.pdf>

