

## Registrierte Studien zur Chemoprophylaxe von COVID-19 (Präexpositionsprophylaxe, Postexpositionsprophylaxe)

(Stand: 13.5.2020)

Als PDF downloadbar unter:

<http://freepdfhosting.com/bedd8b1c79.pdf>

### Abstract

In dem Studienregister für klinische Studien der WHO (<https://www.who.int/ictcp/en/>) fanden sich bis zum 13.5.2020 unter den vorgegebenen Suchalgorithmen 88 klinische Studien, die der Chemoprophylaxe im Sinne der Präexpositionsprophylaxe (PREP) oder Postexpositionsprophylaxe (PEP; *hier*: vor positivem PCR-Nachweis bzw. vor Symptombeginn) zuzuordnen sind. Zwei Studien müssten bereits abgeschlossen sein (eine ist bereits publiziert), für insgesamt 34 Studien ist ein Abschluss bis Ende Oktober 2020 geplant.

12,5 % der Studien stammen aus China und sind damit ihrer weiteren Durchführung (Rekrutierung) als fraglich einzustufen. Deutschland ist mit keiner registrierten klinischen Studie vertreten. 86,4 % der Studien wurden als randomisiert klassifiziert.

58 (65,9 %) der Studien betreffen Hydroxychloroquin oder Chloroquin, nur 7 davon in Kombination mit anderen Stoffen. Es folgen 6 Studien zur BCG-Impfung von Medizinalpersonal. Die meisten anderen Stoffe werden nur in ein bis zwei, maximal drei Studien untersucht. Letzteres betrifft Arbidol (Umifenovir), das in drei Studien in China untersucht wird, deren Durchführung angesichts der epidemiologischen Situation aber fraglich sein dürfte.

25 Studien (28,5 %) betreffen die PEP und 67 Studien (76,1 %) die PREP (Kombinationen sind möglich, daher Summe > 100 %). Für PEP-Studien ergaben sich 28793 Teilnehmer (inkl. 4 PREP/PEP-Studien und eine Studie ohne Angabe der Teilnehmerzahl), für PREP-Studien (ohne die vier PREP/PEP-Studien) 170.548 Teilnehmer.

50 Studien (56,8 %) betreffen ausschließlich HCWs unterschiedlicher Expositionsgrade (überwiegend aber hochexponiert), 17 weitere Studien (19,3 %) HCWs neben weiteren Gruppen.

Insgesamt sind ca. 200000 Personen eingeschlossen (inkl. Placeboarme), davon entfallen 95000 Personen auf zwei große Studien mit Chloroquin (CQ) (55000 Teilnehmer) und Hydroxychloroquin (HCQ) (40000 Teilnehmer) zur Präexpositionsprophylaxe bei HCWs.

Nur 27 (30,7 %) der Studien weisen explizit Antikörperuntersuchungen/Serologie als einen der Endpunkte aus.

Fazit: Die Struktur der klinischen Studien zur PREP/PEP ist extrem auf CQ/HCQ als Monosubstanz fokussiert, was ein extremes Risiko darstellt, falls sich CQ/HCQ als unwirksam oder nur schwach/moderat wirksam in der PREP/PEP erweist, da wenige Alternativen untersucht werden, und keine einzige Alternative (außer BCG) umfassend untersucht. Die Erfahrungen mit HCQ/CQ im therapeutischen Setting hospitalisierter Patienten sind bisher sehr enttäuschend, wenn man nur kontrollierte Studien zugrunde legt. Dies schließt einen Erfolg von HCQ/CQ in der PREP / PEP oder frühen Therapie zwar nicht kategorisch aus, mahnt aber vor großen Hoffnungen und zu viel Optimismus.

Auch erfolgversprechende Kombinationen, die die Wirksamkeit von CQ/HCQ erhöhen könnten (z.B. mit Zink), werden nur sehr unzureichend oder gar nicht ausprobiert (z.B. mit Interferon alpha 2b). Aber selbst wenn sich Hydroxychloroquin, allein oder in Kombination, als gut wirksam erweist, wäre es in Deutschland zur PREP/PEP nicht zugänglich, weil es in Deutschland off label nur bei hospitalisierten COVID-Patienten zum Einsatz kommen darf.

Erweisen sich andere Präparate in der PREP/PEP als gut wirksam, besteht das Problem, dass diese in der Regel nur in 1 oder 2 meist kleineren oder nicht einmal randomisierten Studien untersucht sind, was dann erfahrungsgemäß keine allgemeine Anerkennung und vor allem keine Umsetzung in die Praxis (einschl. Zulassungspraxis der Arzneimittelbehörden) findet.

Sie werden daher das Schicksal der beiden bisher schon veröffentlichten erfolgreichen PREP/PEP-Studien zu (1) Arbidol (ZHANG J et al.; retrospektive nicht-randomisierte Vergleichsstudie zur PEP mit Arbidol im Vergleich mit Oseltamivir (mit einer Effizienz von Arbidol in Höhe von 94,4 % für Medizinalpersonen und 97,5 % bei Haushaltsangehörigen im Punktschätzer im Vergleich zu Oseltamivir) und (2) Interferon-Nasentropfen/Thymosin-alpha 1-s.c.-Spritzen (1 x pro Woche) bei HCWs (MENG Z et al.: keine Infektion in der Verumgruppe, aber keine Kontrollgruppe) teilen.

Ohnehin sind die meisten der in diesen Studien untersuchten Präparate in Deutschland entweder gar nicht erhältlich oder verschreibungspflichtig. Damit bestehen hohe Schwellen zur Anwendung in der PREP/PEP, selbst wenn die Studien erfolgreich verlaufen. Schließlich muss eine PREP und noch häufiger eine PEP im Einzelfall oft spontan – d.h. ohne Zeitverzug und Verschreibungshürden – etabliert werden. Von den untersuchten Stoffen wären in Deutschland überwiegend nur Vitaminpräparate oder Nahrungsergänzungsmittel frei zugänglich, von denen kaum ein wegweisende Rolle in der PREP/PEP erwartet werden kann, allenfalls als Adjuvanz (z.B. Zink in Verbindung mit HCQ), und die für sich alleingegenommen weitgehend nur der Kompensation einer ungesunden Lebensweise oder Ernährungsweise dienen.

Die nach bisher vorliegender Studienlage erfolgversprechenden Präparate (Umifenovir, Interferon-Nasentropfen, Thymosin-alpha-1-Injektionen) sind in Deutschland nicht zugelassen und nicht erhältlich.

Eine Vielzahl von anderen Kandidaten für eine PREP/PEP, sowohl pharmakologische Präparate wie auch natürliche Substanzen in der Regel pflanzlicher Herkunft, die sich in Laborversuchen als vielversprechend erwiesen, werden bisher überhaupt nicht im Kontext der PREP/PEP untersucht. Eine Auswahl potenzieller PREP/PEP-Kandidaten wird aufgelistet.

## Einführung

Am Beispiel HIV wurde in den letzten Jahren gezeigt, welche wichtige Rolle die Präexpositionsprophylaxe (PREP) sowohl auf der Ebene des individuellen Schutzes für risikoexponierte Personen wie auch auf Populationsebene einnehmen kann: erst seit Etablierung der PREP und niedrigschwelligem Zugang (jedenfalls was die Kosten anbelangt) konnte in Deutschland und anderen Ländern ein nachhaltiger Rückgang der Neuinfektionsraten in der wichtigsten Risikogruppe erzielt werden, die zugleich die Zielgruppe des PREP-Angebotes darstellt.

Im Rahmen der COVID-19-Epidemie käme einer potenziellen Chemoprophylaxe eine noch wesentlich größere Rolle zu als im Falle von HIV: große Teile der Bevölkerung stehen unter erhöhtem Risiko entweder für eine COVID-Infektion als solche, z.B. Gesundheitsberufe (hier als HCWs abgekürzt), aber auch andere Berufe mit vielen zwischenmenschlichen Kontakten (z.B. Sozialberufe, Erziehungsberufe, Lehrer) sowie Bewohner in Gemeinschaftseinrichtungen mit besonderem Fokus auf Pflege- und Altenheime. Für postpubertäre Schüler konnte bereits gezeigt werden, dass ihr passives und aktives Infektionsrisiko (Infektiosität) ebenso hoch ausfällt wie bei Erwachsenen (FONANET et al.), mit der Folge, dass sie ihre Eltern oder andere Familienangehörige zuhause infizieren können, die aufgrund von Alter oder Vorerkrankungen Risikopersonen darstellen können: *Schule wird für manche Eltern und Großeltern lebensgefährlich*. Enge Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der Schulschließung (relativ zum Stand der Epidemie im betreffenden Bundesstaat zu diesem Zeitpunkt) und der Entwicklung der COVID-bezogenen Mortalität konnten in den USA nachgewiesen werden (RAUSCHER E). Die USA eigneten sich als Untersuchungsregion, da die Schulen in manchen Staaten noch in einem sehr frühen und in anderen in einem vergleichsweise späteren Stadium der Epidemie geschlossen wurden. Auch für Frankreich wurden die Auswirkungen von Schulöffnungen auf Mortalität und Überlastung der Intensivstationen modelliert, wobei ebenfalls postpubertären Schülern eine kritische Rolle als Verbreiter der Infektion in ältere Altersgruppen hinein zukommt (DI DOMENICO et al.).

Ein weiterer Fokus ist zu legen auf die Personengruppen, die aufgrund Alter oder Vorerkrankungen im Falle einer Infektion ein erhöhtes Risiko für schwere oder kritische Verläufe, invasive Beatmung oder Tod haben. Bei Männern wird bereits ab einem Alter von ca. 50 Jahren von einem erhöhten Risiko ausgegangen; Frauen haben erst 5 bis 10 Jahre später ein vergleichbar hohes Risiko. Vorerkrankungen erhöhen das Risiko, unabhängig vom Alter, aber wohl in Kombination mit steigendem Alter überproportional. Die drei Todesfälle bei unter 20-Jährigen in Deutschland (Stand 14.5.) sind nach RKI-Angaben mit Vorerkrankungen assoziiert (RKI-Situationsberichte).

Auch wenn das Durchschnitts- und Medianalter der Verstorbenen laut RKI-Situationsberichten bei 81 bzw. 82 Jahren liegt, ist hier die weit nach oben verschobene Altersstruktur der deutschen Bevölkerung zu berücksichtigen. Ein Durchschnitts- und Medianalter von 81 bzw. 82 Jahren wird von vielen als „beruhigend“ angesehen, dass COVID-19 „nicht so schlimm“ sei. Unter Berücksichtigung des demographischen Aufbaus der Bevölkerung in Deutschland bedeutet ein solches Durchschnitts- und Medianalter aber auch,

dass vielen Sterbefällen in den höheren 80er, 90er und 100er Jahren entsprechend viele in den 70er und 60er Jahren gegenüberstehen. Auch Personen im noch berufstätigen Alter sind daher schon überdurchschnittlich gefährdet, und es konnte auf der Basis der ersten 68746 in Deutschland gemeldeten Fälle (Stichtag 3.4.) gezeigt werden, dass in den ersten Wochen der Epidemie und damit im Wesentlichen vor dem Lockdown und Etablierung von Home Offices etwa die Hälfte aller Infektionen in den Altersgruppen zwischen 50 und ~ Mitte 60 Jahren mittelbar oder unmittelbar mit Berufstätigkeit assoziiert war („mittelbar“ wären z.B. Haushaltsangehörige von beruflich Infizierten). (Quelle: <https://www.kurzgeschichten-stories.de/pdf/1589.pdf>).

Das RKI gab die Mortalität für die Kohorte derjenigen Personen, die in der 16. Woche als infiziert gemeldet wurden, mit 6,2 % an (Situationsbericht 12.5.) Dies entspricht eigenen Modellationen, bei denen der gleitende 7-Tages-Durchschnitt der Todesfallzahlen mit dem gleitenden 7-Tages-Durchschnitt in den Infektionszahlen in Zeiträumen zwischen 7 und 21 Tagen zuvor verglichen wurde (<https://www.kurzgeschichten-stories.de/pdf/1670.pdf>, dort Abbildung 3). Auch hier ergab das plausibelste Modell, das unterschiedliche Abstände zwischen Diagnosemeldung und Tod berücksichtigte, aber die wahrscheinlicheren Abstände (um 2 Wochen herum) höher gewichtete, eine Mortalität von ca. 6 % zum Zeitpunkt der Erstellung der Abhandlung (braune Kurve in Abbildung 3). Die Weiterführung der Kalkulationen bis auf den Stand um den 10.5. ergab dann einen Anstieg auf über 6 %, völlig konform zu den Berechnungen des RKI.

Zwar beziehen sich diese Mortalitätsquoten auf die Anzahl der diagnostizierten Personen, und diejenigen Personen, die sich infizieren und symptomfrei bleiben oder zwar erkranken, aber nicht getestet werden, gehen in diese Statistik nicht ein. Das führt zu einer zu hoch kalkulierten Mortalitätsrate pro Infektionsfall oder Krankheitsfall; die Mortalitätsrate bleibt dennoch korrekt für diejenigen, die als COVID-19-positiv diagnostiziert wurden. Eine solche Berechnungsweise ist auch nicht *a priori* fehlerhaft oder anzugreifen; Entsprechendes gilt bei der Berechnung der Krebssterblichkeit. Die Krebssterblichkeit bzw. Überlebensquoten zum Beispiel bei Prostata- oder Brustkrebs werden selbstverständlich und ohne kritische Hinterfragung auch nur auf die diagnostizierten Fälle berechnet, und niemand käme auf die Idee, aus dem Nachweis klinisch bisher inapparenter und bisher nicht diagnostizierter Prostata- oder Brustkrebs, wie man sie (vor allem was Prostatakrebs angeht) sehr häufig bei Obduktionen alter Menschen findet, die Sterblichkeit an Brust- und Prostatakrebs niedriger bzw. die Überlebensraten entsprechend höher zu kalkulieren. Würde er das dennoch tun, könnte man dann (fehl-)schließen, die Mortalitätswahrscheinlichkeit an diesen Krebsarten sei so gering, dass man sie überhaupt nicht behandeln oder weiter beobachten müsse, auch nicht die diagnostizierten Fälle. Das wäre absurd. Letzteres entspricht aber der Situation, die wir zurzeit bei COVID-19 haben: diagnostizierte Fälle, ob symptomatisch oder (noch) nicht, werden in Quarantäne geschickt und nicht behandelt, bis sich ihr Zustand so verschlimmert, dass sie ins Krankenhaus aufgenommen werden müssen, was bei immerhin 18 % aller diagnostizierten Fälle (einschl. der zunächst asymptomatischen) der Fall ist (Quelle: RKI-Situationsberichte).

Wer dennoch die Mortalitätsrate von COVID-19 mit Hinweis auf die (sehr?) vielen Undiagnostizierten niedriger kalkulieren will, müsste dann im Gegenzug aber auch die Anzahl der Todesfälle um die undiagnostizierten COVID-Toten korrigieren. Da auch diese Zahl nicht ermittelbar und auch nicht direkt abschätzbar ist, müsste er die gesamte Übersterblichkeit auf der Mortalitätsseite von COVID-19 einkalkulieren, die in manchen

Ländern oder Regionen (weltweit betrachtet) weit über der dokumentierten COVID-Sterblichkeit liegt. Langfristig gesehen wird man eine angenähert zuverlässige COVID-19-Sterblichkeit nur ermitteln können, wenn man die gesamte Übersterblichkeit mit der aufgrund zuverlässiger Antikörperuntersuchungen kalkulierten Durchseuchung der Bevölkerung korreliert, was dann mittelbare COVID-Tote (z.B. wegen abgesagter Operationen oder nicht in Anspruch genommener ärztlicher Hilfe aus Ansteckungsangst, Suizide wegen COVID-bedingter Zahlungsunfähigkeit, aber auch Mindersterblichkeit wegen beispielsweise geringeren Verkehrsaufkommens oder geringerer Umweltverschmutzung wie ggf. Feinstaub) mit einschließt.

Wie auch immer man die Mortalität von COVID-19 kalkulieren möchte, ist auf jeden Fall klar, dass die Sterblichkeit bei einem Mehrfachen der Grippeepidemien liegt, die die Welt in den letzten 100 Jahren (nach 1918) heimsuchten.

Auch vor diesem Hintergrund ist der Entwicklung einer PREP oder Postexpositionsprophylaxe (PEP) eine hohe Priorität einzuräumen.

Während eine Impfung, die dringend benötigt wird, die gesamte Bevölkerung zur Zielgruppe hätte, auch um die notwendigen Effekte der Herdenimmunität zu erreichen, zielt die Chemoprophylaxe (PREP/PEP) nicht auf einen bevölkerungsweiten Ansatz, sondern auf Risikogruppen. Die Risikogruppe kann definiert werden durch erhöhtes Expositionsrisiko (besonders HCWs, aber auch andere Berufe mit vielen und engen Kontakten) oder durch individuelles Risiko für einen schweren/kritischen Verlauf durch Alter oder Vorerkrankungen auch bei durchschnittlichem oder geringem Expositionsrisiko, sofern das Expositionsrisiko nicht durch geeignete Maßnahmen wie z.B. (zumutbare) Selbstisolation im Einzelfall mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

In Analogie zu HIV hat die Chemoprophylaxe auch im Falle von COVID-19 eine doppelte Funktion: die Protektion des unter Prophylaxe stehenden Individuums, aber auch der Gesellschaft (Populationsebene), wenn durch Chemoprophylaxe Infektionen und damit auch Infektionsketten verhindert werden. Dies vor allem auch vor dem Hintergrund, dass man inzwischen davon ausgeht, dass mehr als die Hälfte oder gar 68 % aller Infektionen präsymptomatisch übertragen werden (PRAKASH MH).

Die Chemoprophylaxe von Risikopersonen kann daher dazu beitragen, die Reproduktionszahl zu senken, und zwar sowohl durch Chemoprophylaxe hochgradig exponierter Personen (wie HCWs oder soziale Berufe), die aufgrund ihrer vielen Kontakte präsymptomatisch das Virus stark weiterverbreiten könnten, wie auch von Risikopersonen aufgrund individuellen Risikos durch Alter oder Vorerkrankungen, die Infektionen z.B. im häuslichen Umfeld oder im Rahmen der Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens weiterverbreiten.

Chemoprophylaxe stellt damit ein wichtiges Instrument zur Senkung der Reproduktionszahl. Selbst wenn Chemoprophylaxe eine Infektion nicht mehr erfolgreich verhindern oder diese nicht sofort wieder eradizieren kann, könnte sie im Sinne einer frühestmöglich damit verbundenen antiviralen Wirksamkeit die Viruslast senken und die Höhe der Viruslast im Zeitverlauf deutlich mildern, was die Infektiosität (Virusausschüttung) und damit das Infektionsrisiko für Kontaktpersonen senkt, da es Hinweise gibt, dass die empfangene Infektionsdosis (a) mit dem Risiko der manifesten Infektion (Wahrscheinlichkeit, dass es

tatsächlich zu einer nachweisbaren Infektion kommt) und (b) wohl auch der Schwere der Krankheit bzw. Anzahl der Symptome korreliert (vgl. z.B. Gangel-Studie) (STREECK et al.).

Und selbst wenn eine effektive Impfung verfügbar ist, stellt sich auch und gerade im Kontext der dann einsetzenden Impfkampagnen die Frage der Chemoprophylaxe. Wie das Beispiel des Impfstoffkandidaten PicoVacc im Affenmodell zeigt (GAO Q et I.), könnten drei Impfdosen in engen Zeitabständen (wöchentlich) notwendig werden. Berücksichtigt man die individuell sehr unterschiedlichen Immunantworten/IgG-Titer nach durchgemachter natürlicher COVID-Infektion, ist nicht einmal auszuschließen, dass einige Wochen nach der letzten Impfdosis eine Antikörper-Kontrolle der Impftiter und ggf. weitere Nachimpfungen notwendig werden könnten, jedenfalls bei Personen unter erhöhtem Expositionsrisiko oder erhöhtem Risiko für eine schwere Erkrankung, um die Effizienz des Impferfolges zu erhöhen.

Ein solches Volumen von Arztkontakten in einem kurzen Zeitraum ist kaum mit den aktuell gültigen Kontaktbeschränkungen vereinbar. Selbst wenn Ärzte und Praxispersonal selbst schon zwei bis drei Wochen vorweg geimpft wurden, damit sie selbst weder als Empfänger noch als Verbreiter für COVID-Infektionen infrage kommen, bleibt ein Risiko durch Kontakte/Interaktionen der Impflinge untereinander angesichts des dann erfolgenden Ansturms auf die Praxen. Da die Impfung erst nach ca. 2 Wochen schützen wird, wären diejenigen, die sich beim ersten oder auch noch beim zweiten Impftermin infizieren, noch nicht durch die Impfung geschützt. Es wird daher dringend empfohlen, zumindest die Berufstätigen in größeren Betrieben durch mobile Impfteams an den Arbeitsplätzen zu impfen, um den Ansturm auf die Praxen zu verringern. Und es sollten im Freien Impfabdulzen aufgebaut werden in Analogie zu den mobilen Fieberambulzen (Zelten) während der Pandemie, damit die Impflinge außerhalb von Räumlichkeiten auf Distanz in Schlangen anstehen können.

Nichtsdestotrotz stellt sich die Frage der PREP auch im Kontext des Massenansturms einer zukünftigen Impfkampagne, wobei das aber noch dadurch kompliziert wird, dass die PREP den Impferfolg dann nicht infrage stellen darf, wie das bei Immunmodulatoren der Fall sein könnte. Denkbar wäre ein Enhancement des Impferfolges z.B. durch Probiotika wie *Lactobacillus coryniformis* K8 (vgl. FONOLLA et al.).

### **Erfolgskriterien, Begrifflichkeiten für PREP/PEP**

Der Erfolg einer PREP/PEP bemisst sich nicht nur an verhinderten Infektionen (nachweisbar durch PCR oder nachträglich durch Serologie), sondern auch in einem mildereren Verlauf von Infektionen und Erkrankungen, die trotz PREP/PEP erfolgen. Im Falle einer Infektion, die durch Chemoprophylaxe nicht mehr unterbunden werden konnte, führt diese Prophylaxe zu einer frühestmöglichen Therapie, z.B. antiviral, und könnte daher den Krankheitsverlauf abmildern, da die Viruslast weniger stark ansteigt und dadurch auch weniger gravierende Entzündungs- und überschießende Immunreaktionen ausgelöst werden (vgl. GONCALVES et al., GOYAL et al.). Bei der Kalkulation der Effizienz von Chemoprophylaxe-Maßnahmen sind daher immer zwei Aspekte zu bewerten: die Effizienz in Bezug auf die Verhinderung von Infektionen an sich (PCR oder Serologie), sowie die Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf nicht verhinderter Infektionen.

Die Begrifflichkeiten PREP/PEP sind im Falle von COVID nicht immer eindeutig abzugrenzen, und die PEP geht bereits fließend in eine frühe Therapie über. Hier besteht ein grundlegender Unterschied zu HIV, wo es im typischen Fall ein konkretes Expositionsereignis ergibt, das sich auf die Minute genau bestimmen lässt, und alles, was an antiretroviraler Medikation zuvor erfolgt, stellt PREP dar, während alles, was erst nach dem Ereignis initiiert wird (bis in einen Grenzbereich von 48 bis 72 Stunden, in dem die Wirksamkeit dann sehr fraglich wird), stellt PEP dar, und diese PEP ist auf die definitive Eradikation des HI-Virus ausgerichtet, bevor sich die Infektion systemisch ausgebreitet hat.

Bei COVID besteht neben der Möglichkeit eines konkreten, zeitlich begrenzten, einzelnen Expositionsereignisses aber auch viel häufiger als bei HIV die Möglichkeit der chronischen, sich in Zeitabständen wiederholenden Exposition z.B. bei HCWs auf COVID-Stationen oder Haushaltsangehörigen von Infizierten. Zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme eines chemoprophylaktischen Mittels ist dann völlig unklar, ob der Betreffende schon durch ein zeitlich davor liegendes Expositionsereignis infiziert ist, oder nicht? Davon hängt es aber ab, ob es sich noch um eine PREP oder schon um eine PEP handelt.

Auch unterscheidet sich die Zielrichtung der PEP. Bei HIV besteht das Ziel einer leitliniengerechten PEP in der definitiven Eradikation des HI-Virus. Gelingt das, ist das Problem erledigt, und man schätzt das Zeitfenster, in dem das mit abnehmender Erfolgsrate noch möglich ist, auf 48 bis maximal 72 Stunden. An Rhesus-Makaken konnte dagegen gezeigt werden, dass nach Inokulation mit einer (allerdings hohen) experimentellen Dosis von SARS-CoV-2 auch eine hoch wirksame antivirale Therapie (Remdesivir), die bereits 12 Stunden nach der Inokulation einsetzte, die Infektion mit SARS-CoV-2 nicht mehr verhindern bzw. rückgängig machen konnte, d.h. es erfolgte keine Eradikation (WILLIAMSON et al). Das hängt mit dem abweichenden Infektionsmechanismus im Vergleich zu HIV zusammen, indem SARS-CoV-2 über den ACE2-Rezeptor unmittelbar und ohne Zeitverzögerung in seine originären Zielzellen des respiratorischen Epithels eindringen kann, von wo aus dann eine Weiterverbreitung zum Beispiel auf dem Blutweg zu anderen Zielorganen mit ACE2-Rezeptoren (z.B. Herzmuskelzellen) möglich ist. Anders als bei der PEP im Falle HIV kann daher die Applikation eines potenten Virostaticums schon 12 Stunden nach der Inokulation mit SARS-CoV-2 die Infektion nicht mehr eradizieren, aber den Krankheitsverlauf wegweisend mildern, wie die Studie mit Rhesus-Makaken zeigte.

Eigentlich handelt es sich bei der PEP daher schon um eine sehr frühe Therapie. Der Begriff „PEP“ ist im übertragenen Sinne dennoch gerechtfertigt, denn die Prophylaxe dient zwar jetzt nicht mehr unbedingt der Vermeidung der Infektion, aber (stattdessen) der Vermeidung eines symptomatischen oder schweren Verlaufs. Aus der Primärprophylaxe ist Sekundärprophylaxe geworden, der Begriff „PEP“ bleibt aber weiter im wörtlichen Sinne erfüllt. Es besteht gleichzeitig ein gleitender Übergang von der PEP zur frühen Therapie ohne scharfe Grenze, bzw. PEP stellt die frühestmögliche Option einer Therapie dar.

Die Klärung dieser Begrifflichkeiten ist wichtig, da sich die vorliegende Untersuchung auf die Chemoprophylaxe im Sinne der PREP/PEP beschränken soll, die Therapie aber ausschließt – und damit auch die „frühe“ Therapie, weil sich keine sichere Grenzziehung in Studien zwischen „früher Therapie“ und „späterer“ bzw. zeitlich undefinierter Therapie ziehen lässt.

In dieser Untersuchung werden daher Studien zur „frühen Therapie“ (manchmal auch als „preemptive“ Therapie bezeichnet) ausgeschlossen. Als PREP wird Chemoprophylaxe definiert, die längerfristig orientiert ist und, sofern untersucht, von PCR-negativen und

symptomlosen Personen eingenommen wird, die befürchten, in der Zukunft infiziert werden zu können.

Als PEP im Sinne dieser Untersuchung wird Chemoprophylaxe bezeichnet, die erst nach einer Exposition einsetzt (unabhängig davon, ob es sich um ein einmaliges, abgeschlossenes Expositionsereignis handelt oder das Expositionsrisiko weiter besteht, wie z.B. bei Haushaltsangehörigen oder HCWs auf COVID-Station). Voraussetzung ist allerdings, dass, sofern überhaupt im Rahmen der Studie untersucht, die betreffende Person bei erstmaliger Einnahme des chemoprophylaktischen Präparates PCR-negativ oder symptomlos ist.

Sofern die exponierte Person bei erstmaliger Einnahme des Präparates bereits PCR-positiv und/oder symptomatisch ist, stellt die Chemoprophylaxe keine PEP mehr im Sinne dieser Untersuchung dar, denn die Infektion ist ja bereits sicher eingetreten und kann nicht mehr direkt eradiziert werden. Wie oben dargelegt, ist der Begriff „PEP“ dennoch gerechtfertigt, weil es jetzt um die Prophylaxe eines schweren Krankheitsverlaufes geht. Letztendlich handelt es sich aber um eine sekundärprophylaktische frühe Therapie, die Infektionsvermeidung steht nicht mehr zur Diskussion. Derartige Studien werden in diese Untersuchung hier nicht inkludiert.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung besteht darin, einen Überblick zu verschaffen über die in der Datenbank der WHO (<https://www.who.int/ictrp/en/>) registrierten klinischen Studien zur COVID-19- PREP und COVID-19-PEP im Sinne der oben definierten Begrifflichkeiten für PREP und PEP.

## Methodik

Die Datei

<https://www.who.int/ictrp/COVID19-web.csv>

wurde von der Seite

<https://www.who.int/ictrp/en/>

am 9.5. und zur Ergänzung um inzwischen neu aufgenommene Studien erneut am 13.5. heruntergeladen und in Excel importiert. Die über 50000 Zeilen (Stand: 13.5.) umfassende Excel-Liste wurde dann untersucht auf alle Einträge mit den Begriffen „prophylaxis“, „prophylactic“, „prevention“ und „preventive“, unabhängig davon, ob diese Begriffe im Titel der Studie oder ihrer weiteren Beschreibung vorkamen. Dieser Suchalgorithmus erfasst auch kombinierte Begriffe wie z.B. „chemoprophylaxis“ oder „chemoprevention“.

Studien zur Thromboseprophylaxe wurden von vornherein ausgeschlossen. Alle Studien, die aufgrund der oben genannten Suchstichwörter auffielen, wurden dann über Google-Suche in den jeweiligen Datenbanken, wo sie registriert sind, aufgesucht und geprüft, ob sie

überhaupt den Einschlusskriterien dieser Untersuchung genügen. Studien, die mit dem Begriff Prophylaxe oder Prävention verbunden sind, obwohl sie sich auf die Behandlung Infizierter oder Erkrankter beziehen, wurden unabhängig vom Krankheitsstadium (frühe vs. nicht-frühe Therapie) ausgeschlossen. Es gab einige Studien, die sich (meist, aber nicht immer, in verschiedenen Studienarmen) sowohl an Nicht-Infizierte/Nicht-Erkrankte wie an Infizierte/Erkrankte richteten. Diese Studien wurden inkludiert.

Erfasst wurden: Registernummer, eventueller spezieller Studienname, Land, RCT vs. kein RCT (unabhängig vom Grad der Verblindung oder Placebokontrolle versus alternatives Verum), Erfassungsdatum im Register, Studienzeitraum, Anzahl der Teilnehmer (insgesamt, d.h. Verum und Placebo addiert); Studienpräparat (z.B. Hydroxychloroquin, BCG), Zielgruppe(n) (z.B. HCWs), besondere Placebos mit potenzieller eigener Wirksamkeit (z.B. Vitamin D-Präparate), Serologie als einer der angegebenen Endpunkte (ja/nein), besondere Endpunkte (z.B. Absentismus, andere respiratorische Infektionen), Dauer der Präparate-Einnahme, Einordnung als PREP, PEP oder Kombination aus PREP/PEP oder PEP/früher Therapie, Anzahl der Verum-Studienarme mit unterschiedlicher Dosierung, Erfassung der Dosierungen, besondere Bemerkungen („Achtung“).

## Ergebnisse

### Studiengröße, PREP/PEP, größte Studien

88 Studien erfüllten die Einschlusskriterien für PREP oder PEP unter Berücksichtigung der engen Definition für die PEP (PCR-negativ bzw. klinisch gesund bei Beginn der PEP). Acht Studien inkludierten neben PCR-negativen bzw. klinisch gesunden Personen auch PCR-positive bzw. symptomatische Personen im Sinne einer frühen Therapie. Vier Studien betrafen PREP und PEP oder ließen sich nicht sicher zuordnen. Inklusiv dieser vier Studien betrafen 25 Studien (28,5 %) die PEP und 67 Studien (76,1 %) die PREP.

Die Gesamtzahl der Teilnehmer lag bei ca. 200000; für 2 Studien lagen keine Angaben zu Teilnehmern vor (n = 199341 für 86 Studien). Diese Zahlen inkludieren auch die Placebo-Teilnehmer in RCTs. Für PEP-Studien ergaben sich 28793 Teilnehmer (inkl. 4 PREP/PEP-Studien und eine Studie ohne Angabe), für PREP-Studien (ohne die vier PREP/PEP-Studien) 170.548 Teilnehmer. Beide Zahlen inkludieren auch die Personen unter früher Therapie in den 7 Studien, die neben PREP oder PEP auch frühe Therapie inkludieren (n = 11104 insgesamt).

Die größten Studien sind CROWN CORONATION (NCT04333732, n = 55000, international, Chloroquin in 55000 potenziell exponierten HCWs über 2 Monate) und COPCOV (NCT04303507; n = 40000, international, Hydroxychloroquin oder Chloroquin über 3 Monate in exponierten HCWs). Die Studien laufen laut Planung bis Februar bzw. April 2021. An dritter Stelle steht HERO-HCQ aus den USA (NCT04334148) mit 15000 exponierten HCWs als

Teilnehmern (Hydroxychloroquin [Abk.: HCQ] über einen Monat); diese Studie soll bereits im Juli 2020 enden.

An vierter Stelle steht mit 4170 Teilnehmern eine Studie zur BCG-Impfung bei Krankenhaus-Mitarbeitern in Australien (NCT04327206); diese Studie läuft bis März 2022. An fünfter bzw. sechster Stelle steht die PREP COVID-19-Studie aus Spanien mit 4000 hochexponierten HCWs, die über 12 Wochen entweder HCQ, Tenofovir/Emtricitabin, beides gleichzeitig oder Placebo erhalten. Die Studie soll Ende Juli 2020 abgeschlossen sein (NCT04334928). Ebenfalls 4000 Teilnehmer hat eine Studie mit zweimaliger intradermaler Injektion von Mycobacterium-w-Suspension aus Indien, die bis Ende Mai 2021 läuft (NCT04353518). Als einzige der sechs größten Studien inkludiert diese Studie neben hoch exponierten HCWs auch Haushaltskontakte und andere Risikopersonen und steht damit aber teilweise auch im Grenzbereich zur PEP.

Nach Ausschluss dieser sechs großen Studien mit mindestens 4000 Teilnehmern verbleiben für die übrigen 80 Studien (nach Ausschluss der 2 Studien ohne Angabe der Teilnehmerzahlen) noch durchschnittlich 965 Teilnehmer.

Die kleinsten Studien umfassen 64 Teilnehmer (NCT04371926, USA), darunter neben hoch exponierten HCWs auch symptomatische Patienten (d.h. Kombination aus PREP und früher Therapie), 45 Teilnehmer (NCT04345653; USA, hochexponierte HCWs) und 60 Teilnehmer (IRCT20200405046958NA; Krebspatienten im Iran). Diese drei Studien untersuchen jeweils Hydroxychloroquin (HCQ).

Die sechs größten Studien stellen auf die PREP ab.

Die größte PEP-Studie sieht 3808 Teilnehmer vor (CHICTR2000031955), hierbei geht es um verschiedene nicht näher spezifizierte Mittel der traditionellen chinesischen Medizin (u.a. Mund-Nasen-Spray) für Personen unter Risiko, z.B. wenn der Arbeitskollege in den letzten 14 Tagen durch PCR oder IgM positiv auf COVID-19 getestet wurde. Die Ergebnisse werden für die westliche Medizin kaum direkt relevant sein. Die Kohortenstudie (kein RCT) läuft bis Dezember 2020.

An zweiter Stelle unter den PEP-Studien steht eine spanische Studie (NCT04304053) mit 3040 Teilnehmern, die HCQ erhalten. Es geht sowohl um Kontaktpersonen (einschl. HCWs) wie nicht schwer erkrankte COVID-Fälle, so dass auch diese Studie PEP und frühe Therapie nachgewiesener Fälle kombiniert. Im Wesentlichen geht es in dieser Studie darum, neben den Erkrankten auch ihre Kontakte gleich mit zu behandeln. Die Studie soll bereits am 15.6.2020 enden.

An dritter Stelle der PEP-Studien steht der HOPE-Trial aus Südkorea (NCT04330144) mit 2486 Teilnehmern zu HCQ bei asymptomatischen oder symptomatischen Kontaktpersonen einschließlich (aber nicht exklusiv) HCWs. Diese Studie läuft bis Ende März 2021 und überschreitet ebenfalls bereits teilweise die Grenze zur frühen Therapie.

An vierter Stelle steht die italienische PROTECT-Studie (NCT04363827) mit 2300 Teilnehmern, die ebenfalls sowohl frühe Therapie bei symptomatischen Patienten wie PEP bei Haushaltsangehörigen und sonstigen Kontakten (einschl. HCWs) mit HCQ vorsieht. Studienende ist Ende März 2021.

Fünftplatziert ist eine PEP-Studie ebenfalls mit HCQ aus den USA (NCT04328961) mit 2000 Teilnehmern als HCWs, Haushaltskontakten und anderen Pflegeberufen mit einer Exposition, die weniger als 4 Tage zurück lag. Die Studie läuft bis Ende Oktober 2020.

### **Länder, RCTs, Serologie, Teilnehmergruppen**

Neben zwei großen internationalen Studien (CROWN CORONATION, COPCOV) stammen 26 Studien (29,5 %) aus den USA, 11 (12,5 %) aus China, 9 (10,3 %) aus Spanien, 6 (6,8 %) aus dem Iran, jeweils 4 (4,5 %) aus Australien und Kanada, 3 (3,4 %) aus Dänemark und Ägypten, 2 (2,3 %) aus Frankreich, Mexiko, Indien und Pakistan. Österreich, Schweiz, Niederlande, UK, Italien, Thailand, Philippinen, Singapur, Südkorea, Jordanien, Mexiko, Kolumbien, Tunesien sind mit jeweils einer Studie vertreten. Aus Deutschland ist keine Studie zur PREP/PEP registriert.

76 (86,4 %) der Studien wurden als randomisiert klassifiziert.

Die Endpunkte stellen in der Regel auf unterschiedlich definierte klinische Parameter ab, z.B. symptomatische Infektion, PCR-Positivität, Hospitalisierung, Schwere der Erkrankung, Beatmung, Tod oder Ähnliches. Einige Studien mit HCWs weisen auch Absentismus als Endpunkt auf (unabhängig von dessen Grund, z.B. COVID, andere Erkrankung, Quarantäne als Kontaktperson). Die beiden Studien mit Nitazoxanid (einmal mit exponierten HCWs und einmal mit Heimbewohnern ab 65 Jahren) untersuchen auch den Einfluss des Verums auf andere respiratorische Infektionen, ebenso die OM-85-Studie (ACTRN12620000473965) mit 1000 hoch exponierten HCWs aus Australien.

Eine kleine Studie aus Kolumbien (NCT04346329) mit 86 Teilnehmern untersucht nach HCQ-Gabe an HCWs zwecks PREP über 3 Monate hinweg etwa 30 Immunparameter.

Nur 27 (30,7 %) der Studien weisen explizit Antikörperuntersuchungen/Serologie als einen der Endpunkte auf. Mit den jüngsten Fortschritten in der Serodiagnostik ist aber anzunehmen, dass dieser Anteil bei der Auswertung der Studien steigen könnte, sofern das Studiendesign eine entsprechende Flexibilität zulässt. Durch zuverlässige Serodiagnostik könnte die Aussagekraft vieler Studien erheblich erhöht werden, so könnten auf diese Weise z.B. asymptomatische Infektionen erfasst werden. Im Vergleich mit Kontrollgruppen könnten auf diese Weise sehr wertvolle zusätzliche Informationen gewonnen werden. Leider ist zu befürchten, dass die heute vielfach übliche strenge Verpflichtung auf die Einhaltung des ursprünglich fixierten Studiendesigns, auch angesichts der Einbindung und Genehmigung durch Ethikkommissionen oder in Hinblick auf die Hürden des Peer Reviews, solche Erweiterungen im Studienkonzept kaum zulässt, zumal es sich bei der Probengewinnung für die Serodiagnostik um einen invasiven Eingriff handelt.

Der mit dem Verzicht auf Serodiagnostik als ein zusätzlicher Endpunkt verbundene Verlust an (zusätzlichem) Erkenntnisgewinn ist angesichts des dringenden Bedarfs einer PREP/PEP äußerst tragisch und sollte Anlass zur kritischen Hinterfragung der Rolle von Ethikkommissionen und Peer Reviews geben in einer Zeit, in der durch täglichen oder wöchentlichen Erkenntniszuwachs zum Zeitpunkt des Studienabschluss ganz andere Optionen greifbar sind (z.B. in Hinblick auf die biotechnischen Möglichkeiten der Serodiagnostik), als sie bei der Studienplanung absehbar waren – eine Situation, für die es

bisher keine historische Parallele vergleichbaren Wissens- und Technikfortschritts in so kurzer Zeit gibt.

50 Studien (56,8 %) betreffen ausschließlich HCWs unterschiedlicher Expositionsgrade (überwiegend aber hochexponiert), 17 weitere Studien (19,3 %) HCWs neben weiteren Gruppen, wobei die Abgrenzung nicht immer ganz eindeutig ist, zumal Studien mit „nahen Kontakten“ auch grundsätzlich HCWs inkludieren können. 3 Studien wenden sich exklusiv an Haushaltskontakte, 6 weitere an nicht näher spezifizierte Risikokontakte/nahe Kontakte, ohne konkret HCWs zu erwähnen, 6 weitere Studien schließen Haushaltskontakte neben anderen Risiken (wie HCWs) ein. Insgesamt betreffen 23 Studien (26,1 %) zumindest teilweise (*dann* neben HCWs) auch Kontakte außerhalb des Gesundheitswesens wie Haushaltsangehörige, Kontakte auf der Arbeit, andere Risikokontakte. In den 22 Studien, die unterschiedliche Expositionsgruppen, Personengruppen oder Risikolevel inkludieren, wird es später in der Auswertung sehr darauf ankommen, dass diese verschiedenen Gruppen auch getrennt ausgewertet werden im Sinne einer Subgruppen-Analyse.

4 Studien wenden sich im Sinne einer PREP an „gesunde Personen mit negativem Test“ (CHICTR2000031174, China, HCQ, 1000 Teilnehmer) sowie an Personen in High- und Low-Pandemie-Gebieten (CHICTR2000032487, China, HCQ; 2000 Teilnehmer). Hinzu tritt ein Nicht-RCT mit 300 gesunden und unauffälligen Personen zu TCM (CHICTR2000029821) sowie ein RCT mit Kräutertee – wohl im Sinne der TCM – mit 2000 nach Wuhan zurückkehrenden Beschäftigten (CHICTR2000031944).

Jeweils eine Studie handelt von der PREP bei Patienten unter Chemotherapie (NCT04369365, Österreich, Azithromycin, 200 Patienten), Krebspatienten (IRCT20200405046958NA, Iran, HCQ, 60 Patienten), chronischen Dialysepatienten (EUCTR2020-001257-51-DK, Dänemark, HCQ, 568 Patienten) sowie Patienten unter biologischer Therapie/JAK-Inhibitoren (NCT04330495, Spanien, HCQ, 800 Patienten). Zwei Studien widmen sich der PREP bei Bewohnern von Pflegeheimen mit einem Mindestalter von 65 Jahren: eine kleine dänische Studie (EUCTR2020-001363-85-DK) mit 206 Teilnehmern, die über 2 Monate hinweg HCQ, Vitamin D und Zink erhalten, und eine US-amerikanische Studie (NCT04343248) mit Nitazoxanid bei 600 Pflegeheimbewohnern ebenfalls ab 65 Jahren.

Große Studien zum PREP-Schutz von Risikogruppen außerhalb von HCWs existieren außer den drei oben genannten mit jeweils 1000 - 2000 Teilnehmern nicht.

### **PEP-Studien**

Bei Studien zur PEP spielen Haushaltsangehörige oder andere nähere Kontakte außerhalb des Medizinalbetriebs eine etwas größere Rolle als in Studien zur PREP. Die fünf größten Studien zur PEP mit 3803 bis 2000 Teilnehmern wurden oben schon erwähnt; manche von ihnen inkludieren auch frühe Therapie. Weitere Studien zur PEP:

In der Schweiz wird HCQ oder alternativ Lopinavir/Ritonavir in einer Studie mit insgesamt 420 asymptomatischen COVID-Exponierten zur PEP ausprobiert (NC04364022) im Sinne eines schnellstmöglichen Einsatzes („same day“), wobei HCQ nur in einer einmaligen

Hochdosis (800 mg) gegeben wird, das Vergleichsmittel Lopinavir/Ritonavir dagegen über 5 Tage hinweg. Die Studie soll bis Oktober 2020 laufen.

NCT04318444 sieht die HCQ-PEP für 1600 Haushaltskontakte in den USA vor, NCT04308668 (USA) ebenfalls HCQ-PEP für Haushaltskontakte, Personen mit beruflichen Risiken sowie (im Sinne einer frühen „preemptiven“ Therapie) symptomatische Personen; der Abschluss dieser Studie ist für den 15.5.2020 vorgesehen. Die Exposition muss weniger als 4 Tage zurückgelegen haben, die Symptome der symptomatischen Probanden dürfen nicht länger als < 4 Tage bestehen.

NCT04372017 aus den USA ist ein RCT, der ebenfalls HCQ zur PEP untersucht bei 1739 Personen, darunter exponierten HCWs, aber auch anderen Personen, für die gilt, dass sie mehr als 15 Minuten Kontakt in einem Abstand von weniger als 6 Feet hatten. Diese Studie läuft aber bis 2023.

Ein RCT aus Kanada (CORIPREV-LR) sieht die PEP mit Lopinavir/Ritonavir für Hochrisiko-Kontakte ab einem Alter von 18 Monaten vor, sofern der Kontakt 1 bis 7 Tage zurück lag (NCT04321174; 1220 Teilnehmer). Einnahmedauer 14 Tage. Inkludiert werden auch Personen, die einen Risikokontakt mit einer infizierten Person hatten, die zum Zeitpunkt des Kontaktes noch symptomlos war, allerdings nur höchstens einen Tag vor Symptombeginn.

Ein thailändischer RCT (TRTR20200404004, PROPHYLAXISCOVID19) untersucht die CQ-PEP in Kombination mit Vitamin C an 400 Haushaltskontakten bestätigter Fälle (CQ am Tag 1 und 8, Vitamin C 1000 mg täglich über 14 Tage). Die Studie läuft bis Ende Juli 2020.

Zwei kleinere RCTs aus dem Iran (IRCT20130917014693N10, „HOPEC“ sowie IRCT20130306012728N8, „PROSCLOV19“) untersuchen die HCQ-PEP an 100 Personen bzw. 600 Personen mit engem Kontakt zu COVID-Patienten in den letzten 4 Tagen; letzterer inkludiert auch HCWs. Die erste, kleinere Studie soll bereits am 8.6.2020 abgeschlossen sein, die größere erst im März 2021. Ebenso RCT201900122042450N4 zur HCQ-PEP nach Kontakt mit infizierten Personen (keine näheren Angaben auffindbar).

Ein RCT aus Singapur (NCT04342156; SHARP Covid-19) erforscht die HCQ-PEP bei 1200 Haushaltsangehörigen; die Studie soll bis Oktober 2020 abgeschlossen werden.

Eine chinesische Beobachtungsstudie untersucht die PEP mit Arbidol nach Hochrisikokontakten einschl. HCWs (insgesamt 1000 Teilnehmer)(ChiCTR20000295920). Ob diese Studie unter den epidemiologischen Rahmenbedingungen in China noch durchgeführt werden kann, ist fraglich (keine Antwort auf entsprechende Nachfrage beim Studienleiter). Die Studie soll eigentlich bis zum 31.8. abgeschlossen werden.

Ein spanischer RCT untersucht das Antimalaria-Mittel Mefloquin zur PEP an 200 nahen Kontaktpersonen (Haushaltskontakte, andere nahe Kontakte wie z.B. intime Kontakte, berufliche Kontakte) (EUCTR2020-01194-69-ES, „MEFLOVID-19“).

Ein kleiner RCT aus China (CHICTR2000029435) untersucht nicht näher spezifizierte TCM bei Personen aus dem Krankenhaus oder aus der Gesellschaft mit Risikokontakt < 14 Tage, eingeteilt in Symptomatische und Nicht-Symptomatische, so dass sich pro Studienarm nur 20 Teilnehmer ergeben. Die Studie sollte bis zum 31.3.2020 abgeschlossen sein.

Im Iran untersucht man in einem RCT (IRCT20200401046909N2) Vitamin D zur PREP von HCWs sowie auch im Sinne der PEP bei Familienangehörigen von Patienten (1000 IU pro Tag).

In Kanada wird in einem kleinen RCT (NCT04337918) mit 200 Teilnehmern NORS (NO-freisetzungslösung) zur PREP bzw. PEP bei hochexponierten HCWs, aber auch Haushaltsangehörigen und anderen Risikogruppen angeboten. Zeitraum 14 Tage, komplexes Prozedere aus morgens gurgeln, Nasen-Rachen-Spülung abends, Nasenspray bis 5 x am Tag. Die Studie läuft bis Ende September 2020.

CHICTR2000029803 ist ein RCT mit nur 320 Teilnehmern aus China, die in vier Studienarmen HCQ bzw. Arbidol in niedriger oder höherer Dosis erhalten. Die Studie läuft bis Februar 2021 und wendet sich an „nahe Kontakte“.

NCT04313023 ist ein RCT aus den USA, der PUL-042 (Pulmotect) zur PEP bei Haushaltsangehörigen, aber auch HCWs ohne Schutzkleidung (bzw. unter N95-Standard) mit wiederholter Exposition inkludiert. Nur 200 Teilnehmer, die Studie läuft bis Oktober 2020 (4 Dosen PUL-042 über 10 Tage: Tage 1, 3, 6, 10).

Insgesamt fanden sich somit 20 Studien, die sich auf die PEP (teilweise in Kombination mit früherer Therapie) für Personen beziehen, die nicht oder jedenfalls nicht ausschließlich HCWs darstellen. In zwei dieser Studien werden in verschiedenen Studienarmen zwei unterschiedliche Präparate (HCQ vs. Lopinavir/Ritonavir und HCQ vs. Arbidol) ausprobiert.

Die 22 Verum-Präparate aus den 20 Studien verteilen sich wie folgt:

Hydroxychloroquin: 11 x

Arbidol: 2x

Lopinavir/Ritonavir: 2x

TCM: 2 x

CQ + Vitamin C, Mefloquin, Vitamin D, NORS und PUL-042 je einmal.

## Präparate aus allen 88 PREP/PEP-Studien

**Arbidol:** 3 x; davon 1 x in Kombination mit Jinyebaidu Granulen und einmal in einer Vergleichsstudie mit HCQ. Eine Studie nur mit HCWs, eine mit Hochrisikokontakten einschl. HCWs (PEP), eine mit nahen Kontakten (PEP). Alle Studien aus China (Risiko).

**Azithromycin:** 2 x; eine Studie zur PREP bei Chemotherapie-Patienten, eine zur PREP in Kombination mit HCQ bei hochexponierten HCWs.

**BCG-Impfung:** 6 x. Alle sechs Studien wenden sich an HCWs. Ein häufiger Endpunkt ist dabei auch Absentismus, weil man sich von der Immunstimulation durch BCG-Impfung erhofft, dass auch andere Infektionskrankheiten (respiratorische Infektionen) unterdrückt werden und daher die Fehltagelast unter den Rahmenbedingungen der COVID-Epidemie, die ein

Fernbleiben von der Arbeit bei jeder Form respiratorischer Infektion erfordert, verringert werden.

**Bromhexin:** 1 x in Kombination mit HCQ zur PREP bei hochexponierten HCWs

**Chloroquin:** 5 x, davon einmal in Kombination mit Vitamin C zur PEP bei Haushaltskontakten bestätigter Fälle. Die anderen 4 Studien mit HCWs (darunter CROWN CORONATION, 55000 Teilnehmer) sowie eine Vergleichsstudie mit HCQ in einem anderen Studienarm. Nur in einer einzigen, allerdings großen Studie kann also HCQ direkt mit CQ verglichen werden (COPCOV).

**Hydroxychloroquin (HCQ):** 54 x, darunter die bereits erwähnte COPCOV-Studie mit 40000 HCWs. In nur wenigen Studien wird HCQ noch mit anderen Stoffen kombiniert: 1 x 15 mg Zink (PREP bei Militär-HCWs; drei Studienarme: HCQ allein vs. HCQ + Zink vs. nur Placebos), 1 x Vitamin D, 1 x Azithromycin (zur PREP bei HCWs), 1 x mit Bromhexin (hochexponierte HCWs), 1 x mit Vitamin D und Zink (PREP bei Pflegeheimbewohnern ab 65 Jahre), 1 x mit Vitamin C, D und Zink (PREP bei HCWs).

Vergleichsstudien zwischen HCQ und Präparaten in anderen Studienarmen erfolgen 1 x mit Arbidol („nahe Kontakte“), 1 x mit CQ (HCWs: COPCOV), 2 x mit Lopinavir/Ritonavir (1 x HCWs, 1 x asymptomatische Exponierte nach dem Same-Day-Prinzip), 1 x mit Tenofovir/Emtricitabin, auch in Kombination mit HCQ im dritten Studienarm.

In 5 HCQ-Studien und in einer CQ-Studie werden Vitamine als Placebo gegeben (3 x nur Vitamin C, 2 x nur Vitamin D, einmal Vitamin C/D/Zink).

**Interferon lokal:** 2 Studien (IFN alpha 1 b Spray bzw. Nasentropfen IFN alpha 1 b) (nur HCWs). Eine der Studien inkludierte zusätzlich die einmal wöchentliche subcutane Injektion von Thymosin alpha 1 in der Gruppe der hochexponierten HCWs (bereits abgeschlossen und publiziert: MENG Z et al.).

**Lopinavir/Ritonavir:** 3 Studien, davon eine zur PEP für Hoch-Risikokontakte und zwei als alternativer Verum-Studienarm zu HCQ, davon einer im Sinne der PREP von HCWs und ein anderer als PEP für asymptomatische Exponierte nach dem Same-Day-Prinzip.

**Lactobacillus coryniformis K8-Kapseln:** 1 x zur PREP für HCWs

**Levamisol oder Isoprinosin** oder Kombination aus Levamisol und Isoprinosin: 1 x zur PREP bei HCWs (Ägypten)

**Masernimpfung:** 1 x für HCWs (zur Stärkung des Immunsystems)

**Mefloquin:** 1 x zur PEP für nahe Kontakte (z.B. Haushalt, intim, beruflich)

**Melatonin:** 1 x zur PREP für HCWs

**Mycobacterium-w-Suspension:** 1 x zur Prävention bei HCWs, nahen Haushaltskontakten u.a.

**Nitazoxanid:** 2 x; einmal zur PREP/PEP bei HCWs, einmal zur PEP bei Pflegeheimbewohnern ab 65 Jahre

**NO-Inhalation:** 1 x zur PREP bei hoch exponierten HCWs

**NORS (NO-freisetzende Lösung):** 1 x zur PREP/PEP bei hoch exponierten HCWs

**OM-85:** 1 x zur PREP bei HCWs

**PUL-042:** 1 x zur PEP bei Haushaltsangehörigen, exponierten HCWs ohne adäquate Schutzausrüstung (d.h. unterhalb N95-Standard)

**PVP-Jod** (Nasenspray und Gurgeln; 10 % Lösung, 1:30 verdünnt): 1 x zur PREP bei hoch exponierten HCWs sowie (einmalig) bei Patienten bei der Aufnahme im Krankenhaus oder präoperativ

**TCM:** 5 x, PEP oder PREP, nicht spezifiziert, darunter 1 x Kräutertee. Vier Studien richten sich nicht speziell an HCWs; 1 x in Kombination mit Arbidol zur PREP bei HCWs (Jinyebaidu Granules). Alle Studien aus China (Risiko).

**Tenofovir/Emtricitabin:** 1 x zur PREP in hochexponierten FSWs; im Vergleich mit HCQ sowie mit der Kombination HCQ + Tenofovir/Emtricitabin im dritten Studienarm

**Vitamin C:** 2 x; 1 x in Kombination mit CQ zur PEP bei Haushaltskontakten bestätigter Fälle, 1 x in Kombination mit HCQ, Vitamin C, D und Zink bei hochexponierten HCWs (allerdings ebenfalls in der Kontrollgruppe Vitamin C, D, Zink)

**Vitamin D** (allein): 1 x als PREP/PEP bei HCWs bzw. Familienangehörigen von Patienten; in Kombination: 1 x mit HCQ und Zink zur PREP bei Pflegeheimbewohnern über 65 Jahre, 1 x mit HCQ, Vitamin C und Zink bei hochexponierten HCWs (allerdings ebenfalls in der Kontrollgruppe Vitamin C, D, Zink)

**Zink:** 3 x; einmal in Kombination mit HCQ bei Militär-HCWs (ein Studienarm HCQ + Zink, ein Studienarm HCQ mit Zinkplacebo, ein Studienarm nur Placebos); einmal in Kombination mit HCQ, Vitamin C und D bei hochexponierten HCWs (Kontrollgruppe erhält aber ebenfalls Vitamin C, D und Zink) und einmal in Kombination mit Vitamin D und Zink zur PREP bei Pflegeheimbewohnern über 65 Jahren.

## Bald abgeschlossene Studien

Nicht nur das permanent hohe Risiko im Gesundheits- und Pflegebereich, sondern auch die zunehmenden Lockerungen der Lockdowns in vielen Ländern erhöhen den Druck auf die Entwicklung und Etablierung einer Chemoprophylaxe. Durch die Lockerungen des Lockdowns kommen auch in wesentlich größerem Umfang als bisher Personen der Allgemeinbevölkerung, ohne Assoziation zum Gesundheitswesen, wieder unter hohes Infektionsrisiko, z.B. in sozialen und Erziehungs-Berufen (z.B. Lehrer), aber auch ältere oder

vorerkrankte Eltern von Schülern insbesondere in weiterführenden Schulen, da die COVID-Epidemiologie und Infektiosität postpubertärer Schüler bereits den Erwachsenen gleicht (FONTANET et al.), während für Kinder im Kindergarten- und Grundschulalter zurzeit von einer geringeren Infektiosität ausgegangen wird, auch wenn der Sachverhalt noch nicht abschließend geklärt ist.

Von den 88 erfassten Studien mussten nach Registerangaben zwei bereits abgeschlossen sein. Die prospektive, aber nicht randomisierte und nicht kontrollierte Beobachtungsstudie von MENG Z et al. (NCT04341441) mit 2944 niedrig- und hochexponierten HCWs (niedrig exponiert: 4 x täglich Interferon-Nasentropfen; hoch exponiert: 4 x täglich Interferon-Nasentropfen zzgl. 1 x pro Woche Thymosin alpha 1 subcutan) ist bereits publiziert. Keiner der Beteiligten erkrankte an COVID-19, allerdings gab es keine Kontrollgruppe von ähnlich exponierten HCWs ohne PREP oder mit Placebo-PREP, und es erfolgte keine Abschätzung aus Vergleichsdaten von anderen Krankenhäusern aus dem gleichen Zeitraum, wie viele COVID-Erkrankungen bei den Beteiligten ohne diese Intervention zu erwarten gewesen wären. Eine kleine randomisierte TCM-Studie zur PEP aus China (CHICTR2000029435) sollte zum 31.3.2000 abgeschlossen sein. Hierzu waren noch keine Ergebnisse zu finden, ganz abgesehen davon, dass ein RCT mit 160 Teilnehmern und unspezifizierter TCM für die westliche Medizin ohnehin kaum relevant wäre.

Als nächste Studien werden laut Registereintragungen abgeschlossen:

15.5.: HCQ in PEP/preemptiver Therapie: NCT04308668, USA, RCT, 3000 Teilnehmer. Haushaltsangehörige, beruflich Exponierte < 4 Tage nach Exposition, Symptomatische < 4 Tage nach Symptombeginn

30.5.: Arbidol + Jinyebaidu Kapseln (PREP) : CHICTR2000029728, China, kein RCT; 500 Teilnehmer; HCWs

1.6.: TCM (PREP?): CHICTR2000029821, China, kein RCT; 300 Teilnehmer „ unsuspected, non-infected“

8.6.: HCQ (PEP): IRCT20130917014693N10, HOPEC-Studie, Iran, RCT, 100 Teilnehmer; enger Kontakt zu COVID in den letzten 4 Tagen

15.6.: HCQ (PEP/frühe Therapie): NCT04304053, Spanien, RCT, 3040 Teilnehmer, Behandlung nicht-schwerer Fälle sowie der Kontakte (als PEP) einschl. HCWs als Kontakte

Juni: HCQ (PREP/frühe Therapie): NCT04343677, USA, Gesundheitseinrichtungen des Militärs; RCT, 1450 Teilnehmer; exponiertes Medizinalpersonal sowie COVID-Patienten

10.7.: HCQ + Bromhexin (PREP): NCT04340349 (HCQ/NRLGII), Mexiko, RCT, 140 hochexponierte HCWs; HCQ + Bromhexin versus Bromhexin allein

30.7.: HCQ (PREP): NCT04333225: USA, kein RCT, 228-360 Teilnehmer, hochexponierte HCWs

31.7.: HCQ oder Tenofovir/Emtricitabin oder beides zusammen (PREP): NCT04334928, „PREP COVID-19“; Spanien; RCT, 4000 Teilnehmer, exponierte HCWs

31.7.: QC + Vitamin C (PEP): TRTR20200404004 („ProphylaxisCovid19“), Thailand, RCT, 400 Teilnehmer, Kontakte bestätigter Fälle

31.7.: HCQ + Zink 15 mg (PREP): NCT04377646 (COVID-MILIT), Tunesien, RCT, 660 Teilnehmer, HCQ + Placebo vs. HCQ+Zink vs nur Placebos. HCWs zweier unterschiedlicher Expositionsniveaus

Juli: HCQ (PREP): NCT04334148 (HERO-HCQ), USA, RCT, 15000 Teilnehmer, HCWs

3.8. HCQ (PREP): NCT04363450 (HCQPREP), USA, RCT, 1700 Teilnehmer, exponierte HCWs

20.8.: HCQ (PREP): NCT04371523, Kanada, RCT, 1100 Teilnehmer, HCWs

24.8.: HCQ (PREP): NCT04352946 (HERO), USA, RCT, 374 Teilnehmer, HCWs (Krankenhaus)

31.8.: Nitazoxanid (PREP/PEP): NCT04359680, USA, RCT, 800 Teilnehmer, exponierte HCWs

31.8.: Nitazoxanid (PREP/PEP): NCT04343248, USA, RCT, 600 Pflegeheimbewohner ab 65 Jahre (über 6 Wochen)

31.8.: Arbidol (PEP): ChiCTR20000295920, China, kein RCT; 1000 Teilnehmer, Hochrisikokontakte inkl. HCWs

August: HCQ (PREP): NCT04328467, USA, RCT, 3500 Teilnehmer, hochexponierte HCWs

1.9.: HCQ (PREP): NCT04354870 (PREP HCW HCQ), USA, RCT, 350 Teilnehmer, hochexponierte HCWs

25.9.: HCQ (PREP): NCT04359537, Pakistan, RCT, 200 Teilnehmer, exponierte HCWs (direkter Patientenkontakt)

30.9.: NORS (PREP/PEP): NCT04337918; USA, RCT, 200 Teilnehmer, exponierte HCWs, Haushaltsangehörige und andere Risikogruppen (Gurgeln, Nasen-Rachen-Spülung, Nasenspray) (NORS = NO freisetzen Suspension)

30.9.: HCQ (PREP): ChiCTR2000031174, China, RCT, 1000 gesunde Personen mit negativem Test

1.10.: HCQ (PREP): NCT04346329 (ChoroquineUN), Kolumbien, RCT, 86 Teilnehmer, HCWs, umfassende Untersuchung zahlreicher Immunparameter im Zeitverlauf

15.10.: HCQ (PREP): NCT04370015, Pakistan, RCT, 374 Teilnehmer, hochexponierte HCWs

15.10.: HCQ + Azithromycin (PREP): NCT04354597 (MOPYDA), Jordanien, RCT, 200 Teilnehmer, hochexponierte HCWs

30.10.: HCQ (PREP): NCT04331834 (PREP\_COVID): Spanien, RCT, 440 Teilnehmer, hochexponierte HCWs

31.10.: HCQ (PEP): NCT04328961, USA, RCT, 2000 Teilnehmer, HCWs, Haushaltskontakte, Pflegeberufe

Oktober: HCQ (PEP): NCT04342156 (SHARP COVID-19), Singapur, RCT, 1200 Teilnehmer, Haushaltsangehörige

Oktober: HCQ oder alternativ Lopinavir/Ritonavir (PEP): NCT04364022 (COPEP), Schweiz, RCT, 420 Teilnehmer, asymptomatische COVID-Exponierte („same day“) (1 x Hochdosis HCQ versus 5 Tage Lopinavir/Ritonavir)

Oktober: Pulmotect PUL-042 (PEP): NCT04313023, USA, RCT, 200 Teilnehmer, Haushaltsangehörige oder HCWs nach Exposition ohne N95-Maske (wiederholte Exposition)

Oktober: Lactobacillus coryniformis K8 Kapseln (PREP): NCT04366180, Spanien, RCT, 314 Teilnehmer, HCWs (Immunstimulanz)

Da im Herbst eine zweite große Infektionswelle befürchtet wird, ist den vorstehend genannten Studien besondere Aufmerksamkeit einzuräumen, damit Erkenntnisse aus diesen Studien noch in den Umgang mit dieser befürchteten zweiten Welle einfließen können. Dazu ist es erforderlich, dass die Studienergebnisse kurzfristig bekannt gegeben und verfügbar gemacht werden.

## Diskussion

Insgesamt wurden in der Datenbank der WHO bis zum 13.5.2020 88 Studien zur Chemoprophylaxe im Sinne der PREP oder PEP (von noch nicht wesentlich infizierten oder erkrankten Personen) gefunden und in die Auswertung inkludiert. Zwei Studien aus China müssten bereits abgeschlossen sein, eine davon ist bereits publiziert (MENG Z et al.): Viermal tägliche Interferon-Nasentropfen (und zusätzlich einmal wöchentliche subcutane Injektion von 1,6 mg Thymosin alpha 1 bei hochexponierten HCWs mit direktem engen Umgang mit COVID-Patienten) verhinderten im Beobachtungszeitraum von ca. 1 Monat zuverlässig symptomatische COVID-Infektionen bei dem auf diese Weise präventiv behandelten Medizinalpersonal (n = 2944, darunter 529 Hochrisiko-HCWs mit zusätzlicher Gabe von Thymosin alpha 1) auf dem Höhepunkt der Epidemie in China. Da jedoch keine unbehandelte direkte Kontrollgruppe bestand (kein RCT), lässt sich der Schutzeffekt dieses Chemoprophylaxe-Konzeptes nicht objektiv beurteilen, errechnen und auf Signifikanz prüfen.

86 Studien sind noch nicht abgeschlossen, wobei bis Ende Juni mit sechs weiteren Studien, bis Ende Juli mit weiteren sechs, bis Ende August mit weiteren 7, bis Ende September mit weiteren 4 und bis Ende Oktober mit weiteren 9 Studien zu rechnen ist, die laut Registerdaten bis dahin abgeschlossen sein sollten. Wenn alles nach Plan läuft, wären dann bis Ende Oktober 34/88 (38,6 %) der Studien beendet, was nicht gleichbedeutend damit ist,

dass die Ergebnisse auch unverzüglich bekanntgegeben und der (Fach-)Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden. Dies wäre jedoch unbedingt erforderlich angesichts einer möglichen zweiten großen COVID-Welle, mit der ab Herbst gerechnet wird.

24 dieser „frühen“ 34 Studien betreffen **CQ oder HCQ** (23 x HCQ), so dass davon auszugehen ist, dass bis Oktober Klarheit herrscht, welche Rolle Chloroquin-Präparaten in der PREP und PEP sowohl im Gesundheitswesen wie auch für andere Risikopersonen zukommt. Möglicherweise kann man bis dahin auch schon die Frage der notwendigen Mindest-Dosierung von CQ/HCQ im PREP/PEP-Setting klären. Dies ist von großer Bedeutung, da die Dosis mit dem Nebenwirkungsprofil einschl. kardialen Auswirkungen (QTc-Zeit) korreliert.

HCQ/CQ werden mit sehr unterschiedlichen Dosisregimes in der PREP/PEP ausprobiert (das Dosis-Spektrum ist hier viel größer als im therapeutischen Einsatz), was im Ergebnis dann aber beim Vergleich verschiedener Studien auch das Risiko birgt, sehr heterogene oder widersprüchliche Ergebnisse zu erhalten, die die Konsensfindung erschweren, was selbst im Erfolgsfall dazu führen könnte, dass sich die Etablierung eines CQ/HCQ-basierten PREP-oder PEP-Konzeptes in der Praxis erheblich verzögert, z.B. durch das Warten auf weitere Studienergebnisse oder unterschiedliche Auffassungen im Umgang mit den kardialen Risiken, z.B. der Notwendigkeit und Häufigkeit von EKG-Kontrollen.

Die starke Fixierung auf HCQ/CQ in der PREP/PEP, sowohl was die Gesamtheit der 88 inkludierten Studien betrifft wie die 34 Studien, deren Abschluss bis Oktober erwartet wird, stellt ein großes Risiko dar für den Fall, dass sich HCQ/CQ als nicht oder nur schwach wirksam in der PREP/PEP erweisen sollte, weil dann kaum Alternativen zur HCQ/CQ bestehen, die ausreichend untersucht sind.

Die Option, HCQ/CQ mit anderen Substanzen nicht erst in der Therapie manifester oder fortgeschrittener Infektionen, sondern bereits in der Chemoprophylaxe zu kombinieren (wie es in gewisser Analogie auch bei der HIV-PREP erfolgt, in der man sich auch nicht auf eine Monosubstanz beschränkt) und damit die Effizienz zu steigern, wird nur selten ausprobiert. Von den 58 Studien, die CQ oder HCQ nutzen, kombiniert nur eine Studie HCQ mit Bromhexin, eine mit Azithromycin, eine mit Zink allein und eine mit Vitamin C, D und Zink (allerdings auch im Kontrollarm), eine mit Vitamin D und Zink und eine CQ mit Vitamin C.

YANG et al. schlagen die Kombination von niedrig-dosiertem HCQ mit Interferon alpha-2b-Nasenspray vor. Aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen erwarten sie sich additive protektive Effekte. Sie schlagen dafür jene Dosis vor ( $0,5 \times 10^6$  IU, 2 x am Tag), die sich in einem RCT zur Prophylaxe von Erkältungskrankheiten durch humanes Corona-Virus bewährt hat, indem sie die Symptome nach iatrogenen Inokulation mit gewöhnlichem humanen Corona-Virus erheblich linderte (TURNER et al. 1986).

Daneben ist vor allem die **Kombination von Chloroquin-Präparaten und Zink** ist naheliegend, weil CQ/HCQ als Ionophore dazu beitragen, dass das Zink von den Zielzellen überhaupt aufgenommen wird, wo es dann die Virusreplikationen hemmen kann. Zwei der drei Studien, die HCQ mit Zink kombinieren, verabreichen Zink obligatorisch mit HCQ. Nur eine einzige Studie, eine tunesische Studie mit 660 HCWs des tunesischen Militärs mit zwei unterschiedlichen Expositionsniveaus, untersucht die Auswirkung der Zugabe von Zink zu HCQ, indem drei Studienarme verglichen werden: HCQ + Zinkplacebo, HCQ + Zink, zwei Placebos. Die Studie, die HCQ mit Vitamin C und D sowie Zink kombiniert, gibt Vitamin

C/D/Zink auch der Kontrollgruppe, so dass sich nur der Effekt von HCQ bei bereits unterstellter Vitamin C/D/Zink-Supplementation herausarbeiten lässt.

Bis Ende Oktober werden nur vier dieser Kombinations-Studien abgeschlossen sein: HCQ und Zink (tunesische Studie), HCQ + Bromhexin, HCQ + Azithromycin, CQ + Vitamin C.

Es ist anzunehmen, dass spektakuläre (günstige) Zwischenergebnisse von PREP/PEP-Studien mit HCQ oder CQ vor allem im Kontext von Medizinalpersonal schon längst bekanntgegeben und über die Presse und andere (soziale) Medien weit verbreitet worden wären. Sollte eine Studie in ihrem Verlauf, vor ihrem formalen Abschluss, eindeutige, bereits statistisch signifikante und stark ausgeprägte protektive Ergebnisse zeigen, wäre es angesichts der weltweit Hundertausenden oder Millionen von HCWs unter Risiko geradezu ethisch geboten, eindeutige und statistisch robuste Erkenntnisse vorzeitig bekannt zu geben, sobald solche *sicher* erkennbar werden. Diese würden sich in der Presse und in sozialen Medien wie ein Lauffeuer verbreiten und als großer Durchbruch kommuniziert werden. Dies hätte sogar zur Folge haben können, dass Placebo-Arme abgebrochen und den HCWs der Placeboarme das Verum angeboten würde. Auch darüber ist bisher nichts bekannt.

Dass dies bis heute (Stand 15.5.) noch nicht erfolgt ist, veranlasst zu einer gewissen Skepsis gegenüber HCQ/CQ-basierten PREP/PEP-Konzepten. Das schließt günstige protektive Effekte nicht grundsätzlich aus, aber offenbar sind die bisher erlangten Erkenntnisse nicht so spektakulär oder auch nicht so eindeutig, dass man dies bereits jetzt international bekanntgeben kann. Wie würde man beispielsweise mit der Frage der PREP oder PEP mit den von ihren Nebenwirkungen her nicht unproblematischen Präparaten HCQ/QC umgehen, wenn sie nur einen Schutzeffekt von 30 oder 50 % bieten würden?

Im Sinne des Arbeitgebers von HCWs wäre dies immer noch ein großer Erfolg, um z.B. Absentismus zu reduzieren und Ausbrüche in Krankenhäusern zu mildern. Auf Individualebene des einzelnen HCWs dürfte es aber kaum beruhigend sein, wenn man weiß, dass man trotz der Nebenwirkungen oder Risiken der Medikamenteneinnahme nur zu 30 % oder 50 % geschützt ist, jedenfalls dann, wenn man als Endpunkt für die Berechnung der Schutzeffizienz nicht auf Infektionen als solche oder Antikörper-Positivität nach Wochen abstellt, sondern auf die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten (schweren oder kritischen) Erkrankung? Bei „mittelmäßiger“ Wirksamkeit der HCQ/QC-PREP/PEP tut sich ein großes Problemfeld in der Abwägung „pro/kontra“ auf, und hier wäre es hilfreich gewesen, durch mehr rechtzeitige Studien mit sinnvollen Kombinationspartnern (wie Zink) von vornherein eine bessere Evidenz für kombinierte Chemoprophylaxe zu schaffen.

Ein klein wenig Hoffnung liefern immerhin die Erfahrungen mit dem Einsatz von HCQ bei einem COVID-Ausbruch in einer Pflegeeinrichtung in Südkorea (LEE SH et al.), in der man die im Durchschnitt 80-jährigen Bewohner (N = 189) und auch Personal (N = 22) unter HCQ-PREP/PEP gesetzt hatte (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 und die Infizierten zumindest teilweise und möglicherweise auch permanent mit Mund-Nasen-Schutz gearbeitet hatten, ist dies kein Beweis für die Wirksamkeit von HCQ in der PREP/PEP, sondern nur ein Hinweis, eine „Mitteilung“ der Autoren.

Demgegenüber untersuchten MACIAS et al. die 7-Wochen-Inzidenz von COVID-19 bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die teilweise HCQ erhielten (290 von insgesamt 722 Patienten). 1,7 % der Patienten unter HCQ und 1,2 % der Patienten ohne HCQ erkrankten an einer COVID-kompatiblen Krankheit. PCR-bestätigt wurde COVID-19 nur bei 1 von 5 HCQ-Patienten (0,3 % aller HCQ-Patienten) und 0,5 % der Nicht-HCQ-Patienten, was aber auch mit der Knappheit an Testmaterial auf dem Höhepunkt der Epidemie zu tun haben könnte. 1 der 5 COVID-verdächtigen Patienten der HCQ-Gruppe und 2 der 5 Patienten der Nicht-HCQ-Gruppe wurden hospitalisiert; keiner der 10 Patienten benötigte ICU. Serologische Nachuntersuchungen erfolgten bei den 722 Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht. Vorbehaltlich der methodischen Einschränkungen, vor allem der unzureichenden PCR-Diagnostik und der fehlenden nachträglichen serologischen Abklärung, lassen diese Ergebnisse erhebliche Zweifel an der Effizienz einer Chemoprophylaxe mit HCQ aufkommen.

Aus einer Datenbank des israelischen Gesundheitssystems (14520 Personen; 13203 negativ auf COVID-19 getestet, 1317 positiv getestet) ließen sich ebenfalls keinerlei protektive Effekte von kontinuierlicher HCQ-Einnahme (insgesamt: 0,25 % der Test-Teilnehmer; 0,25 % der negativ Getesteten und 0,23 % der positiv Getesteten) oder Colchicin-Einnahme (insgesamt 0,49 %; 0,48 % der negativ Getesteten und 0,53 % der positiv Getesteten) in Hinblick auf das Risiko eines positiven Testergebnisses ableiten (GENDELMAN O et al.).

Eine weitere Studie aus Spanien untersuchte das Risiko der Hospitalisierung wegen COVID-19 bei 3951 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. 666 (16,8 %) nahmen CQ oder HCQ ein. Diese hatten keine geringere Wahrscheinlichkeit, im Untersuchungszeitraum wegen COVID-19 hospitalisiert zu werden (HR 0,95; KI: 0,5 – 2,1) (FERNANDEZ-GUTIERREZ et al.). CQ/HCQ hatte somit in Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen keinerlei chemoprophylaktischen Effekt, jedenfalls nicht auf den Endpunkt der Hospitalisierung.

KONIG et al. berichteten über 80 COVID-infizierte Patienten (überwiegend Frauen) mit systemischem Lupus erythematosus aus dem Global Rheumatology Alliance Register (Stand 17. April). 51 von ihnen nahmen zur Behandlung ihres SLE regelmäßig CQ/HCQ ein. Es bestand kein Unterschied in der Hospitalisierungsquote: 57 % der CQ/HCQ-Nutzer (29/51) und 55 % der Nicht-Nutzer (16/29). Irgendeine Form der Sauerstoff-Unterstützung (von einfacher Sauerstoffgabe bis ECMO) benötigten 33 % der SLE-Patienten unter CQ/HCQ (17/50) und 45 % ohne CQ/HCQ (13/28).

Erfolgversprechender sind dagegen Gesundheitsdaten aus Portugal: von 26.815 COVID-positiven Patienten waren 77 (0,29 %) chronisch mit HCQ behandelt worden, von 333.489 COVID-negativen Patienten 1215 (0,36 %) ( $p = 0,04$ ). Nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht und chronische Behandlung mit Corticosteroiden oder Immunsuppressantien lag die aOR für eine COVID-19-Infektion unter chronischer HCQ-Behandlung bei 0,51 (KI: 0,37 – 0,70) (FERREIRA et al.). Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurden in dieser Studie nicht untersucht, wären aber gerade angesichts der von anderen Studien abweichenden Ergebnisse sehr interessant gewesen.

Sehr entmutigend sind jedenfalls die enttäuschenden Ergebnisse von HCQ im therapeutischen Kontext bei hospitalisierten Patienten in kontrollierten Studien (vgl. SINGH et al., CHACKO et al., MAGAGNOLI et al.). Auch dies gibt Anlass, gegenüber der Rolle von

HCQ/CQ in der PREP/PEP skeptisch zu sein, schließt aber eine protektive Wirkung oder einen Nutzen im Rahmen eines frühen Therapie-Konzeptes nicht grundsätzlich aus (vgl. GONCALVES et al.).

ROSENKE et al. untersuchten HCQ sowohl zur Chemoprophylaxe wie Therapie in zwei Tiermodellen (Syrischer Hamster, Rhesus-Makaken), beim syrischen Hamster auch in sehr hoher Dosis. Abgesehen von einem leicht, wenn auch signifikant verminderten Symptom-Score bei den Rhesus-Makaken scheiterte HCQ bei beiden Tierarten sowohl in der Prophylaxe wie in der Therapie. So fanden sich beispielsweise keine Unterschiede hinsichtlich der Lungenläsionen und Viruslast unter HCQ (Prophylaxe oder Therapie) im Vergleich zu Kontrollen.

Das indische Gesundheitsministerium berichtete immerhin in einem undatierten Dokument (im Literaturverzeichnis: → Ministry for Health and Welfare), dass es offenbar Teilerfolge mit dem Einsatz von HCQ bei HCWs gibt: in drei Krankenhäusern in Neu Delhi seien HCWs, die COVID-Fälle behandeln, seltener mit COVID-19 infiziert worden, wenn sie prophylaktisch HCQ einnahmen. Der Effekt sei geringer bei HCWs, die für die allgemeine Patientenversorgung zuständig seien. Eine weitere Beobachtungsstudie mit 334 HCWs hätte ergeben, dass jene 248 HCWs, die HCQ zur Prophylaxe eingenommen hatten, nach 6 Wochen Follow-up eine geringere Inzidenz an SARS-CoV-2-Infektionen hatten. Es werden aber weder genaue Zahlen/Prozentsätze noch Quellen von entsprechenden Veröffentlichungen angegeben (Kritik s. → BMJ india correspondent). Bei einem durchschlagenden Erfolg mit voller oder weitgehender Protektion durch HCQ wären die Ergebnisse vermutlich anders formuliert und mit konkreten Zahlen hinterlegt worden, und wohl auch wissenschaftlich veröffentlicht.

Immerhin wurde in der ersten Junihälfte ein erster Bericht zur PREP bei hoch exponierten HCWs aus einem Krankenhaus in Indien publiziert (BHATTACHARYA et al.). Ein Ausbruch unter HCWs (insgesamt 28 Infizierte) mit nachfolgender Quarantäne und COVID-Testung von Kontaktpersonen unter den HCWs ergab die Gelegenheit, die COVID-Positivitätsraten zu vergleichen zwischen 54 HCWs, die auf der Basis der Empfehlungen des indischen Gesundheitsministeriums freiwillig HCQ zur PREP einnahmen, und 52 HCWs, die dies nicht taten. 7,4 % der HCWs unter HCQ-PREP und 38,5 % der HCWs ohne HCQ-PREP erwiesen sich als infiziert ( $p < 0,001$ ). Für 55 HCWs mit Kontakten mit symptomatischen Infizierten lagen die Quoten bei 9,38 % vs. 54,55 %, für 92 HCWs mit Face-to-Face-Kontakten bei 7,84 zu 39,02 %, und bei 62 HCWs, die regelmäßige Nutzung von persönlicher Schutzkleidung angaben, bei 7,69 zu 34,78 %.

Trotz der beeindruckenden und signifikanten Ergebnisse warnen die Autoren davor, daraus zwingend auf einen kausalen Zusammenhang zu schließen. Die Studie war nicht randomisiert, es handelt sich um einen retrospektiven Vergleich zwischen jenen, die sich für oder gegen HCQ-PREP entschieden hatten. Selection und Recall Bias sind nicht auszuschließen; es könnte sein, dass eher ängstlichere und daher auch vorsichtiger Personen HCQ zur PREP genommen haben und dass sich diese daher auch mehr schützten. Außerdem war das Durchschnittsalter in beiden Gruppen sehr niedrig (26,5 Jahre und 27,7 Jahre) und es gab kaum Komorbiditäten.

CHATTERJEE et al. errechneten in einer anderen Fall-Kontroll-Studie mit HCWs aus Indien eine AOR von 0,44 (KI: 0,22 – 0,88) in HCWs, die vier oder mehr Erhaltungsdosen HCW

genommen hatten, wobei sich ein hoch signifikanter Trend ( $p < 0,001$ ) zwischen der Anzahl der HCQ-Dosen und der Risikoreduktion für SARS-CoV-2 zeigte. Sechs oder mehr prophylaktische Dosen waren mit einer Reduktion des Risikos  $> 80\%$  verbunden. Allerdings ging die Einnahme nur der Ladedosis mit erhöhtem Risiko einher (aOR 1,87; KI: 0,82 – 4,24), die Einnahme von 2 – 3 Erhaltungs-Dosen mit einer aOR von 2,34 (KI: 1,23 – 4,83), 4 – 5 Erhaltungs-Dosen dagegen mit einer aOR von 0,44 und mehr als 5 Erhaltungs-Dosen mit einer aOR von 0,04 (0,01 – 0,16).

45,5 % der 378 COVID-Fälle unter HCWs und 51,74 % der 373 COVID-negativen Kontrollen hatten HCQ in irgendeiner Weise eingenommen (OR 1,28, n.s.,  $p = 0,087$ ). Unadjustierte ORs: nur Ladedosis (keine sichere Erinnerung an Erhaltungs-dosis): OR 1,27 (n.s.); 2 – 3 Erhaltungs-dosen: OR 1,65 (n.s.), 4 – 5 Erhaltungs-dosen: OR 0,55 (sign.), über 5 Erhaltungs-dosen: OR 0,19 (sign.). Die indischen Empfehlungen des Gesundheitsministeriums sehen eine Ladedosis (2 x 400 mg an Tag 1), gefolgt von 400 mg 1 x pro Woche vor.

Als besonders günstig erwies sich die Kombination von HCQ mit Vitaminen (OR 0,21; KI: 0,08 – 0,52), tendenziell ungünstig die Kombination mit Azithromycin + Vitaminen (OR 1,36; KI: 0,71 – 2,64) (zum Vergleich: HCQ allein: OR 0,85 (KI: 0,62 – 1,17)).

Auch in dieser Studie waren die Teilnehmer recht jung (Durchschnittsalter der Fälle und Kontrollen: 34,7 vs. 33,5 Jahre), und der Schutzeffekt war bei den 18- bis 25-Jährigen (OR 0,62, n.s.) und 26- bis 33-Jährigen (OR 0,81, n.s.) im Trend höher als bei den ab 50-Jährigen (Referenz).

KHURANA et al. berichteten von einem COVID-Ausbruch in einem Krankenhaus in Delhi (94 infizierte, 87 nicht-infizierte HCWs). Nur 52,1 % der Infizierten entwickelten Symptome; das Durchschnittsalter der Infizierten lag bei 36 Jahren, der Nicht-Infizierten bei 34,3 Jahren. Vergleicht man diejenigen, die die HCQ-Prophylaxe nach indischen Empfehlungen seit sieben Wochen oder länger regelmäßig eingenommen hatten, mit jenen, die keine oder nur eine „unvollständige“ HCQ-Prophylaxe praktiziert hatten, erbrachte die regelmäßige HCQ-Prophylaxe eine signifikante Risikoreduktion ( $p = 0,012$ ).

Allerdings findet sich keine schlüssige Dosis-Wirkungs-Beziehung: so war eine unvollständig eingenommene Prophylaxe ungünstiger als überhaupt keine HCQ-Prophylaxe. Von 22 HCWs mit „vollständiger“ HCQ-Prophylaxe waren 27,3 % infiziert, von 68 HCWs mit unvollständiger Prophylaxe waren 70,6 % infiziert, von 91 HCWs ohne jegliche HCQ-Prophylaxe waren dagegen nur 44,0 % infiziert. Auch gab es starke Confounder; HCWs, die chirurgische Gesichtsmasken gegenüber N95-Respiratoren bevorzugten, waren häufiger infiziert. Multiple logistische Regressionsanalysen wurden nicht durchgeführt. Auch diese Ergebnisse lassen viele Fragen offen, selbst wenn die Unterschiede im Expositionsrisiko zwischen beiden Gruppen gering ausfielen, sofern man von den Unterschieden bei der Maskennutzung absieht.

Deutlich ungünstiger sind die bisherigen Erfahrungen mit der PEP. BOULWARE et al. berichteten am 3.6.2020 als erste Ergebnisse eines randomisierten placebokontrollierten Trials mit hochdosiertem Hydroxychloroquin (800 mg Ladedosis; 600 mg nach 6 bis 8 Stunden, dann 600 mg/Tag Erhaltungs-dosis für vier Tage) in der Postexpositionsprophylaxe bei hoch bis mittelgradig exponierten Medizinalpersonen (überwiegend Ärzten) und

Haushaltskontakten von Infizierten. Die PEP wurde bis zu vier Tage nach dem Expositionseignis initiiert.

Die Studie wurde am 6. Mai vorzeitig abgebrochen. 11,8 % der Teilnehmer unter Hydroxychloroquin und 14,3 % unter Placebo hatten sich (Symptomen nach zu urteilen) inzwischen infiziert (nur wenigen Infektionen wurden durch PCR-Untersuchungen bestätigt, die Auswertung erfolgte nach Symptomen). Die Risikoreduktion um 2,4 Prozentpunkte (relativ: - 16,8%) war statistisch insignifikant und stand in keinem Verhältnis zu den Nebenwirkungen. Auch der klinische Verlauf (Anzahl der Symptome, Anzahl der Hospitalisierungen) war unter Hydroxychloroquin nicht günstiger (sogar tendenziell mehr Symptome, was aber auch Folge der Nebenwirkungen sein könnte).

Die relativ stärksten protektiven Effekte zeigten sich bei Einnahme innerhalb der ersten 2 Tage nach Exposition; auch diese erreichten aber keine statistische Signifikanz (Tag 1: 6,5 % vs. 12,7 %, relativ: - 49 %; Tag 2: 12,0 % zu 17,0 %, relativ: - 29 %; Tag 3: 12,2 % zu 14,5 %, relativ: - 16 %; Tag 4: keinerlei Effekt). Die Kombination von HCQ mit Zink bzw. Vitamin C erwies sich ebenfalls nicht als protektiv (relatives Risiko für HCQ + Zink versus nur Zink: RR 1,23, nicht sign.; relatives Risiko für HCQ + Vitamin C versus nur Vitamin C: RR 1,60, KI: 1,12 – 2,28). Allerdings könnte dabei Confounding eine Rolle spielen, indem bevorzugt Personen unter höchstem Risiko zusätzlich diese Vitalstoffe einnahmen.

Es scheint einen Altersgradienten zu geben, und junge Teilnehmer (18 bis 35 Jahre) profitierten mehr (11,9 zu 18,6 %) als mittelalte (36 – 50 Jahre; 11,9 zu 15,2 %) und ältere (über ab 50 Jahre: 11,5 % zu 5,5 %). Keiner dieser Unterschiede erreichte Signifikanz. Haushaltskontakte (14,4 % zu 20,8 %) profitierten mehr als HCWs (11,3 % zu 12,2 %). Eine multivariate Analyse erfolgte allerdings nicht. Möglicherweise hätten sich damit Subgruppen identifizieren können, die besonders stark von HCQ profitierten, aber auch solche, deren Risiko unter HCQ zunahm.

40,1 % der 414 Teilnehmer unter Verum und 16,8 % der 407 Teilnehmer unter Placebo gaben Nebenwirkungen an. 75,4 vs. 82,6 % der Teilnehmer hielten sich zu 100 % an die Einnahmevervorschriften. Nach der 3. Interimsanalyse am 6.5. wurde die Studie vorzeitig beendet.

Die Studie war underpowered, um signifikante Effekte auf Tagesebene (abhängig von der Anzahl der Tage zwischen Exposition und erster Einnahme von HCQ) herauszuarbeiten. So enttäuschend die Ergebnisse für die PEP auch insgesamt sind, lässt die (insignifikante) Risikoreduktion von 49 % bei Einnahme innerhalb von 24 Stunden nach Exposition – *würde sie sich in größeren Probandengruppen bestätigen* – immerhin die Perspektive aufrechterhalten, dass eine PREP mindestens ebenso wirksam oder sogar noch wirksamer sein könnte. Die vorsichtig positiv zu bewertenden Daten der HCQ-PREP von indischen HCWs (BHATTACHARYA et al.) mit ihrer rein rechnerischen Risikoreduktion von 81 % (allerdings bei sehr hohem Biasrisiko) passen durchaus ins Bild: 81 % Risikoreduktion bei Einnahme von der Exposition (BHATTACHARYA et al.), 49 % bei Einnahme am ersten Tag nach Risikoexposition, 29 % am zweiten Tag, 16 % am 3. Tag, kein Effekt am 4. Tag (BOULWARE et al.) ergibt insgesamt eine plausible Zeitreihe.

Einer näheren (multivariaten) Analyse würde auch der Altersaspekt bei BOULWARE et al. bedürfen. Die Rohdaten implizieren ein erhöhtes Infektionsrisiko unter HCQ-PEP für

Personen über 50 Jahre – wenn auch ohne Signifikanz. Der Alterstrend ist aber so auffällig, dass er angesichts der vielen anderen Variablen hätte näher analysiert werden sollen. Wenn vor allem junge Leute von HCQ-PEP profitieren, wäre sie viel weniger hilfreich, denn es geht in der PEP vor allem darum, ältere Menschen oder solche mit Vorerkrankungen zu schützen, die ein viel höheres Risiko für einen schweren oder kritischen Verlauf aufweisen.

Der Alterstrend von BOULWARE ist auch deshalb ernst zu nehmen, weil in der PREP-Studie von CHATTERJEE et al. ebenfalls festgestellt wurde, dass Jüngere (18 bis 33 Jahre) mehr von HCQ profitierten als HCWs jenseits dieser Altersgrenze. Nachdem beide Studien sowohl in einem PREP- wie in einem PEP-Setting in dieselbe Richtung deuten, ist zu befürchten, dass diejenigen, die am meisten der Chemoprophylaxe bedürftigen (ab ca. 50 Jahre), wenig oder keinen Nutzen aus ihr ziehen können oder bei ihnen sogar der Schaden (Nebenwirkungen) den Nutzen überwiegen könnte, selbst wenn sich die HCQ-Chemoprophylaxe für junge Leute bewähren würde.

MITJA et al. legten mit insgesamt 2314 Teilnehmern die erste große Studie zu HCQ in der PEP und preemptiven Therapie vor (800 mg am Tag 1, 400 mg an den folgenden 6 Tagen). Studienteilnehmer waren Medizinalpersonen, Haushaltskontakte Infizierter, Bewohner oder Mitarbeiter in Pflegeeinrichtungen. In Bezug auf die Gesamtgruppe zeigte sich kein signifikanter Nutzen; eine PCR-bestätigte symptomatische COVID-19-Erkrankung wurde bei 6,2 % im Kontrollarm und 5,7 % im Interventionsarm beobachtet (adjustierte Risk Ratio: 0,89; KI: 0,54 – 1,46).

Von denjenigen 2000 Personen, die zu Beginn PCR-negativ waren, entwickelten 4,3 % der Kontrollgruppe (N = 1042) und 3,0 % der Interventionsgruppe (N = 958) eine PCR-bestätigte symptomatische COVID-Erkrankung. Auch wenn dies als kleiner Erfolg erscheinen könnte (4,3 vs. 3,0 %), ergab die Adjustierung ein tendenziell sogar erhöhtes Risiko in der Interventionsgruppe (aRR 1,45; KI: 0,73 – 2,88). Und legt man als Kriterium nicht eine PCR-bestätigte symptomatische COVID-19-Erkrankung an, sondern das inklusivere Kriterium, entweder einen positiven PCR-Nachweis zu entwickeln und/oder Symptome zu entwickeln, die mit COVID-19 vereinbar sind, so liegt die Quote in der Interventionsgruppe mit 18,7 % höher als in der Kontrollgruppe (17,8 %) (aRR 1,04; 0,77 – 1,81). Von den 2000 ursprünglich 2000 PCR-negativen Teilnehmern waren an Tag 14 14,3 % der Interventionsgruppe und 8,7% in der Kontrollgruppe seropositiv (IgM und/oder IgG); der Unterschied verfehlte knapp Signifikanz (aRR 1,6; KI: 0,96 – 1,69).

Von den 313 Personen, die zu Beginn bereits PCR-positiv (aber symptomlos) waren und eine preemptive Therapie erhielten, wurden 22,2 % im Interventionsarm und 18,6 % im Kontrollarm symptomatisch (aRR 0,96; KI: 0,58 – 1,58).

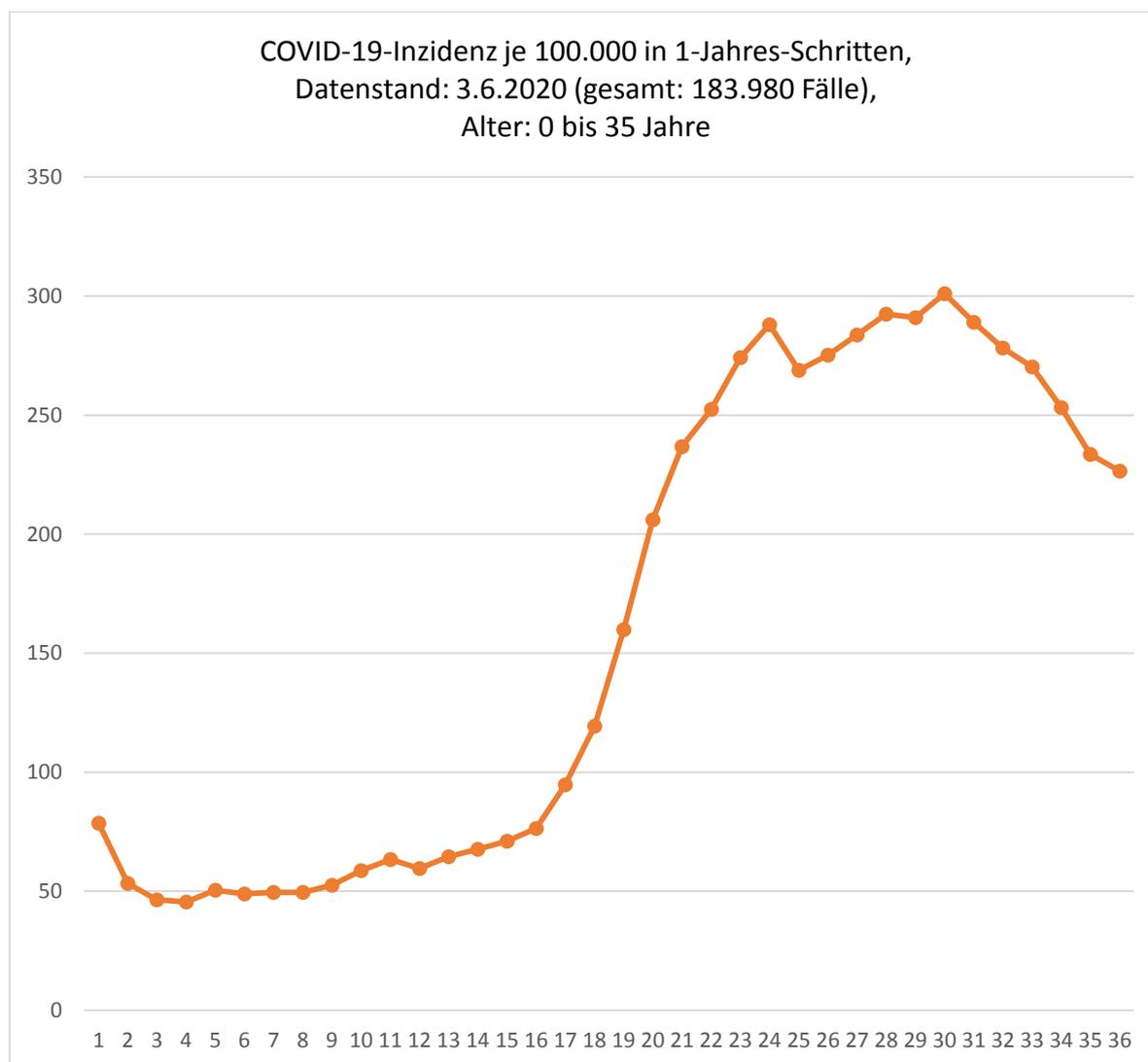
Insgesamt 12 Personen im Kontrollarm und 11 im Interventionsarm wurden hospitalisiert, 8 bzw. 5 Personen starben (bezogen auf preemptive Therapie und PEP zusammen; keine Differenzierung angegeben).

Der mediane Zeitabstand zwischen Exposition und Beginn der HCQ-Einnahme betrug 4 Tage. Das relative Risiko lag bei 0,89, wenn die Therapie innerhalb der ersten drei Tage nach der Exposition begann, bei 0,93, wenn sie an Tag 4-6 begann, und bei 4,09, wenn die Therapie nach 7 oder mehr Tagen begann (alles insignifikant). Der Zeitbereich unterhalb von drei Tagen wurde leider nicht näher aufgelöst; dies wäre sehr interessant gewesen, um die

Ergebnisse mit jenen von BOULWARE zu vergleichen, wo vor allem ein Beginn der PEP am Tag 1 und 2 nach der Exposition gewisse Schutzeffekte zeigte.

Immerhin 6 Studien untersuchen die Auswirkungen der **BCG-Impfung** auf exponierte HCWs. Auch daran sollten keine hohen Erwartungen geknüpft werden. Die zahlreichen epidemiologischen, populationsbasierten Studien zum Zusammenhang zwischen BCG-Impfung in der frühen Kindheit und COVID-Inzidenz oder -Mortalität, die bisher auf dem Medrxiv-Server publiziert wurden, brachten in der Gesamtschau widersprüchliche Erkenntnisse. In Deutschland wurde die BCG-Impfung Ende der 90er Jahre eingestellt (bzw. nicht mehr von der STIKO empfohlen), und die Daten aus der Überprüfung des Impfstatus bei Einschulungsuntersuchungen lassen erkennen, dass der Anteil der BCG-Geimpften ab etwa Jahrgang Ende 1995/1996 allmählich abfiel und ab Jahrgang 1999 einstellig wurde.

Nachdem zwischenzeitlich aufgetretene technische Probleme bei SurvStat@rki 2.0 Anfang Juni behoben werden konnten, war ein Update mit Datenstand 3.6.2020 (gesamt: 183.980 COVID-Meldungen) möglich.



**Kumulierte COVID-19-Inzidenz (je 100.000) bis 3.6.2020 in Deutschland (Gesamtfallzahl zum Stichtag: 183.980), Altersgruppen 0 bis 35 Jahre, nach Einzeljahren aufgelöst. Quelle RKI, SurvStat@rki 2.0**

Die COVID-Inzidenz steigt bis zu einem Alter von 23 Jahren stetig an (287,9), wobei sich der Anstieg zwischen 22 (274,1) und 23 Jahren bereits gegenüber den vorausgehenden Altersjahren verlangsamt hatte. Zwischen 23 und 24 Jahren erfolgt ein Rückgang um 6,6 % auf 268,9. Daran schließt sich ein langsamer Wiederanstieg an (25 Jahre: 275,2; 26 Jahre: 283,6; 27 Jahre: 292,4), und das lokale Maximum wird mit 29 Jahren (301,0) erreicht.

Der Rückgang zwischen 23 und 24 Jahren um 6,6 % korreliert zeitlich sehr gut mit der Einstellung der BCG-Impfung. Da diese, wie die Daten aus den Einschulungsuntersuchungen zeigen, nicht plötzlich stattfand, sondern in einem sich über mehrere Jahre hinweg ziehenden Prozess, dürften auch der langsamere Anstieg zwischen 23 und 24 Jahren und der im Vergleich zu den Vorjahren langsamere Wiederanstieg nach 24 Jahren noch mit einem protektiven Effekt der BCG-Impfung in Zusammenhang stehen. Der protektive Effekt ist damit auf jeden Fall größer als 6,6 %, denn ohne BCG-Impfung wäre in Fortsetzung des Trends unterhalb von 23 Jahren auch zwischen 23 und 24 Jahren mit einem weiteren Anstieg zu rechnen gewesen. Da die Altersgruppen, die von der Einstellung der Empfehlung zur BCG-Impfung betroffen sind, zurzeit kurz vor dem ersten lokalen Maximum der COVID-Prävalenz und damit der Plateaubildung stehen, ist es schwierig abzuschätzen, wie groß der protektive Effekt der BCG-Impfung tatsächlich ausfällt.

Der Anstieg zwischen 21 und 22 Jahren betrug noch 8,6 %, zwischen 22 und 23 Jahren dann 5,0 %, der Wiederanstieg zwischen 24 und 25 Jahren betrug 2,4 %. Daraus folgt, dass ohne Änderung der BCG-Impf-Strategie zwischen 23 und 24 Jahren trotz mögliche beginnende Einschwenkung in die Plateaubildung (mit Maximum um 29 Jahre) zwischen 23 und 24 Jahren noch ein Anstieg von mindestens  $(5,0 + 2,4)/2$  % erfolgt wäre, also um mindestens 3,7%. Stattdessen erfolgte in dieser Altersspanne zwischen 23 und 24 Jahren ein Rückgang der Inzidenz um 6,6 % (statt eines erwarteten Anstiegs von mindestens 3,7 %). Daraus lässt sich ein protektiver Effekt der BCG-Impfung von mindestens 10,3 % ermitteln, allerdings beschränkt auf diesen einen Jahrgang. Das wäre der protektive Effekt, wenn innerhalb dieses einen Jahrgangs der Rückgang der Impfquote von 100 % auf 0 % erfolgt wäre. Tatsächlich war der Rückgang der Impfquote aber ein Prozess, der sich über etwa 2 bis 3 Jahrgänge erstreckte, und auch zu Beginn dieses Prozesses war die Impfquote nicht 100 %, sondern nur um 80 %, und am Ende des Rückganges war sie nicht 0 %, sondern einstellig, u.a. auch durch Zuwanderung von Kindern im Kleinkind- bis Vorschulalter aus Ländern, in denen noch BCG-Impfungen erfolgten. Insofern wäre ein Rückgang der Impfquote um insgesamt ca. 75 % zu kalkulieren und der Mindesteffekt der BCG-Impfung daher reziprok auf 13,7 % zu erhöhen. Auch diese 13,7 % würden aber nur greifen, wenn der Rückgang der Impfquote von ca. 80 auf ca. 5 % innerhalb eines Jahrgangs erfolgt wäre, was nicht der Fall ist.

Der protektive Effekt der BCG-Impfung für die Personen, die noch von der Impfung profitierten, bevor die Impfeempfehlung aufgegeben wurde, muss also größer als 13,7 % sein. Nach oben hin lässt sich das Ausmaß des protektiven Effektes aber auf der vorliegenden Datenbasis nicht weiter eingrenzen. Immerhin liefern die Daten ein Proof of principle, dass die BCG-Impfung in Hinblick auf die COVID-Inzidenz nicht völlig ineffektiv ist. Keine Aussage treffen diese Daten aber zu der wichtigen Frage, ob eine BCG-Impfung den Schweregrad der

Erkrankung, Beatmungspflicht und Todesrisiko beeinflusst. In der hier diskutierten Altersgruppe sind diese Risiken ohne sehr gering und dann meist von Vorerkrankungen abhängig.

Da sich alle 6 BCG-Studien auf die PREP bei HCWs fokussieren und zum Teil auch Absentismus als Endpunkt haben, ist davon auszugehen, dass man sich in diesen Studien von der BCG-Impfung eine allgemeine unspezifische Stärkung der Infektantwort erhofft, um damit nicht nur das COVID-Risiko, sondern auch das Risiko für andere respiratorische Infektionen zu reduzieren und damit die krankheits- oder quarantänebedingte Abwesenheit (zwei Wochen Abwesenheit bei jeder symptomatischen respiratorischen Infektion) von HCWs zu verringern. Aus Sicht des Gesundheitswesens wäre die BCG-Impfung daher schon dann ein Erfolg, wenn sie Absentismus mildert, selbst ohne tatsächlich gegen COVID wirksam zu sein. Im Rahmen der Entwicklung einer COVID-PREP ist es daher sehr wichtig, die zukünftigen Ergebnisse der BCG-Studien auf *COVID-spezifische* Effekte hin zu hinterfragen. Erst dann kann entschieden werden, ob eine (erneute) BCG-Impfung für ältere Menschen oder Personen mit Vorerkrankungen risikomindernd und empfehlenswert ist.

Sinngemäß dasselbe gilt für den RCT der Masernimpfung und der Mycobacterium-w-Injektion.

Bei allen Studien zur PREP mit immunstimulierenden Maßnahmen ist auch stets zu prüfen, ob sich die Maßnahme nicht als kontraproduktiv erweist, wenn so (vor-)behandelte Menschen tatsächlich an COVID-19 erkranken. Überschießende Reaktionen in einem hochstimulierten Immunsystem könnten Symptome und Prognose z.B. durch verstärkte Zytokinstürme womöglich auch verschlechtern, indem sie die Progression in das Stadium II und III fördern (Stadien nach AGUILAR et al.).

Nur drei Studien setzen **HIV-Mittel** in der PREP/PEP ein, einmal **Lopinavir/Ritonavir** zur PEP nach Risikokontakten, die bis 1 bis 7 Tage zurückliegen, und einmal zur PREP bei exponierten HCWs im direkten Vergleich mit HCQ in einem anderen Studienarm derselben Studie. Erfahrungen aus der PEP im Zusammenhang mit MERS aus einer Studie im Gesundheitswesen sind vielversprechend: In der Postexpositionsprophylaxe von hochgradig und ungeschützt exponiertem Medizinalpersonal gegenüber MERS-Patienten hat sich Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin jedenfalls bewährt (22 Medizinalpersonen unter PEP: keine Infektion; 21 vergleichbar Exponierte ohne PEP: 28,6 % infiziert) (PARK et al.).

Aus Thailand wird berichtet, dass HIV-Infizierte unter Lopinavir/Ritonavir-Therapie seltener an COVID erkrankten als zu erwarten war (ZHU F et al.), und Daten von HIV-Infizierten aus Wuhan weisen ebenfalls in die Richtung, dass HIV-Infizierte unter Protease-Hemmern weniger gefährdet sein könnten als solche unter Reverse-Transkriptase-Hemmern, allerdings ohne statistische Signifikanz (kein Fall bei 1 bis 2 erwarteten Fällen in der Gruppe der HIV-Infizierten unter Lopinavir/Ritonavir bei einer geschätzten COVID-Inzidenz von 0,83 % in Wuhan) (GUO W et al.). Aus Deutschland (HÄRTER et al.) und aus den USA (KARMEN-TUOHY et al.) wird aber berichtet, dass auch HIV-Infizierte unter Protease-Hemmern erkrankten, und zwar jedenfalls in Deutschland proportional zum Anteil dieses Therapiekonzeptes an allen antiretroviralen Konzepten (HÄRTER et al.). In den USA stand nur einer von 21 COVID-

infizierten HIV-Infizierten (alle unter HAART) unter Protease-Hemmern (KARMEN-TUOHY et al.).

Vor allem die deutschen Daten (HÄRTER et al.) stellen daher den vermeintlichen protektiven Effekt von Protease-Hemmern wie Lopinavir/Ritonavir wieder infrage. Problematisch ist bei Lopinavir/Ritonavir außerdem das starke gastrointestinale Nebenwirkungsprofil vor allem in den ersten Tagen (was auch in Therapiestudien bei COVID-Erkrankten zu erheblichen Abbruchquoten führt) sowie das Risiko der QTc-Zeit-Verlängerung ähnlich CQ/HCQ, was Lopinavir/Ritonavir gleichzeitig zu einem problematischen Kombinationspartner für CQ/HCQ in der PEP oder Therapie macht. Außerdem werden zur Hemmung von SARS-CoV-2 4000 bis 8000 mal höhere Konzentrationen benötigt als zur Hemmung von HIV (WATERS und ROCKSTROH).

Eine Studie untersucht die klassische HIV-PREP-Kombination **Tenofovir/Emtricitabin** sowohl allein wie auch in Kombination mit HCQ im direkten Vergleich mit „HCQ allein“ zur PREP bei hochexponierten HCWs. In-vitro-Daten sprechen für eine gute Wirksamkeit von Tenofovir/Emtricitabin gegen SARS-CoV-2 (JOCKUSCH et al.), retrospektive Untersuchungen zur COVID-Inzidenz bei HIV-Infizierten sowohl aus Wuhan wie aus den USA und Deutschland sprechen allerdings gegen einen protektiven Effekt der Reverse-Transkriptase-Hemmer gegenüber SARS-CoV-2 (vgl. GUO W et al., HÄRTER et al., KARMEN-TUOHY et al., VIZCARRA et al.); in Spanien wiesen COVID-infizierte HIV-Infizierte sogar signifikant häufiger Tenofovir-Einnahme auf als HIV-Infizierte ohne COVID-Infektion (VIZCARRA et al.).

Ein Tierversuch mit Frettchen zeigte allerdings das Gegenteil: hier erwies sich Tenofovir/Emtricitabin deutlich gegenüber Lopinavir/Ritonavir überlegen, und letzteres ergab seinerseits nur kleine Vorteile gegenüber HCQ und Placebo (Tenofovir/Emtricitabin >> Lopinavir/Ritonavir > HCQ > Placebo; die Unterschiede zwischen den letzten drei Gruppen waren recht klein). Die Behandlung begann einen Tag nach der Inokulation (PARK SJ et al.)

Überraschend sind daher Daten einer großen Kohortenstudie aus Spanien, die 75 % aller HIV-Infizierten unter ART in Spanien umfasste und die Inzidenz im 75-Tage-Zeitraum bis 15.4.2020 erfasste. Hier erwies sich die Kombination Tenofovir als Disoproxil-Fumarat und Emtricitabin allen anderen ART-Kombinationen als überlegen, was die Auswirkungen auf COVID-bedingte Risiken anbelangt. Die Studie umfasste 77.590 HIV-Infizierte unter ART; 236 erkrankten an COVID, 151 wurden hospitalisiert, 15 auf ICU verlegt, 20 starben. Standardisiert auf Alter und Geschlecht der Gesamtbevölkerung Spaniens zwischen 20 und 79 Jahren, lag die COVID-Inzidenz der HIV-Infizierten unter ART bei 30/10000 (Gesamtbevölkerung: 41,7/10.000, nach Exklusion der HCWs: 33/10000), die Hospitalisierungs-Inzidenz bei 17,8/10000, ICU-Aufnahme bei 2,5/10000 und Tod bei 3,7/10000 (Gesamtbevölkerung: 2,1/10000). Für TDF/Emtricitabin lagen die betreffenden Raten bei 16,9 (Inzidenz), 10,5 (Hospitalisierung); keine ICU, kein Todesfall (12.395 HIV-Infizierte unter dieser Kombination: 21 Infektionen, 13 Hospitalisierungen). Etwa doppelt so viele HIV-Infizierte (n = 25.570) erhielten Tenofovir-Alafenamid (TAF) mit Emtricitabin; unter ihnen kam es zu 100 Infektionen, 52 Hospitalisierungen, 7 ICU-Aufnahmen und 10 Todesfällen. Da zu jener Zeit nur Personen mit Symptomen in Spanien getestet wurden, sind die COVID-Inzidenzen gleichzusetzen mit symptomatischer Erkrankung. Es ist nicht bekannt, ob HIV-Infizierte unter TDF seltener asymptomatisch erkrankten.

In der deutschen Studie (HÄRTER et al.) fanden sich unter 33 HIV-Infizierten unter antiviraler Therapie mit COVID-19-Infektion 2 schwere und 6 kritische Krankheitsfälle (insgesamt 3 Todesfälle). 2 der kritischen und einer der schweren Fälle erhielten TDF-/Emtricitabin-haltige Medikamentenkombinationen; einer von ihnen starb (59 Jahre, Hypertonie, COPD, Diabetes mellitus Typ 2). TDF bietet somit keinen sicheren Schutz vor kritischen oder tödlichen Verläufen.

In Südafrika hatten HIV-Infizierte mit COVID-19 ein höheres Sterberisiko (aHR 1,70;  $p < 0,001$ ) als COVID-Infizierte ohne HIV. Dies gilt auch, wenn man sich auf hospitalisierte COVID-Fälle beschränkt (aHR 1,45;  $p = 0,002$ ) (DAVIES MA et al.). Vor allem eine CD4-Zell-Zahl unter 200 war mit erhöhtem Todesrisiko bei HIV-Infizierten verbunden. Vergleicht man allerdings die HIV-infizierten COVID-Erkrankten untereinander und legt ART mit Abacavir, Zidovudin oder Efavirenz als Referenz (1,00) fest, lag die adjustierte Hazard Ratio (aHR) für Tod für HIV-Infizierte unter Tenofovir bei 0,42 (KI: 0,22 – 0,78,  $p = 0,006$ ), für Lopinavir dagegen bei insignifikanten 0,86 (KI: 0,36 – 2,16,  $p = 0,79$ ). Azanavir (aHR 0,36) und Doletugravir (aHR 0,59) zeigten zwar auch eine Tendenz zu protektiven Effekten, die Signifikanz aber weit verfehlten.

Allerdings könnten die günstigen Ergebnisse für Tenofovir auch dadurch beeinflusst sein, dass dieses als Erstlinien-Therapie in Südafrika verordnet wird. Andererseits stellte die Studie auf Verschreibungen und nicht auf tatsächliche Einnahme ab, so dass HIV-Infizierte, die ihre ART vorschriftsgemäß einnahmen, möglicherweise mehr profitierten als es diese Kalkulationen zum Ausdruck bringen.

Die Studie trifft keine Aussagen zur COVID-Inzidenz unter verschiedenen ART-Regimen. 16 % der Bevölkerung sind in der Untersuchungsregion HIV-positiv. Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) für COVID lag bei HIV-Infizierten um 2,39 (KI: 1,39 – 2,86) höher als bei Menschen ohne HIV. Selbst wenn HIV-Infizierte unter Tenofovir im Falle einer COVID-Infektion eine aHR von 0,42 im Vergleich zu anderen HIV-Infizierten in Bezug auf Tod haben, kann bei einer SMR von 2,39 und einer aHR für Tod von 1,75 bei COVID-Infektionen HIV-Infizierter rein rechnerisch *nicht* angenommen werden, dass HIV-Infizierte, die Tenofovir erhalten, eine deutlich niedrigere COVID-Inzidenz als Personen aufweisen, die nicht HIV-infiziert sind.

Mit diesen neuen Ergebnissen ist die Frage wieder offen, ob sich TDF/Emtricitabin doch zur PREP eignet? Zwar kann es COVID-Infektionen nicht sicher verhindern, scheint aber das Risiko schwerer Verläufe wegweisend zu mindern. Allerdings sind wesentlich größere Studien bzw. Metaanalysen erforderlich, um diese Annahmen abzusichern.

Eine spanische Studie untersucht die PEP mit **Mefloquin** bei nahen Kontaktpersonen (Haushalt, berufliche Kontakte, intime Kontakte und Ähnliches). Mefloquin ist wie CQ/HCQ ein Antimalaria-Mittel, das allerdings wegen seines kritischen Nebenwirkungsprofils in Deutschland schon seit einigen Jahren vom Markt genommen wurde. Diese liegen zwar eher im neurologisch-psychiatrischen Bereich zusätzlich zu den von CQ/HCQ bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen, gleichwohl ist es wie CQ/HCQ mit dem Risiko der QTc-Zeit-Verlängerung verbunden und bietet auch in dieser Hinsicht keine Vorteile gegenüber CQ/HCQ. In der kleinen MEFLOVID-19-Studie (nur 200 Teilnehmer) ist es auch nur zum

kurzzeitigen Einsatz in der PEP und nicht zur PREP vorgesehen. Leider fehlt ein vergleichender Studienarm mit HCQ, der gerade im Kontext von Mefloquin sehr naheliegend gewesen wäre.

**Melatonin** wird in Form des Medikaments Circadin (2 mg Melatonin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) in einer spanischen Studie zur PREP bei hochexponierten HCWs ausprobiert (GARCIA et al.). Es gibt umfangreiche theoretisch-basierte Begründungen, warum Melatonin dazu beitragen kann, das Infektions- und Progressionsrisiko auch von COVID-19 zu senken (SHNEIDER et al., TAN und HARDELAND, ZHANG R et al). Ob und in welchem Umfang es im klinischen Versuch erfolgreich sein könnte, bleibt aber abzuwarten. Bei moderater Wirksamkeit würde es sich als Kombinationspartner mit anderen PREP-relevanten Substanzen von begrenzter Wirksamkeit eignen, zumal schlaffördernde Wirkungen in Krisen- und Belastungssituationen ohnehin hilfreich sein können.

Die fünf Studien zur PREP oder PEP mit **TCM** (darunter aber auch eine Studie in Kombination mit Arbidol und eine weitere mit einem „Kräutertee“) sind von ihrem Design und ihren unspezifizierten Angaben zu den Präparaten her aus westlicher Sicht nicht wirklich hilfreich. Nur zwei der fünf Studien sind überhaupt randomisiert. Im Erfolgsfall wären die Ergebnisse ohnehin in der westlichen Medizin nicht so einfach umsetzen. Allerdings ist zu beachten, dass es sich bei der TCM in der Regel um komplexe Kombinationspräparate handelt. Im Erfolgsfall wäre dies zumindest ein Hinweis darauf, im Sinne eines Proof of principle, bei der PREP/PEP verstärkt auf die Kombination mehrerer eher „harmloser“ Stoffe als auf einen einzigen möglicherweise sehr „aggressiven“ oder vom Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil her problematischen Einzelstoff zu setzen.

**Nitazoxanid** ist ein Antiparasiticum, für das in Deutschland keine Zulassung besteht. Es wird in zwei Studien in den USA zur PREP/PEP bei exponierten HCWs und über 65-jährigen Pflegeheimbewohnern ausprobiert. In Ägypten läuft eine Studie mit Levamisol (gegen Fadenwürmer, außerdem immunstimulierend) und Isoprinosin (Immunstimulanz) sowohl in Kombination wie auch jeweils als Monosubstanz zur PREP bei HCWs. In Deutschland wird Levamisol nur in der Veterinärmedizin verwendet, Isoprinosin ist ebenfalls nicht auf dem Markt.

Zwei Studien untersuchen den Effekt von **Stickstoffmonoxid (NO)** zur lokalen Expositionsprophylaxe des Respirationstraktes. In einer Studie inhalieren hoch exponierte HCWs jeweils 15 Minuten vor und nach der Arbeitsschicht 160 ppm NO zur PREP, in einer anderen Studie nutzen exponierte HCWs, Haushaltsangehörige von Infizierten und andere Risikogruppen in einem PREP/PEP-Setting eine neu entwickelte, noch nicht marktgängige NO-freisetzende Lösung (NORS = NO-releasing suspension) zum Gurgeln (morgens), Nasen-Rachen-Spülung (abends) und als Nasenspray (bis 5 x am Tag). Die Rolle von NO im Kontext von SARS-CoV-2 ist detailliert bei MARTEL et al. beschrieben.

Lokalprävention über den Respirationstrakt erfolgt ebenfalls durch **PVP-Jod-Lösung** (10 %, 1:30 verdünnt) als Nasenspray und zum Gurgeln, jeweils vor der Schicht, in der Mitte der Schicht und nach der Schicht bei hochexponierten HCWs. LIANG B et al. konnten *in vitro* die

sehr gute Verträglichkeit und zeit- und dosisabhängige Wirksamkeit einer gelbildenden Zubereitung von PVP-Jod in Konzentrationen unter 1 % gegen SARS-Co-V zeigen.

Die Autoren gehen davon aus, dass PVP-Nasenspray und –spülungen die Viruslast reduziert und dadurch nicht nur die Infektiosität gegenüber anderen Personen schwächt, sondern auch die Ausbreitung des Virus in weiter unten gelegene Atemwege verhindert und dadurch bei frühzeitigem Einsatz auch den Verlauf der Erkrankung mildern kann. Damit reicht das Einsatzspektrum von PVP-Nasenspray oder –spülung von der PREP über die PEP bis in die frühe Therapie hinein.

BIDRA et al. zeigten, dass eine 0,5 %ige PVP-Jod-Lösung (als Mundspül-/Gurgel-Lösung) innerhalb von 15 Sekunden Einwirkdauer SARS-CoV-2 vollständig inaktiviert; 70 % Alkohol benötigte im direkten Vergleich dazu 30 Sekunden. In Australien wurde bereits ein Nasenspray mit 0,5 % PVP-Jod entwickelt (Nasidine) und *in vitro* als verträglich für das Nasenepithel bestätigt (RAMEZANPOUR et al.).

In einer anderen allerdings nicht-randomisierten Studie aus China ohne nähere Angaben nutzen hochexponierte HCWs **Interferon alpha 1b-Spray** zur Lokalprävention.

Vier Studien verfolgen immunstimulierende Ansätze jenseits von BCG-Impfung.

**OM-85** ist ein Bakterienextrakt, das sich als wirksam gegen COPD und wiederholte Infektionen des Respirationstrakts erwiesen hat, die Produktion von Interferon beta fördert und die Aktivierung von Inflammasomen dämpft. Es wird in einer randomisierten Studien an 1000 hochexponierten HCWs in Australien ausprobiert (ACTRN12620000473965), wobei auch dieser Ansatz wieder darauf abzielt, neben COVID-19 auch andere (z.B. respiratorische) Infektionen und damit letztendlich Absentismus zu vermeiden.

**PUL-042** (von Pulmotect) ist ein Immunostimulanz, das inhaliert wird und auf Toll-like-Rezeptoren der Lungenepithelzellen wirkt, woraufhin diese Zellen mit der Bildung und Freisetzung von antimikrobiellen Peptiden und reaktiven Sauerstoffspezies reagieren. In der randomisierten PEP-Studie aus den USA mit Haushaltskontakten, exponierten HCWs (ohne Schutzkleidung oder mit einem Schutz unter N95-Respirator-Niveau) oder anderen Risikopersonen wird PUL-042 an den Tagen 1, 3, 6 und 10 inhaliert. Die Studie soll im Oktober 2010 abgeschlossen sein.

**Lactobacillus coryniformis K8** ist ein Probiotikum, das immunstimulierend wirkt und unter anderem die Häufigkeit influenza-artiger und anderer respiratorischer Erkrankungen bei älteren Menschen senkt und Immunglobulin-Spiegel erhöht. Gleichzeitig erhöht es die Immunantwort nach Influenza-Impfung älterer Menschen (FONOLLA et al.). Das könnte es auch zu einem interessanten Kandidaten zur Einnahme in der Zeit unmittelbar vor und nach einer zukünftig hoffentlich möglichen COVID-19-Impfung machen. *L. coryniformis* wird in einer randomisierten spanischen Studie mit 314 HCWs zur PREP ausprobiert (1 Kapsel pro Tag,  $3 \times 10^9$  CFUs). Die Studie soll im Oktober 2020 abgeschlossen sein (NCT04366180; Hereditum Immunactiv von BioSearch).

Ein immunmodulierender Effekt wird auch **Mycobacterium-w-Suspension** (hitzeaktiviert, autoklaviert) zugesprochen. In einer großen indischen Studie (RCT) mit 4000 Teilnehmern

wird die Suspension in 15 Tagen Abstand insgesamt zweimal intradermal gespritzt (NCT04353518). Die Studie wendet sich an risikoexponierte HCWs wie auch Haushaltkontakte und andere Risikopersonen und bildet damit ein PREP-Setting mit PEP-Komponente ab. Die Studie soll im Mai 2021 abgeschlossen werden.

Ein Problem derartiger immunmodulatorischer bzw. immunstimulierender Ansätze besteht darin, dass sich diese bei älteren Menschen – also den klassischen Risikopatienten – anders auswirken könnten als bei jüngeren Menschen im Berufsleben wie HCWs. Dies müsste bei der Auswertung der Studien Berücksichtigung finden (Subgruppenanalyse z.B. nach Alter). Wie bereits im Zusammenhang mit der BCG-Impfung angedeutet, ist auch unbedingt darauf zu achten, ob eventuelle Krankheitsverläufe unter vorausgehender Immunstimulation durch PREP/PEP möglicherweise ungünstiger verlaufen.

Es erscheint ohnehin unwahrscheinlich, dass derartige immunmodulatorische Ansätze wie z.B. eine Kapsel Laktobazillen pro Tag für sich alleingegenommen eine hochwirksame PREP oder PEP gegen COVID-19 darstellen können, ohne eine spezifische antivirale Wirksamkeit gegen das Virus selbst oder die am Infektionsprozess beteiligten Rezeptoren zu bieten. Gleichwohl könnten solche Verfahren ein Baustein in einem Kombinationskonzept darstellen, in dem mehrere Präparate synergistisch wirken, und auch interessant sein, um den Impferfolg einer zukünftigen COVID-Impfung bei älteren Menschen zu verbessern. Auch dies müsste aber zunächst in RCTs (z.B. auf der Basis von Antikörperspiegeln im Zeitverlauf nach Impfung) geklärt werden.

**Vitamin D** wird in einem iranischen RCT (IRCT20200401046909N2) an 540 Personen zur PREP/PEP an HCWs und Familienangehörigen von Patienten in einem PREP/PEP-Setting über 8 Wochen hinweg mit einer Dosis von 1000 IU/Tag ausprobiert. In zwei weiteren Studien wird es in Kombination mit HCQ und Zink (und in einer der beiden Studien auch noch mit Vitamin C) angewandt; diese beiden Studien sind aber nicht geeignet, einen eventuellen präventiven Effekt von Vitamin D herauszuarbeiten, zumal es in einer der beiden Studien auch (zusammen mit Vitamin C und Zink) der Kontrollgruppe gegeben wird. In zwei Studien zu HCQ erhält die Kontrollgruppe Vitamin D, die Verumgruppe nicht. Die eingangs genannte iranische Studie stellt damit den einzigen RCT dar, der den Effekt von Vitamin D aktiv untersucht.

Auch hier sollten die Erwartungen niedrig angesetzt werden. Aus bisher vorliegenden Studien zur Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegeln im Blut und COVID-19 sowohl auf Individualebene (z.B. UK Biobank) (DARLING et al., MELTZER et al., LAU et al., DE SMET et al., PANAGIOTOU et al.) wie Populationsebene (Ländervergleiche)(DANESHKHAH et al., NOTARI und TORRIERI) ist anzunehmen, dass nur ein echter Vitamin-D-Mangel mit einem erhöhten COVID-Risiko bzw. Risiko für schwere Verläufe einhergeht, während bei Personen ohne Vitamin-D-Mangel eine weitere Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels wohl keine zusätzliche Protektion bietet (vgl. DARLING et al.). Man schätzt, dass bis zu 15 % der COVID-Fälle vermieden werden könnten, wenn Vitamin-D-Mangel beseitigt würde (DANESHKHAH et al.). Vitamin D kann daher im Rahmen der COVID-PREP nur einen kleinen Baustein im Rahmen eines Kombinationskonzeptes darstellen und vor allem jenen helfen, die aufgrund ihres Lebenswandels oder genetischer Polymorphismen einen echten Vitamin-D-Mangel aufweisen. Auch in-vitro-Daten sprechen aber zugunsten von Vitamin D (HEISER et al., MOK et al.). MOK et al. empfehlen aufgrund ihrer Ergebnisse an primären menschlichen

Naseneithel-Zellen die klinische Untersuchung von Vitamin D zur Ring-Prophylaxe bei Kontaktpersonen von Infizierten, obwohl der inhibitorische Effekt bei nur 0,69  $\log_{10}$  lag.

**Azithromycin** wird in einer kleinen österreichischen Studie zur PREP bei Chemotherapie-Patienten angewandt (n = 200), in einer jordanischen Studie zusammen mit HCQ zur PREP bei hochexponierten HCWs (n = 200, Zeitraum 16 Wochen). Die Kombination von HCQ und Azithromycin gilt vor allem wegen der additiven Effekte in Bezug auf die QTc-Zeit als problematisch. Es geht bei diesem Einsatz von Azithromycin weniger um seine Funktion als Antibiotikum; *in-vitro*-Daten sprechen dafür, dass Azithromycin chloroquin-ähnliche Effekte auf die Zellen des Bronchialepithels hat (z.B. Senkung des pH-Wertes in den Endosomen) (POSCHET et al.).

Auf einem chinesischen Server wurde bereits am 26.2. eine retrospektive nicht-randomisierte Vergleichs-Studie veröffentlicht, in der man die Effizienz von **Umifenovir (Arbidol)** aus Russland) und Oseltamivir in der PEP von HCWs und Haushaltsangehörigen von Infizierten untersucht hatte (ZHANG J et. al.). Im Vergleich zu jenen, die Oseltamivir zur PEP eingenommen hatten, hatten HCWs unter Arbidol ein im Punktschätzer um 95 % geringeres Risiko für eine COVID-Infektion, Haushaltsangehörige um 99 % (Odds Ratios: HCWs 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 einer 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.

In der späteren Publikation in Current Medical Science wurden anstelle von Odds Ratios Hazard Ratios berechnet; danach betrug der protektive Effekt 97,5 % für Familienmitglieder (KI: 0,003 – 0,209, p = 0,0006) und für Medizinalpersonen 94,4 % (HR 0,056; KI: 0,005-0,662, p = 0,0221).

Grundlage der Studie waren nur 124 Medizinalpersonen und 66 Personen aus 27 Familien, dennoch wurde statistische Signifikanz erreicht. Zum Krankheitsverlauf der beiden Personen, die sich trotz Arbidol infizierten, wurden keine Aussagen getroffen. Alle Arbidol-Nutzer unter den Haushaltskontakten verwendeten mindestens die übliche therapeutische Dosis (3 x 200 mg pro Tag), zwei Nutzer verwendeten 1 x 400 mg/Tag. Die Einnahmedauer der Haushaltskontakte lag zwischen 4 und 14 Tagen (Durchschnitt: 7,1 Tage).

Eine weitere retrospektive Studie mit HCWs bestätigte den prophylaktischen Nutzen von Arbidol (YANG C et al.). Der Schutzeffekt war zwar niedriger als bei ZHANG et al., dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die HCWs bei YANG et al. Arbidol im prophylaktischen Kontext nur mit einer Dosis von 200 mg/Tag nutzten, und die Anwendung offenbar auch etwas weniger konsequent erfolgt war. Sie hatten Arbidol im Durchschnitt 6,7 Tage während der letzten zwei Wochen vor der Erkrankung eingenommen, und die Studie setzte keine Grenze für eine Mindesteinnahme (*eine* Dosis 200 mg hätte für die Aufnahme in die Studie als „Arbidol-Nutzer“ gereicht). Damit unterscheidet sich die YANG-Studie grundlegend von der

ZHANG-Studie. Dennoch ergab sich ein hoch signifikanter Vorteil zugunsten der Arbidol-Prophylaxe: von den 82 infizierten HCWs hatten 23,2 % prophylaktisch Arbidol genommen, von den 82 Nicht-Infizierten 56,5 % (OR = 0,214, KI: 0,109 – 0,420,  $p < 0,001$ ).

36,8 % der 19 infizierten HCWs nach Arbidol-Prophylaxe, aber 65,1 % der 63 infizierten HCWs ohne Arbidol-Prophylaxe mussten hospitalisiert werden (OR = 0,313, sign.). Nach Alters-Matching verlor dieser Unterschied zwar Signifikanz, blieb aber ein starker Trend ( $p = 0,091$ ). Zu beachten ist, dass in China die meisten COVID-Infizierten hospitalisiert wurden, d.h. dass ein relativ niedriger Erkrankungsgrad hierfür bereits ausreichte. 4 der 63 Infizierten ohne Arbidol-Prophylaxe, aber keiner der 19 Infizierten unter Arbidol-Prophylaxe entwickelte eine schwere Pneumonie. Arbidol verzögerte auch nicht die Virus-Clearance.

Wenn auch weniger beeindruckend als die Daten von ZHANG et al., sind die Ergebnisse von YANG et al. dennoch bemerkenswert vor dem Hintergrund (a) der geringen prophylaktischen Dosis (200 mg/Tag), die sich an Erfahrungen im Rahmen einer Influenza-Epidemie orientierte, und (b) der weiten Einschlusskriterien, die keine Grenze nach unten setzten, wie oft Arbidol in den zwei Wochen vor Erkrankungsbeginn eingenommen worden war. Dosis-Wirkungs-Beziehungen (Dauer der Einnahme, kumulierte Dosis) wurden nicht untersucht.

Der Vergleich der Studien von ZHANG et al. und YANG et al. lehrt, dass auch eine Dosis von 200 mg Arbidol/Tag bereits prophylaktisch gut wirksam ist. Ältere Menschen oder solche mit Vorerkrankungen, die eine Infektion *unbedingt verhindern wollen oder müssen*, sollten jedoch besser zur höheren Dosis greifen, auch wenn diese nach YANG et al. gelegentlich mit milden Durchfällen verbunden ist.

Der Nutzen von Arbidol in der Therapie von COVID-19 ist umstritten; von sechs Studien zeigte eine kleine Studie keinen Effekt (LI Y 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., CHEN W et al., LIU Q et al.) bis hin zu einer Senkung der Mortalität (nach Adjustierung) um 81 % (bzw. um 97 % in Kombination mit Oseltamivir) (LIU Q et al.). *In-vitro*-Daten sprechen dafür, dass Umifenovir hochwirksam gegen SARS-CoV-2 sein müssten, die bisher im therapeutischen Kontext eingesetzten Dosierungen zu niedrig sind, was die zum Teil geringen Erfolge erklären könnte (WANG X et al.).

In China (Hubei) ist eine prospektive offenbar nicht-randomisierte Beobachtungsstudie zur Anwendung von Arbidol (Dosis: nicht spezifiziert) zur PEP bei exponiertem Medizinalpersonal in einem Krankenhaus geplant (1000 Teilnehmer) (ChiCTR20000295920). Link zur Studie: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49069>

Eine vierarmige randomisierte Studie ebenfalls aus China untersucht Arbidol in hoher und niedriger Dosis jeweils gegen HCQ in hoher und niedriger Dosis bei nahen Kontaktpersonen in der PEP-Indikation; allerdings umfasst jeder Arm nur 80 Teilnehmer. Die Studie soll im Februar 2021 beendet sein (ChiCTR2000029803).

Eine nicht-randomisierte Studie untersucht Arbidol in Kombination mit TCM (Jinyebaidu Granula) in der PREP bei 500 HCWs (ChiCTR2000029728). Die Studie soll bereits am 30.5.2020 abgeschlossen werden. Hier wird es vor allem für die westliche Medizin ein Problem sein, den

Effekt von Arbidol von demjenigen der TCM-Kapseln abzugrenzen, auch wenn vom Prinzip her Kombinationstherapien als PREP/PEP vielversprechender sind als Monosubstanzen.

Alle drei Studien zu Arbidol in der PREP/PEP erfolgen in China. Es ist daher fraglich, ob diese Studien angesichts der sehr niedrigen Infiziertenzahlen ab März 2020 überhaupt noch zustandekommen können.

In der EU, Schweiz oder den USA besteht keine Zulassung für Umifenovir. In Russland ist es ein gängiges, verkaufstarkes OTC-Medikament zur Prävention und Behandlung von Influenza und grippalen Infekten.

### **Bisherige Erfolge in der PREP/PEP**

Drei Präparate zur PREP/PEP haben sich somit bereits in Studien von eher niedriger Qualität als erfolgversprechend erwiesen: (1) Umifenovir in einem PEP-Setting von HCWs (Punktschätzer: 95 %) und Haushaltskontakten (Punktschätzer: 99 %) im Vergleich mit Oseltamivir (ZHANG J et al.) bzw. in einem PREP/PEP-Setting von HCWs bei niedrigerer Dosis (200 mg/Tag) mit einer OR von 0,214 in Bezug auf Infektion und 0,313 für Hospitalisierung, sowie (2) Interferon alpha Typ 1b Nasentropfen in HCWs mit geringem Expositionsrisiko und Interferon alpha Typ 1b Nasentropfen in Kombination mit (3) einmal wöchentlicher s.c.-Injektion von Thymosin alpha 1 bei HCWs mit hohem Expositionsrisiko (MENG Z et al.).

Sieht man einmal von dem fraglichen Schicksal der drei Arbidol-PREP/PEP-Studien aus China ab, wird keiner dieser Ansätze weiterhin in registrierten Studien verfolgt. Dies muss als besonders tragisch bewertet werden, da die bereits vorliegenden Studienergebnisse, trotz niedriger Studienqualität, immerhin einen konkreten Anlass geben, diese Ansätze in größeren und höherwertigen Studien (RCTs) weiter zu verfolgen, anstelle sich, wie oben bereits dargelegt, fast vollkommen auf HCQ/CQ zu verlassen und damit das Risiko einzugehen, bei Versagen oder geringer Effizienz von HCQ/CQ in der PREP/PEP nicht auf bereits anerkannte Alternativen zurückgreifen zu können.

Auch der Umstand, dass abgesehen von der „Mitteilung“ von LEE et al. aus einer südkoreanischen Langzeitpflegeeinrichtung noch keine durchgreifenden positiven Ergebnisse aus der Anwendung von HCQ/CQ in der PREP/PEP bei HCWs bekanntgegeben wurden, mahnt zur Zurückhaltung vor großem Optimismus. Die Befürchtung besteht daher dahingehend, dass sich womöglich nur eine graduelle Risikoreduktion darstellen könnte, die zumindest aus individualmedizinischer Sicht den Einsatz von HCQ/CQ in der PREP oder PEP fraglich und strittig machen könnte.

Es würde sich dann umso mehr als notwendig herausstellen, dass ein PREP- oder PEP-Konzept nicht auf einem einzigen Präparat oder einer einzigen Maßnahme beruhen kann, sondern dass eine Kombination mehrerer unabhängiger Maßnahmen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen erforderlich werden könnte, um eine recht hohe Wirksamkeit der PREP oder PEP zu erreichen.

Wenn man also erst einmal Substanzen identifiziert hat, die aufgrund ihrer Sicherheit, ihres Nebenwirkungsprofils und ihrer Kosten PREP- oder PEP-tauglich sind, aber nur moderate Effekte in Hinblick auf Endpunkte wie PCR-Positivität, Seropositivität oder schwere Erkrankung liefern, sollte man diese nicht von vornherein verwerfen, sondern versuchen, in Kombination mit anderen Substanzen mit ebenfalls nur moderater Wirksamkeit durch kombinierte Anwendung einen höheren Effekt zu erzielen, sofern die kombinierte Anwendung verträglich ist. So wie sich immer mehr herausstellt, dass die manifeste COVID-Erkrankung selbst einer Kombinationstherapie bedarf (vgl. z.B. HUNG et al.), könnte Analoges auch für die PREP/PEP gelten. Jedenfalls stellen die aktuellen PREP-/PEP-Konzepte, die sich sehr stark auf eine Monotherapie mit HCQ (oder QC) fokussieren, wegen ihrer Einseitigkeit ein hohes Risiko dar, da Alternativen nicht genügend intensiv untersucht wurden.

## Mögliche weitere Kandidaten für die Chemoprophylaxe

Es gibt zahlreiche potenzielle Kandidaten für eine Monotherapie oder - mehr noch - auch als Kombinationspartner (adjuvant) für eine PREP oder PEP, die bisher überhaupt nicht in registrierten Studien zur PREP/PEP (Stand 13.5.) untersucht werden:

- **alpha-1-Antitrypsin als Inhalation** (PREP?, PEP?)

Alpha-1-Antitrypsin hemmt TMPRSS2 (und damit die Virusaufnahme und anschließende Replikation in der Zelle) und hat außerdem antientzündliche Wirkung (AZOUZ MP et al.). Üblicherweise wird es infundiert, wobei die erste Infusion aus Sicherheitsgründen im Krankenhaus erfolgen soll. Denkbar wäre aber auch eine Inhalation (<https://de.wikipedia.org/wiki/%CE%91-1-Antitrypsin>).

Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gelten als Risikogruppe für schwere Corona-Verläufe. Die Substitution erfolgt bei ihnen wöchentlich. Die Infusionstherapie gilt als gut verträglich.

- **Alpha-Liponsäure** (vgl. ZHONG M et al.) (adjuvant zu anderen Maßnahmen)

- **Baicalin, Baicalein** (PREP?, PEP?, ggf. adjuvant)

Starke Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 *in vitro*. Weit verbreiteter Bestandteil der herbalen TCM (LIU H et al., SU H et al.).

? ● **Bromhexin** (PREP?, PEP?, therapeutisch?)

Der Schleimlöser Bromhexin ist ein potenter TMPRSS2-Hemmer und wird daher sowohl zur Prophylaxe wie zur Therapie von COVID-19 als vielversprechend diskutiert (MAGGIO und CORSINI, DEPFENHART et al., HABTEMARIAM et al.). Bromhexin wird nur in einem einzigen kleinen RCT zusammen mit HCQ zur PREP bei 140 hochexponierten HCWs ausprobiert (NCT04340349), wobei die Kombination HCQ + Bromhexin mit „Bromhexin allein“ verglichen wird. Nach dem Stichtag der vorliegenden Untersuchung wurde ein weiterer RCT zur PREP mit Bromhexin aufgelegt (NCT04405999; 14 Tage zur Peri-/Post-Expositionsprophylaxe bei HCWs), außerdem laufen mehrere Studien zu Bromhexin zur Therapie von COVID-19.

HÖRNICH et al. zeigten dann allerdings an Zellkulturen, dass Bromhexin – obwohl TMPRSS2-Hemmer – einen paradoxen Effekt entfaltet (im Gegensatz zu Camostat), indem es die Zellfusion zwischen infizierten und nicht infizierten Zellen fördert und damit zur Ausbreitung der Infektion beitragen könnte. HÖRNICH et al. empfehlen daher bis auf weiteres Vorsicht hinsichtlich eines therapeutischen oder prophylaktischen Einsatzes von Bromhexin.

● **Carrageen (iota-Carrageen)**

KÖNIGHOFER et al. berichteten im Jahr 2014 in einer placebokontrollierten Vergleichsstudie von einer sehr guten Wirksamkeit von carrageen-haltigem Nasenspray gegen Erkältungskrankheiten, wobei die Wirksamkeit gegen Coronavirus-bedingte Erkältungen besonders hoch war: 3 Tage kürzere Erkrankungsdauer, dreimal seltener Rezidive, schnellere Virusclearance. Manche Unterschiede erreichten Hochsignifikanz.

Die Wirksamkeit von iota-Carrageen auf SARS-CoV-2 wurde dagegen bisher offenbar noch nicht untersucht. Sollte sich dieselbe Wirksamkeit herausstellen wie gegenüber den anderen Coronaviren, wäre dies eine Option der lokalen Prä- und Postexpositionsprophylaxe sowie frühen Therapie im Sinne des Konzeptes, einen Abstieg der Infektion in tiefer liegende Teile des Respirationstraktes zu verhindern, wie es LIANG et al. für PVP-Jod vorschlagen.

Carrageen könnte aufgrund seiner guten Schleimhautadhärenz und des damit verbundenen Depoteffektes sowie der gelartigen Schutzschichtbildung dem kürzer wirksamen PVP-Jod sogar überlegen sein. Ein Einsatz wäre als Nasenspray und Nasen-Rachen-Spülung und -Spray denkbar, sowohl in einem chemoprophylaktischen Kontext vor und/oder nach potenzieller Exposition („Periexpositionsprophylaxe“) wie auch in einem frühtherapeutischen Kontext zur Senkung der Viruslast im Nasen-Rachen-Raum und zur Verringerung des Risikos eines „Abstiegs“ der Infektion Richtung Lunge. Zunächst müsste die Wirksamkeit von iota-Carrageen auf SARS-CoV-2 *in vitro* untersucht werden; parallel dazu könnte man aber die Auswirkungen der Nasensprays und -spülungen auf die Entwicklung der nasopharyngealen Viruslast mittels quantitativer PCR (Bestimmung der Viruslast) auch direkt an COVID-Infizierten untersuchen.

Die gute Verträglichkeit von iota- und kappa-Carrageen für das Nasenepithel (als Spüllösung mit physiologischem Salzgehalt) wurde bereits *in vitro* gezeigt; Carrageen beeinträchtigte nicht die physiologische Barrierefunktion des Epithels, und kappa-Carrageen reduzierte

zusätzlich sogar die Sekretion von Interleukin-6 (RAMEZANPOUR et al. 2017). Es gibt bereits carrageen-haltige Nasensprays, die sowohl iota- wie kappa-Carrageen enthalten, was insoweit eine sinnvolle Kombination darstellt.

In Argentinien wurde am 11.6. eine kleine observationale Kohortenstudie (70 Teilnehmer) zur lokalen Anwendung von iota-Carrageen in der Nase und Ivermectin (als Ivercass 0,6 %) im Mund zwecks Prävention registriert (IVERCAR; NCT04425850).

- **Chlordioxid** (hergestellt aus angesäuertem Natriumchlorit) (vgl. KARNIK-HENRY)

KARNIK-HENRY stellt ein Protokoll zur PREP für hochexponierte HCWs vor, basierend auf zwei in den USA erhältlichen Präparaten (SNOOT! als Nasenspray und DioxiRinse als Rachenspülung). Anwendung bis zu viermal pro Tag/Arbeitsschicht; auch direkt nach einem potenziellen Expositionsrisiko (aber 4 x pro Tag nicht überschreiten). Ein genaues Protokoll wurde von KARNIK-HENRY publiziert. Er sieht dies als Alternative zu PVP-Jod oder der technisch anspruchsvollen NO-Inhalation.

- **COX-2-Hemmer in der PEP?** (z.B. Celecoxib) (adjuvant zu anderen Maßnahmen)

Exzessive Prostaglandin-E2-Akkumulation (vermittelt durch COX-2-Überexpression) könnte bei der COVID-19-Pathologie eine Schlüsselrolle spielen; HONG W et al. berichteten über erste gute Erfahrungen mit COX-2-Hemmern bei COVID-Patienten. In der südkoreanischen Studie zur Medikation von COVID-Testkandidaten (s. HUH K et al.) erwies sich die Verschreibung von COX-2-Hemmern im zeitlichen Vorfeld der Abstrichuntersuchung aber nur als schwach und insignifikant protektiv (adjustierte OR 0,84; KI: 0,66 – 1,06). Allerdings stellt diese Studie nur auf die COVID-Diagnose an sich (positives vs. negatives Testergebnis) ab, nicht auf die Schwere der Erkrankung.

- **Curcumin + Piperin** (Piperin zwecks Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Curcumin) (s. SHETTY et al., ZAHEDIPOUR et al.) sowie in Kombination mit **Zink** (s. ROY et al.) zur Prophylaxe und Therapie. Curcumin hemmt Cytokin-Freisetzung z.B. von IL-1beta, IL-6, IL-10, TNF-alpha u.a. und dämpft damit auch die gefürchteten Zytokinstürme. GUPTA et al. empfehlen eine Tagesdosis von 6 bis 7 mg, jedenfalls im therapeutischen Kontext. Sie weisen aber auch darauf hin, dass noch keine klinische Daten zu COVID-19 existieren und empfehlen randomisierte Studien; gute Erfahrungen bei Influenza A.

- **Dipyramidol** (als Alternative für Personen, die bisher ASS zur Hemmung der Thrombozytenaggregation einsetzen; adjuvant)

In einer in-vitro-Studie zur Hemmung der viralen Protease Mpro zeigte Dipyramidol ab einem bestimmten Schwellenwert (1 Mikromol Dipyramidol vs. 10 Mikromol Chloroquin) eine erheblich stärkere Hemmwirkung als Chloroquin. Eine erste Runde eines Clinical Trials (ChiCTR2000030055) im therapeutischen Setting umfasste 31 Patienten „*and it demonstrated markedly improved clinical outcomes*“ (LI Z et al.). Da Dipyramidol nicht nur als Antikoagulans wirkt (was im späteren Verlauf einer COVID-Krankheit hilfreich sein kann), sondern auch die virale Protease Mpro hemmt, stellt sich die Frage, ob Personen, die eine Antikoagulation benötigen und dafür bisher ASS nahmen, im Sinne eines PREP/PEP-Konzeptes auf Dipyramidol umgestellt werden sollten. Es ist wahrscheinlich, dass Personen, die ASS zur Hemmung der Thrombozytenaggregation einnehmen, in der Mehrzahl der Fälle wegen Alter und Komorbidität auch Risikopersonen für COVID-19 darstellen. Allerdings könnte auch ASS selbst eine präventive Wirkung haben (vgl. HUH et al. mit signifikanten Unterschieden bei allerdings kleinen Fallzahlen: adjustierte OR: 0,29; KI: 0,14 – 0,58;  $p < 0,001$ ; nur 8 Infizierte und 535 Kontrollen hatten ASS verschrieben erhalten). Allerdings geht aus den Daten von HUH et al. auch nicht hervor, ob es hier um niedrig dosiertes ASS im Sinne der Thrombozytenaggregationshemmung ging, oder um hochdosiertes ASS zur eher kurzfristigen Therapie akuter Erkrankungen.

- **Essigsäure-Inhalation** (zur PEP und frühen Therapie). PIANTA L et al. verglichen die Wirksamkeit von häuslichen Essig-Inhalationen (2 x täglich 10 Minuten; 35 ml Haushaltsessig in kochendes Wasser ergibt ca. 0,34 % Essigsäure) mit Lopinavir/Ritonavir bei Patienten mit milder symptomatischer COVID-Krankheit, die nicht hospitalisiert waren.

Essig-Inhalationen gelten als altes italienisches Hausmittel bei Erkältungskrankheiten. Ziel ist eine antiseptische Wirkung im Respirationstrakt. Auch wenn die Fallzahlen (15 Patienten mit Essig-Inhalationen; 14 Patienten unter Lopinavir/Ritonavir; beide Gruppen erhielten HCQ) zu statistischen Auswertungen nicht ausreichen, zeigte die Essig-Gruppe Vorteile: schnellerer Verlust der Symptome, höhere Virusclearance am Tag 15, alle Patienten verbesserten sich (Kontrollgruppe: 13/14), keine Hospitalisierung (Kontrollgruppe: 1/14 hospitalisiert). Zählt man alle Symptome zusammen, waren in der Essig-Gruppe am Tag 15 noch 17 % von eingangs 47 Symptomen (über alle Patienten addiert) vorhanden, in der Lopinavir-Gruppe dagegen noch 38 % von eingangs 50 Symptomen.

Der antiseptische Ansatz dieser unkomplizierten, allerdings etwas zeitaufwändigen Methode würde auch in einem PEP-Setting Sinn machen, um eventuell aufgenommene SARS-CoV-2-Viren direkt zu inaktivieren oder die Viruslast einer sehr frühen Infektion schon sehr frühzeitig zu senken und auch um die Ausbreitung der Infektion im Respirationstrakt („Abstieg nach unten“) im Sinne des Konzeptes von LIANG B et al. zu behindern.

- **Favipiravir** (zur PEP).

Da sich Favipiravir bereits in der Therapie von COVID-Erkrankten bewährt hat (vgl. CHEN C et al.), ist es auch zur PEP diskutabel.

- **Griffithsin** (PREP?, PEP?, ggf. adjuvant)

Rotalgenextrakt mit starker Wirksamkeit *in vitro* jedenfalls gegenüber MERS (MILLET J et al.).

- **Grippe-Impfung?** (vgl. ZANETTINI et al.)

Vergleiche zwischen Grippe-Impfquoten und Mortalitätsdaten auf Ebene der einzelnen Bundesstaaten der USA sprechen für einen erheblichen protektiven Effekt der Grippe-Impfung älterer Menschen in Bezug auf COVID-Mortalität (Abnahme der COVID-Mortalität um 28 %, wenn die Impfquote um 10 % steigt). Die Ergebnisse müssen aber auf der Basis individueller Daten überprüft und verifiziert werden.

Ein ähnlicher Effekt fand sich in Italien, wo eine negative Korrelation zwischen der regionalen (aktuellen) Grippeimpfquote der über 65-Jährigen und der COVID-Mortalität beobachtet wurde. Allerdings kamen in Italien erstmals drei verschiedene Impfstoffe zum Einsatz. Von einem abgeschwächten Lebendimpfstoff sind stärkere Auswirkungen auf die erworbene lokale Immunantwort zu erwarten als von einem Totimpfstoff. Die Impfeffekte könnten allerdings auch auf sozialem Confounding beruhen: höherer Sozialstatus dürfte mit höheren Impfraten, aber auch einer besseren Gesundheit (und damit weniger COVID-relevanten Komorbiditäten) verbunden sein (MARIN-HERNANDEZ et al.).

Aus Brasilien wurde auf der Basis von 92.664 diagnostisch gesicherten COVID-19-Fällen berichtet, dass die Impfung mit dem inaktivierten trivalentem Grippeimpfstoff der aktuellen Saison das Risiko bei geimpften COVID-Infizierten das Risiko des Bedarfs von Intensivstations-Betreuung um 8 % (KI: 0,86 – 0,99), von mechanischer Beatmung um 18 % (KI: 0,74 - 0,88) und das Sterberisiko um 17 % senkte (KI: 0,75 – 0,89 %) (FINK et al.)

- **Heparin (unfraktioniertes Heparin) oder Enoxaparin** als Nasenspray oder zur Inhalation

In Untersuchungen mit einem Pseudovirus, das ebenso Zellen infizieren und mit Heparin agieren kann wie SARS-CoV-2 ließ sich zeigen, dass Heparin und Enoxaparin den Eintritt von SARS-CoV-2 in Zellen effektiv hemmen.

Die systemische Anwendung von Heparin oder Enoxaparin hat allerdings erhebliche Nebenwirkungen (Blutungsrisiko) und interferiert mit anderen Behandlungen mit Antikoagulantien. Allerdings besteht noch die Option der nicht-systemischen Applikation zur antiviralen Therapie oder Prophylaxe. Selbst sehr hohe Dosen von inhaliertem unfraktioniertem Heparin oder Enoxaparin werden kaum resorbiert. Die intranasale oder inhalative Applikation dürfte daher Nebenwirkungen sowie Interaktionen mit Antikoagulantien vermeiden. Da die Nasenschleimhaut wahrscheinlich die wichtigste Eintrittspforte für SARS-CoV-2 darstellt, könnte selbst angewandtes Nasenspray mit unfraktioniertem Heparin eine einfache, sichere und effektive Maßnahme zur Prävention darstellen. Die einmalige Applikation eines solchen Nasensprays (sowohl unfraktioniertes Heparin wie Enoxaparin) erwies sich im Rattenmodell als nontoxisch und führte nur zu geringer Resorption. Studien zur Langzeitanwendung von intranasalem unfraktioniertem Heparin, Enoxaparin und anderen sulfatierten Polysacchariden laufen zurzeit (TANDON R et al.).

- **Hesperidin** (ein altbekanntes herbales Präparat aus der Schale von Zitrusfrüchten) (s. HAGGAG et al.).

Antivirale Aktivität gegen Influenza-Viren ist belegt; außerdem erhöht Hesperidin die Wirtsimmunität gegenüber der Virusreplikation. Hesperidin hemmt die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IFN-gamma und IL-2. HAGGAG et al. sehen daher eine Chance als adjuvantes Therapeuticum, um die schweren Entzündungsreaktionen gegen COVID-19 zu kontrollieren.

Außerdem wirkt die Kombination Hesperidin/Diosmin (wie Daflon 500 mg) in Kombination mit Heparin (LMWH) synergistisch und schützt stärker vor thromboembolischen Komplikationen als LMWH allein. „*To sum it up, hesperidin interferes with viral entry through ACE2 receptors, improves the host cellular immunity, minimizes the release of inflammatory mediators and its mixture protects against venous thromboembolism.*“ (HAGGAG et al.). HAGGAG et al. planen eine klinische Studie zu Hesperidin.

- **Hyperglykämie-Management** (auch bei Nicht-Diabetikern) in der PEP (adjuvant)

Essentiell für alle Diabetiker, aber auch für Nichtdiabetiker, die unter gelegentlichen Hyperglykämien (z.B. unter Stress) neigen. Vgl. auch LI X et al., erhöhtes Todesrisiko bei COVID-Infektionen bei Personen mit Hyperglykämie.

Hyperglykämien (wie sie z.B. unter Stress auch bei Nicht-Diabetikern auftreten können) führen zu einer verstärkten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine sowie zu einer Glykosylierung von ACE2-Rezeptoren, die den Eintritt des Virus in die Zellen erleichtert. Diese Glykosylierung ist reversibel – sinkt der Blutzuckerspiegel wieder, bildet sie sich wieder zurück (CERIELLO A). Bei COVID-Patienten muss der Blutzuckerspiegel daher schnellstens normalisiert werden. Die Vermeidung von Hyperglykämien könnte aber auch während des Infektionsgeschehens bzw. in einer sehr frühen Phase der Infektion hilfreich sein, um die Glykosylierung der ACE2-Rezeptoren zu unterbinden. Ein Management des Blutzuckerspiegels sowohl in der Phase der PEP wie erst recht nach manifester Infektion könnte daher große Bedeutung haben. Dies gilt insbesondere für Diabetiker, theoretisch aber auch für Nicht-Diabetiker oder Personen mit metabolischem Syndrom, die zu gelegentlichen Entgleisungen des Blutzuckerspiegels neigen. Voraussetzung ist allerdings ein geeignetes Messinstrumentarium.

(Für die Rolle von Diabetes/Hyperglykämie bei COVID-19 s. auch DENG M et al.)

- **indische herbale Medizin** (s. VELLINGIRI B et al., DIVYA M et al.) (PREP?, PEP?, ggf. adjuvant)

- **Interferon lambda** (vgl. ANDREAKOS und TSIODRAS) könnte mit einer einzigen Dosis Viruspräsenz und Hyperinflammation reduzieren und dadurch die Entstehung der Pneumonie und ARDS verhindern.

- **Ivermectin** (Krätzemittel) (PEP?, evtl. adjuvant)

(vgl. CALY L et al., BRAY M et al.; zur Chemoprophylaxe: PATRI und FABBROCINI). Starke Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 *in vitro* (CALY L et al.). Es werden weitere Wirkmechanismen neben der direkten antiviralen Aktivität diskutiert, ebenso die Anwendung in der Kombination mit anderen Präparaten oder eine lokale Applikation als Aerosol, um möglicherweise unzureichende Dosierungen bei oraler Aufnahme zu umgehen (BRAY et al.). Für den Einsatz im therapeutischen Kontext laufen bereits drei Studien im Iran und in Ägypten.

- **Lactoferrin** (PREP?, PEP?, adjuvant)

*In vitro* erwies sich Lactoferrin als potenzieller Kandidat mit breitspektrum-antimikrobieller Aktivität (CARVALHO et al.)

- **Nafamostat** (PEP) (YAMAMOTO et al., KO M et al.)

Nafamostat, ein in Japan zugelassener Protease-Inhibitor, erwies sich *in vitro* in Versuchen direkt an Lungenzellen (statt der üblichen Vero-Zellen) als das Präparat mit der stärksten antiviralen Effektivität von 24 ausgetesteten Präparaten (KO M et al.). Es wirkte dabei sogar 600 mal stärker als Remdesivir, d.h. um denselben Hemmeffekt zu erreichen, müsste man Remdesivir 600-fach höher dosieren. Außerdem wirkte Nafamostat *in vitro* 15 mal stärker als das direkte Vergleichspräparat Camostat, das ebenfalls als Protease-Inhibitor in Japan eingesetzt wird (HOFFMANN et al.).

- **Naproxen** (PEP?)

Nach *in-vitro*-Daten hemmt Naproxen die Virusreplikation und schützt Zellen des Bronchialepithels vor virusbedingten Schäden (TERRIER O et al.)

- **Niclosamid** (PREP?, PEP, adjuvant) (vgl. GASSEN NC et al.)

- **Nicotin** (PREP?, PEP?; adjuvant)

In großen Studien sowohl aus China wie USA hat sich konsistent bestätigt, dass Raucher seltener hospitalisiert werden; gemessen am Anteil der Raucher an der Bevölkerung könnte die Risikoreduktion mehr als 50 % betragen. NORDEN et al. nennen fünf verschiedene Mechanismen, über die Rauchen protektiv wirken könnte, von denen mindestens zwei mit Nikotin in Zusammenhang stehen:

-- Einfluss auf die ACE2-Expression, dadurch Beeinflussung des Infektionsrisiko oder der Progression der Erkrankung zu einer schweren Lungenerkrankung

- antiinflammatorische Wirksamkeit von Nicotin, die ebenfalls Einfluss auf die ACE2-Expression nimmt
- NO aus Zigarettenrauch hat nach *in-vitro*-Daten antivirale Effekte
- Einflüsse des Rauchens auf das Immunsystem im Sinne von Hoch- und Herunterregulierungen bestimmter immunologischer Mechanismen
- Raucher sind heißen Dämpfen ausgesetzt, die die Immunitätslage im Respirationstrakt durch verschiedene hitze-bedingte Mechanismen (z.B. Hitzeschockproteine) verbessern könnten, so wie Dampf- oder Saunabäder günstige Effekte bei viralen Atemwegserkrankungen zeigen.

Der protektive Effekt vor schweren COVID-Erkrankungen wird verständlich, wenn man schwere COVID-Erkrankungen als Dysregulation des cholinergen anti-inflammatorischen Systems versteht. Nicotin ist ein Antagonist von Cholin und damit ein wichtiger Hemmer proinflammatorischer Zytokine wie TNF, IL-1, IL-6 (nicht aber IL-10), und in Tiermodellen schützte Nicotin vor ARDS, indem es die Leukozyteninfiltration und pro-inflammatorische Substanzen in Bronchialflüssigkeiten verringerte.

Nicotin wird daher als potenzielle Therapie gegen COVID-19 gesehen, z.B. als Nikotin-Pflaster für Nichtraucher. Es sollte auch untersucht werden, ob Raucher, die im Rahmen der Krankenhausaufnahme das Rauchen aufgeben, von einer Nikotin-Substitution profitieren (damit sie weiterhin von den anti-inflammatorischen Effekten des Nikotins profitieren können). In Frankreich wird die Nikotinersatztherapie offiziell für alle Raucher empfohlen, die wegen irgendeiner Krankheit hospitalisiert werden (vgl. Editorial von FARSALINOS K.)

- **orale Polio Vakzine** (s. CHUMAKOV et al.); orale Polio-Vakzine dürfte ähnliche Effekte wie BCG haben, über vermutlich interferon-vermittelte Mechanismen die unspezifische, angeborene Abwehr gegen Viren zu stimulieren, ist aber vergleichsweise viel sicherer, einfacher zu applizieren, schnell in großen Mengen herstellbar, und kann bei nachlassender Abwehrlage wiederholt werden, weil drei verschiedene monovalente Vakzine (gegen unterschiedliche Poliovirus-Typen) zur Verfügung stehen (wobei die Impfung gegen Typ 2 am kritischsten zu sehen ist und am ehesten vermieden werden sollte). Mechanistisch gesehen konkurriert es somit mit der BCG-Impfung, bietet aber in der praktischen Umsetzung viele Vorteile (für Details, s. CHUMAKOV et al.).

Allerdings wird eine solche Strategie sehr kritisch gesehen, weil sie zwangsläufig damit verbunden wäre, dass wieder Polio-Viren in die Öffentlichkeit und Umwelt freigesetzt würden. Zwar handelt es sich um abgeschwächte, nicht-pathogene Viren, aber theoretisch könnten sie durch Mutationen wieder gefährlicher werden. Eine OPV-Impfstrategie gegen COVID-19 würde der Strategie der WHO entgegenstehen, weltweit OPV-Impfungen durch IPV-Impfungen zu ersetzen. Da ein OPV-Geimpfter vorübergehend zum Ausscheider der abgeschwächten Polio-Viren wird, stellt die Entscheidung für eine OPV-Impfung daher nicht nur eine individualmedizinische Fragestellung dar, sondern eine *gesellschaftliche*. Im Vergleich zu anderen Impfungen macht dies die OPV-Impfung besonders problematisch. Eventuell könnte die Masern-Impfung als Alternative in Erwägung gezogen werden (vgl. American Society for Microbiology; NETEA et al.).

- diverse **pflanzliche Stoffe** als mögliche Kandidaten für eine Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 und damit auch als (adjuvante) Kandidaten für PREP/PEP:

Resveratrol, Luteolin, Myricetin, Apigenin, Quercetin, Kaempferol, Baicalin (s.o.), Wogonosid (MCKEE et al.).

COLUNGA BIANCATELLI et al. empfahlen Quercetin in Kombination mit Vitamin C mit konkreten Dosisvorschlägen (Prophylaxe und milde COVID-Erkrankung: 250 – 500 mg Quercetin BID, Vitamin C 500 mg BID). Da aber Quercetin die T-Helferzellen stimuliert, das pro-inflammatorische Interferon gamma auszuschütten, stellt sich die Frage, ob Quercetin im therapeutischen Kontext wirklich geeignet ist, auch wenn es antiviral wirkt.

- **PUFAS (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)** (adjuvant zu anderen Maßnahmen)

Cholesterin erhöht den endozytotischen Eintritt von SARS-CoV-2 und trägt dazu bei, ACE2 zu jenen Orten zu bewegen, an denen SARS-CoV-2 in die Zellen eindringt. Cholesterin erhöht außerdem die Bindung von SARS-CoV-2 an die Zelloberfläche. Insgesamt gibt es drei verschiedene Mechanismen, über die Cholesterin das Infektionsgeschehen fördert.

Geringerer Cholesterin-Gehalt in Zellen hat den gegenteiligen Effekt. Hoher Cholesterin-Spiegel führt dagegen dazu, dass die Zelloberfläche für das Virus empfänglicher wird. Dabei kommt es aber auf die Cholesterin-Konzentration im Gewebe, nicht im Blut an (!). Wenn der Cholesterin-Spiegel im Blut COVID-Infizierter schnell sinkt, kann das ein Anzeichen dafür sein, dass die Cholesterinkonzentration im Gewebe stark zunimmt und damit Infektionsanfälligkeit bzw. Infektiosität von SARS-CoV-2 eskalieren (WANG H et al.). WANG et al. sehen daher eine Chance, dass eine gute Versorgung mit PUFAs einen protektiven bzw. lindernden Effekt haben könnte. Tatsächlich zeigte sich bei COVID-infizierten Bewohnern von Pflegeheimen, dass die Einnahme von Statinen mit signifikant häufigerer Symptombefreiheit unter COVID-Infektion verbunden ist, und das Risiko für Langzeit-Hospitalisierung oder Tod um (allerdings insignifikante) 25 % geringer ausfiel (DE SPIEGELLER et al.). Auch Daten von MEHRA et al. sprechen für einen risikosenkenden Effekt von Statinen in Bezug auf den Endpunkt der in-hospital-Mortalität.

- **Remdesivir als Pulver (nebulisiert zur Inhalation)** (PEP, frühe Therapie). SUN D geht davon aus, dass die Remdesivir-Konzentrationen in der Lunge, die durch i.v.-Gabe von 100 – 200 mg/Tag erzielt werden können, für eine effektive antivirale Wirksamkeit nicht ausreichen. Daher wird zusätzlich empfohlen, lyophilisiertes Remdesivir-Pulver zu nebulisieren und über einen längeren Zeitraum (ca. 30 min) zu inhalieren.

Solch ein Ansatz könnte auch für die PEP infrage kommen, zumal die Inhalationen laut SUN sofort nach der Diagnose begonnen werden sollten. Die PEP stellt den frühestmöglichen Einsatz sicher. Problematisch ist allerdings die begrenzte Haltbarkeit von lyophilisiertem Pulver in wässriger Lösung (1 bis 2 Stunden). Für einen unkomplizierten Einsatz zuhause weist SUN darauf hin, dass Remdesivir als Trockenpulver verfügbar gemacht werden sollte, was allerdings noch einen hohen Entwicklungsaufwand erfordert.

- **Silibinin/Silymarin** (PREP?, PEP?, adjuvant)

Mehrere Phytochemikalien erwiesen sich in einer *in-silico*-Studie als geeignet, an das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein 6vsb und die Protease Mpro 6lu7 zu binden; davon schieden jedoch zwei Stoffe aus Toxizitätsgründen aus. Besonders erfolgversprechend erwies sich Silibinin dank Multi-Target-Aktivität gegen SARS-CoV-2.

Praktische Konsequenzen: Patienten, die aus welchen Gründen auch immer bereits bei COVID-Diagnose oder Krankenhauseinweisung Silibinin/Silymarin nehmen, sollten dieses weiter nehmen und nicht absetzen. Silymarin könnte aufgrund seiner leberprotektiven Wirksamkeit auch gegeben werden, um die mit manchen COVID-Medikationen verbundenen Leberschäden/Transaminasenerhöhungen, die unter Umständen zum Therapieabbruch führen können, zu vermeiden.

- **Spermidin** (PREP?, PEP?, adjuvant?); vgl. GASSEN NC et al.

Erfolgversprechende *in-vitro*-Daten (GASSEN et al.), Problem ist allerdings die schlechte Bioverfügbarkeit; oral eingenommenes Spermidin wird vor der systemischen Verfügbarkeit bereits extensiv metabolisiert. Selbst bei hochdosierter Anwendung erreicht die Plasmakonzentration nur 10 bis 20 Mikromol und bleibt damit weit unter den von GASSEN et al. als wirksam angetroffenen Konzentrationen. Der tägliche Verzehr spermidin-reicher Lebensmittel über zwei Monate hatte bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf die Spermidin-Konzentration im Blut (SMOLLICH H).

- definierte herbale **TCM-Präparate** zur standardisierten Anwendung ohne Vorkenntnisse der TCM und ohne komplexe Indikationsstellungen (PREP, PEP, ggf. adjuvant)

- **Trehalose-Augentropfen** zur lokalen Prophylaxe am Auge (SHETTY et al.). Bindehäute und Hornhaut gelten aufgrund von ACE2-Rezeptoren als empfänglich für SARS-CoV-2. Eine lokale Infektion im Augenbereich könnte sich über den Tränennasengang ins Respirationssystem ausbreiten. In Tränen wurde SARS-CoV-2 bereits nachgewiesen (wenn auch nicht konsistent).

- **Vitamin C, aber (sehr?) hoch dosiert** (PREP?, PEP?, adjuvant) (vgl. CARR AC, BALADIA E et al.)

- **Vitamin D, Magnesium, Vitamin B12**

Nachdem TAN CW et al. in einer kleinen observationalen Kohortenstudie beobachteten, dass die Kombination aus 1000 IU Vitamin D3, 150 mg Magnesium und 0,5 mg Vitamin B 12/Tag (über median 5 Tage hinweg) bei Patienten über 50 Jahren, die noch keinen Sauerstoff benötigten, das Risiko für eine Sauerstofftherapie und/oder ICU-Aufnahme im weiteren Verlauf signifikant senkte (univariat: OR 0,13, KI: 0,03 – 0,59; multivariat: OR 0,15; KI: 0,03 – 0,93), stellt sich die Frage, ob diese simple Kombination von Vitalstoffen nicht auch für die PEP und die frühe Therapie infizierter bzw. symptomatischer Personen (Outpatienten) nutzbringend ist? Trotz der statistischen Signifikanz müssten die Ergebnisse wegen der geringen Teilnehmerzahl (n = 43, 17 unter Vitamin D/Mg/Vitamin B 12, 26 Kontrollen) allerdings dringend in einer größeren Studie überprüft werden.

Am 18.5.2020 berichteten YATES et al. über die Konzeption einer „DOXYPRO-Studie“ in Form eines placebokontrollierten RCT mit insgesamt 3692 Teilnehmern (exponierte HCWs, USA) mit 20 mg **Doxycyclin** 2 x pro Tag zur PREP über 50 Tage hinweg (und Nachuntersuchung 30 Tage nach letzter Einnahme) (übliche Dosis bei bakteriellen Infektionen: 100 mg 2 x am Tag).

Neben der antibakteriellen Wirksamkeit hat Doxycyclin auch antivirale und antientzündliche Eigenschaften, z.B. gegen RSV-Virus, Dengue und Chikungunya. Doxycyclin hemmt Metalloproteinasen, die eine Rolle beim Eintritt des Virus in die Zellen sowie beim ARDS spielen, es hemmt Papain-like Proteinasen, die bei der Virusreplikation eine Rolle spielen, und die 3CL-like main Protease, die im Lebenszyklus des Virus eine große Rolle hat. Außerdem wirkt es als Ionophor, um Zink in die Zellen zu bringen (hohe Zinkkonzentrationen in Zellen hemmen die Virusreplikation); hinzu treten antiinflammatorische Effekte.

Im therapeutischen Kontext gibt es bereits einen positiven Erfahrungsbericht über Doxycyclin (mit üblicher Dosis) in Kombination mit HCQ bei moderat bis schwer erkrankten Bewohnern von Langzeitpflegeeinrichtungen (AHMAD I et al.).

Das Studienprotokoll wird als Beispiel, Modell und Schablone vorgestellt, das auch für andere PREP-Studien adaptiert werden kann und dadurch die Studienplanung erleichtert. Ob und wann dieser RCT aber tatsächlich stattfindet, ist nicht klar.

SZOLNOKY schlug die Kombination von Doxycyclin und Vitamin C vor, sowohl zur „antiviralen Prophylaxe“ wie Therapie, allerdings ohne konkrete Dosisempfehlungen zu geben.

Basierend auf in-vitro-Daten zur Eradikation von Krebsstammzellen durch diese Kombination (via Blockierung mitochondrialer Proteintranslation sowie der ATP-Bildung durch Glykolyse) erwartet SZOLNOKY, dass viral geschädigte Zellen dadurch schneller beseitigt werden; durch Hemmung der Glykolyse in proinflammatorischen Immunzellen würde gleichzeitig die Immunantwort gedämpft. Man geht davon aus, dass SARS-CoV-2 bevorzugt gealterte Lungenzellen befällt und zur Replikation nutzt. Senolytische Medikamente wie Doxycyclin könnten auch die postinflammatorische Fibrosierung von Lungengewebe verhindern.

Doxycyclin blockiert Mitochondrien schon in sehr niedrigen Dosen und entfaltet auch seine antiinflammatorische Wirkung bei niedrigen Dosen (20 bis 40 mg). Darum wird es niedrigdosig zur Behandlung der Rosacea eingesetzt, wobei es nicht um seine antibiotische, sondern antiinflammatorische Wirkung geht. In Deutschland wird es zur systemischen

Behandlung der Rosacea mit einer Dosierung von 40 mg/Tag eingesetzt, wobei eine spezielle Galenik dafür sorgt, dass 30 mg sofort und 10 mg verzögert freigesetzt werden.

Angesichts der Vielzahl von potenziellen Kandidaten und des großen Aufwands von klinischen Studien wäre es ratsam, die Wirksamkeit im Sinne des PREP- oder PEP-Konzeptes zunächst im Tierversuch, z.B. an Rhesus-Makaken, zu testen. So wäre binnen kurzer Zeit eine Einschätzung möglich, ob ein Präparat oder eine Präparate-Kombination erfolgversprechend genug ist, um einen klinischen Test im chemoprophylaktischen Kontext zu erwägen.

Inzwischen ist sogar bekannt, dass Rhesus-Makaken die altersabhängigen Effekte von COVID-19-Infektionen beim Menschen nachzeichnen; ältere Affen erkranken schwerer und zeigen vor allem gravierendere Lungenveränderungen (YU et al.). Dieser Aspekt muss bei der Auswahl der Versuchstiere Berücksichtigung finden, wobei zu beachten ist, dass sich die PREP/PEP eher an ältere Menschen wendet bzw. – auch bei Einsatz im beruflichen Kontext wie z.B. HCWs – ältere Menschen einen deutlich höheren Protektionsbedarf haben. Angesichts der hohen Anzahl von potenziellen Kandidaten für die PREP oder PEP unter Berücksichtigung (a) der bereits in laufenden Studien eingesetzten Substanzen und (b) den hier zusätzlich erwähnten Kandidaten, **selbst wenn von diesen nur ein kleiner Teil tatsächlich infrage kommt**, ergibt sich eine unübersehbare Vielfalt an Kombinationsmöglichkeiten. Es wäre sinnvoll, als erfolgversprechend erachtete Kombinationen zunächst im Sinne eines Proof of principle an einigen Versuchstieren auszuprobieren, bevor man damit in die klinische Testung im Sinne der PREP oder PEP geht. Solche Versuche können auch helfen, mit recht geringem Aufwand und in recht geringer Zeit Kombinationen zu optimieren. Es geht im Kontext der PREP/PEP schließlich nicht um die Testung neuer Arzneimittel in Phase I- bis III-Studien, sondern um die Anwendung bereits marktgängiger Arzneimittel, Naturstoffe oder Nahrungsergänzungsmittel in einem neuen oder modifizierten Kontext.

## Schlussfolgerungen

Die registrierten Studien zur PREP/PEP der COVID-19-Infektion sind extrem stark auf Hydroxychloroquin/Chloroquin fokussiert, und zwar sowohl was HCWs betrifft als auch Kontaktpersonen außerhalb des Medizinalbereichs (z.B. Haushaltskontakte, enge berufliche Kontakte mit Infizierten). Ergebnisse dieser Studien liegen noch nicht vor, sind aber in den nächsten Monaten zu erwarten. Auch eine Prognose des Erfolgs oder Misserfolgs des HCQ-/CQ-basierten Ansatzes kann zurzeit nicht einmal ansatzweise gegeben werden. Der Umstand, dass bisher keine „spektakulären“ Zwischenergebnisse Eingang in die Presse und sozialen Medien gefunden haben, warnt zur Skepsis. Die ersten größeren kontrollierten Studien über den therapeutischen Einsatz von HCQ sind extrem enttäuschend (vgl. SINGH et al., CHACKO et al., MAGAGNOLI et al.), und das selbst in Kombination mit Azithromycin

(SINGH et al.). Manche Studien deuten sogar auf eine erhöhte Sterblichkeit unter HCQ (CHACKO et al., MAGAGNOLI et al.).

Die Dosierungen in den verschiedenen HCQ-/CQ-Studien sind sehr unterschiedlich, und daher muss auch mit der Möglichkeit sehr heterogener Ergebnisse gerechnet werden. Selbst im Erfolgsfall ist zu beachten, dass in Deutschland HCQ nur im Kontext einer Krankenhausbehandlung von COVID-19-Patienten angewendet werden darf und Apotheken das Präparat nicht mehr zum ambulanten off-label-Use außerhalb seiner originären Indikationen abgeben dürfen. Selbst wenn die PREP/PEP mit HCQ also tatsächlich funktionieren sollte (was zurzeit völlig offen ist), wäre sie in Deutschland unzugänglich.

Kombinationen von HCQ/CQ mit anderen Substanzen, die bei schwacher oder moderater Wirkung von HCQ/CQ in der PREP/PEP dazu beitragen könnten, synergistisch die Wirksamkeit zu verbessern, werden nur in sehr geringem Umfang ausprobiert, und nur zwei dieser Substanzen (Zink, Tenofovir/Emtricitabin) überhaupt in jeweils einer drei- oder mehrarmigen Studie, die eine Aussage erlaubt, welchen Zusatznutzen das zweite Präparat in der Kombination mit HCQ überhaupt erbringt.

Hinzu kommt, dass für die Anwendung von HCQ wegen der QTc-Zeit-Verlängerung eine EKG-Überwachung gefordert wird; dies oft routinemäßig, in jedem Fall aber bei älteren Menschen oder kardialen Risikopatienten. Wie bereits erwähnt, darf HCQ im Kontext COVID-19 zurzeit in Deutschland auch nur im Krankenhaus angewandt werden. Angenommen, es würde zur PEP freigegeben, ergäbe sich das Problem, dass potenziell (bereits) infektiöse Patienten dann Arztpraxen zwecks EKG aufsuchen müssten, unabhängig davon, ob das EKG dort vor Ort geschrieben würde oder ob ihnen tragbare EKG-Geräte mit Funkübertragung der Daten montiert würden.

Inzwischen zeigten *in-vitro*-Daten, dass die Stereoisomere von CQ und HCQ unterschiedlich stark gegen SARS-CoV-2 wirksam sind; S-HCQ ist um 60 % wirksamer als R-HCQ, bei CQ ist der Unterschied geringer. Bisher wurde racemisches CQ oder HCQ eingesetzt (50 % R-Isomer und 50 % S-Isomer) (LI G et al.). Wenn man HCQ im Zusammenhang mit COVID-19 weiter testet, unabhängig von der konkreten Indikation (PREP, PEP, Therapie), macht es eigentlich nur noch Sinn, die S-Variante zu verwenden, die aber erst einmal in dafür ausreichender Menge auf den Markt gebracht werden müsste. Mit der Erkenntnis über die differenzierte Wirksamkeit ist der Stereoisomere ist somit ein großes (Versorgungs-)Problem entstanden.

Umso kritischer ist es, dass wenige Alternativen zu HCQ/CQ in registrierten klinischen Studien ausprobiert werden, und wenn, dann nur in jeweils ein bis zwei Studien, was erfahrungsgemäß dazu führt, dass diese Studien selbst dann wenig Beachtung und Nachahmer finden, wenn sie vielversprechende Ergebnisse liefern, wie bisher schon die Studie zu Arbidol in der PEP (ZHANG J et al.) und Interferon-Nasentropfen/Thymosin alpha 1 in der PREP bei HCWs (MENG Z et al.).

Insbesondere fehlt es an Alternativen mit geringeren Hürden für die PREP/PEP im Sinne von Verträglichkeit/Sicherheit/Nebenwirkungsprofil und besserer bzw. schnellerer Verfügbarkeit durch Verschreibungsfreiheit (OTC). So ist Mefloquin (ein RCT) als noch kritischer einzustufen als HCQ/CQ und allenfalls dann zur PREP/PEP diskutabel, wenn HCQ/CQ komplett versagt. Lopinavir/Ritonavir ist als HIV-Mittel ebenfalls nur unter großen Hürden zu erhalten und durch häufige Therapieabbrüche wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen

aufgefallen. Viele in den RCTs zur PREP/PEP ausprobierte Mittel (z.B. Levamisol, Isoprinosin, Nitazoxanid) sind in Deutschland überhaupt nicht erhältlich.

Niedrigschwellige Ansätze wie Melatonin oder Arbidol (in der EU nicht verfügbar, in Russland und China aber weit verbreitet und OTC) finden sich jeweils nur in wenigen Studien (Melatonin: 1; Arbidol: 3), und das Schicksal der Arbidol-Studien ist ungewiss, da alle drei Studien in China erfolgen. Interferon zur lokalen Applikation (als Nasenspray oder zur Inhalation), in manchen Ländern ebenfalls OTC erhältlich, wird nur noch in einer einzigen nicht-randomisierten Studie aus China untersucht, nachdem MENG et al. schon publiziert haben.

Manche Studien untersuchen unspezifische Immunstimulation (BCG-Impfung, Mycobacterium-w-Suspension, OM-85, Lactobacillus coryniformis K8), wobei in solchen Studien immer im Blick bleiben muss, ob ein hochstimuliertes Immunsystem im Krankheitsfall zu schwereren Krankheitsverläufen (Hyperinflammation, Zytokinstürme) führen kann.

Studien zur PREP/PEP müssen dringend breiter aufgestellt werden, unter Berücksichtigung von Substanzen mit höherer Verträglichkeit/geringerem Nebenwirkungspotenzial und niedrigerer Anwendungsschwellen (z.B. OTC-Präparate). Vor allem Präparate zur PEP müssen für die Personen, die eine PEP benötigen, schnellstens (idealerweise unmittelbar bzw. maximal innerhalb weniger Stunden) erhältlich sein; auch Situationen zur PREP können sich sehr kurzfristig ergeben, wenn Expositionsrisiken plötzlich und unerwartet absehbar werden. Eine PREP/PEP, die auf Präparaten beruht, die verschreibungspflichtig oder mit noch höheren Hürden verbunden sind (z.B. Mefloquin, dessen Einsatz in Deutschland zwar nicht verboten ist, das aber aus dem Ausland bezogen werden müsste), ist wenig hilfreich und widerspricht grundsätzlich der Intention einer PREP/PEP, die nur dann wirklich sinnbringend ist, wenn sie risiko- und situationsadäquat und damit eben in vielen Fällen auch (sehr) spontan eingesetzt wird.

Der Anspruch muss dabei nicht unbedingt darauf liegen, dass eine Monosubstanz COVID-bedingte Risiken mit hoher Sicherheit (nahe 100 %) verhindern kann. Auch moderate Effekte einer Einzelsubstanz können hilfreich sein, wenn diese mit anderen Substanzen, die für sich allein genommen auch nur moderate Effekte liefern, kombiniert werden kann. Wahrscheinlich wird man auf Synergismen setzen müssen, in gewisser Analogie zur herbalen TCM mit ihren auch komplex zusammengesetzten Präparaten (vgl. DU et al.).

Auch muss man immer zwei Ziele der PREP/PEP betrachten: die Vermeidung von (manifesten) Infektionen an sich (PCR, Serologie) und die Linderung des Krankheitsverlaufes im Falle manifester Infektionen. Jede Studie zur PREP/PEP sollte stets beide Endpunkte im Blick halten. Die PREP/PEP ist auch dann als erfolgreich einzustufen, wenn sie zwar keine Infektionen, aber schwere Krankheitsverläufe verhindert.

Umifenovir (Arbidol) stellt das Präparat, für das bisher die beste Evidenz für eine Wirksamkeit in der PEP sowohl bei HCWs wie bei Haushaltsangehörigen vorliegt. Dieser Weg wird nicht konsequent weiterverfolgt. Er ist zwar noch Gegenstand von drei weiteren chinesischen Studien zur PREP/PEP, deren Zukunft aber angesichts der Fallzahlen in China höchst ungewiss ist. Fallen diese Studien aus, gibt es keine weitere Evidenz für das Mittel, das sich nach *bisherigem Datenstand* als am erfolgsversprechendsten in der PEP erwiesen hat und auch viel verträglicher wäre als CQ/HCQ und in Russland und China als OTC-Mittel ohne

(Verschreibungs-)Schwellen erhältlich ist. Gerade dies macht es aber für die oft spontan erforderliche PREP/PEP interessant.

Es ist zu befürchten, dass die drei Arbidol-Studien in der PREP/PEP in China nicht vollendet werden können. Kein anderes Land untersucht Arbidol in der PREP/PEP. Russland wäre dazu prädestiniert, auch angesichts seiner hohen Fallzahlen, fällt aber in Sachen COVID-19 publikationstechnisch und hinsichtlich der registrierten Studien nicht auf. Eine Auswertung ergab, dass gerade einmal 7 von 1315 angemeldeten klinischen Studien (Stand 17.5.) auf Russland entfallen. Keine dieser Studien betrifft Umifenovir. (<https://covid19.kognitic.com/infographic>).

Da Umifenovir im Westen (z.B. EU, Nordamerika) weder anerkannt noch zugelassen ist, sondern systematisch ignoriert wird, bedeutet dies effektiv, dass der bisher erfolgreichste Ansatz einer COVID-19-PREP/PEP als „tot“ erklärt werden muss mangels Interesse und eventuell auch infolge eines „political bias“. In China stand die Arbidol-Arbeit von ZHANG J et al. Mitte Mai an sechster Stelle aller auf ChinaXiv aufgerufenen Arbeiten aus dem Jahr 2020. Diesem großen Interesse überwiegend aus China steht eine völlige Ignoranz im Westen gegenüber.

China erwies sich in der COVID-Krise als extrem flexibel und konnte Erfolge damit erzielen, die einheimische Medizin mit der westlichen und russischen zu kombinieren, und schien sich bei der Auswahl der eingesetzten Medikamente durch nichts einschränken zu lassen, sondern das weltweit verfügbare Spektrum zum Einsatz gebracht zu haben – ist das einer der Gründe für seinen Erfolg, vor allem für die sehr niedrigen Sterberaten (ca. 0,7 %) außerhalb der Provinz Hubei, d.h. bei Patienten, die erst relativ spät und daher in einem besser vorbereiteten Umfeld erkrankten als im Epizentrum Wuhan bzw. Provinz Hubei?

Der zweite bisher erfolgreiche Ansatz, allerdings bei weniger aussagekräftigem Studiendesign, die Kombination von Interferon-Nasentropfen mit Thymosin-alpha 1 (MENG Z et al.), wird überhaupt nicht weiter verfolgt. Methodisch ist er deutlich unterhalb der Arbidol-Studie einzuordnen, da keine Vergleichsgruppe gebildet wurde. Gleichwohl wäre aufgrund unterschiedlicher Wirkungsmechanismen eine Kombination beider Ansätze (Arbidol-Tabletten, Interferon-Nasenspray und Thymosin einmal wöchentlich s.c.) in PREP oder PEP denkbar, wodurch Synergismen genutzt würden: einerseits die antivirale Aktivität von Umifenovir, andererseits die immunstimulierenden Effekte der anderen Präparate.

Sieht man einmal von der BCG-Impfung (6 Studien, auf HCWs beschränkt) ab, werden alle weiteren Ansätze in höchstens ein oder zwei Studien verfolgt, was die Befürchtung aufkommen lässt, dass diese Einzelstudien selbst im Erfolgsfall ebenso wenig Beachtung und Aufnahme in die klinische Praxis finden werden wie bisher die erfolgreiche Arbidol-Studie und die vermutlich erfolgreiche (mangels Kontrollgruppe nicht sicher beurteilbare) Interferon-/Thymosin-Studie.

Von den in den zurzeit registrierten PREP/PEP-Studien untersuchten Präparaten sind in Deutschland lediglich erhältlich:

**Verschreibungspflichtig:** Azithromycin, BCG-Impfung, Lopinavir/Ritonavir, Tenofovir/Emtricitabin, Masernimpfung, Melatonin (Circadin)

Hydroxychloroquin darf im Kontext COVID nur bei hospitalisierten Patienten eingesetzt werden und Apotheken dürften es an ambulante Patienten nur noch dann herausgeben, wenn sie sich über den verschreibenden Arzt versichert haben, dass es nicht off-label im Zusammenhang mit COVID (auch nicht ambulant-therapeutisch) eingesetzt wird.

**OTC in der Apotheke oder ggf. auch als Nahrungsergänzungsmittel** sind von den Präparaten aus den PREP/PEP-Studien in Deutschland lediglich erhältlich:

Vitamin C, Vitamin D, Zink, Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel aus dem Ausland, PVP-Jod (Betaisodona, aber gelegentliche Lieferschwierigkeiten).

Letzteres sind alles Präparate, von denen nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine wegweisende hoch-protective PREP/PEP-Wirkung erwartet werden kann, sondern die für sich allein genommen günstigstenfalls kleine Risikosenkungen bedingen könnten und deren Rolle in der PREP/PEP daher eher als Adjuvanz oder Kombinationspartner mit anderen Substanzen bestehen könnte, wie z.B. Zink in Kombination mit Hydroxychloroquin.

Die drei Präparate, die sich in den beiden bisher schon veröffentlichten Studien zur PREP/PEP als erfolgversprechend erwiesen haben (ZHANG J et al., MENG Z et al.), sind in Deutschland nicht erhältlich, auch nicht über internationale Apotheke. Ihr Bezug in Deutschland z.B. durch Bestellungen aus dem Ausland/Versandweg wäre verboten und würde rechtlich geahndet.

Wie bereits erwähnt, ist aus Deutschland keine einzige Studie zur PREP oder PEP registriert. Dabei gibt es auch in Deutschland Ausbrüche (z.B. in Fleischfabriken), die sich für ein PEP-Setting grundsätzlich eignen. Allerdings kann es nicht Aufgabe des lokalen Gesundheitsamtes sein, dort eine Chemoprophylaxe zu organisieren, sondern es bedürfte einer bundesweit operierenden „Task Force“, die zu solchen Ereignissen eilt und dort – nicht nur im Interesse der Wissenschaft, sondern auch der beteiligten und gefährdeten Menschen – eine Chemoprophylaxe implementiert. Das geht sogar kontaktfrei per Telefon oder telemedizinischem Kontakt und Transport der benötigten Medikamente bis zur Haustür. Falls das Studienkonzept Proben vorsieht, könnten die in Selbstabnahmetechnik erfolgen (ggf. alternativ Speichelproben oder Rachenspülproben).

Für eine breitenwirksame PREP/PEP von Risikopersonen in Deutschland (z.B. für ältere Berufstätige mit Kundenkontakten/Risikoexposition, für ältere oder vorerkrankte Eltern schulpflichtiger Kinder, Bewohner in Alten- und Pflegeheimen oder anderen Gemeinschaftseinrichtungen usw.. ältere Menschen oder Risikopersonen mit Infektionsrisiken durch häufige Kontakte zum Gesundheitssystem usw.; Haushaltsangehörige von Personen mit erhöhten Infektionsrisiken wie z.B. Angehörige von HCWs, Lehrern, älteren Schülern, Studenten usw.) wäre ein niedrigschwelliger Zugang zu Präparaten zur PREP/PEP aber wichtig, im Idealfall OTC ohne Verschreibungspflicht, hilfsweise ein unkompliziertes Verschreibeverfahren über (Haus-)Ärzte z.B. nach Telefonanruf oder telemedizinischer Beratung, ohne dass potenziell bereits infektiöse PEP-Kandidaten die Arztpraxis betreten müssen und damit Infektionsrisiken in die Arztpraxen hineinbringen oder, wenn selbst noch nicht infiziert, sich dort infizieren können, wenn sie dort auf andere Personen treffen, die möglicherweise aus gleicher Intention (Verschreibung einer PEP) die Arztpraxis aufsuchen, ihrerseits aber bereits infiziert und infektiös sind?

PREP/PEP muss so organisiert und so niedrigschwellig sein, dass der Zugang zur PREP/PEP und damit verbundene Kontakte zum Gesundheitssystem nicht ihrerseits wieder Infektionsrisiken erhöhen, indem sich potenziell bereits infizierte und infektiöse Personen in Arztpraxen „treffen“.

### Vision eines mehrarmigen Trials zur Chemoprophylaxe

Nach dem aktuellen Kenntnisstand, der sich täglich ändern kann, wäre interessant, in einem mehrarmigen Studienansatz folgende Kandidaten der Chemoprophylaxe gegeneinander zu testen, idealerweise zunächst in einem Peri- oder Postexpositions-Prophylaxe-Setting, weil man dort schneller und mit weniger Aufwand Ergebnisse erhält und die Medikamenten-Einnahme zeitlich begrenzt ist (im Vergleich zur PREP), so dass Langzeitauswirkungen bestimmter Medikamente weniger Beachtung finden müssen:

- ein Studienarm Arbidol (3 x 200 mg pro Tag)
- ein Studienarm Interferon-Nasenspray und wöchentlich Thymosin-alpha-Injektion (analog MENG Z et al.)
- ein Studienarm Doxycyclin (2 x 100 mg pro Tag) + Zink (Doxycyclin ist Ionophor!) (normale Doxycyclin-Dosis in einem zeitlich begrenzten PEP-Setting; bei der PREP würde man die Dosis analog dem Konzept der DOXYPRO-Studie von YATES et al. deutlich absenken)
- ein Studienarm mit lokaler Prophylaxe durch PVP-Jod als Nasenspray und Nasen-Rachen-Spülung
- ein Studienarm mit lokaler Prophylaxe durch iota-Carrageen als Nasenspray und Nasen-Rachen-Spülung
- ein Studienarm ohne Intervention

Eine solche achtarmige Studie wäre zwar sehr aufwendig und nur multizentrisch durchzuführen, was zwangsläufig mit Schwierigkeiten bei der Homogenisierung der Risikoallokation und –stratifizierung der Teilnehmer verbunden ist. Wenn das Ergebnis aber vorliegt, ist man um viele Erkenntnisse reicher. Da sowohl systemische wie lokal wirksame Methoden untersucht werden, besteht später die Möglichkeit, **die bestwirksame systemische Methode mit der bestwirksamen lokalen Methode zu kombinieren** und damit die Effizienz der Chemoprophylaxe zu steigern. Aus diesen Erkenntnissen aus der PEP lassen sich dann auch gezielter Methoden bzw. Methoden-Kombinationen für die PREP ableiten.

## Vision einer situationsbedingten lokalen Periexpositions-Prophylaxe im Respirationstrakt

Sollte sich Iota-Carrageen tatsächlich als wirksam gegen SARS-CoV-2 erweisen, könnte nachfolgendes Konzept einer lokalen Periexpositions-Prophylaxe (unabhängig von einer möglicherweise parallel laufenden systemischen Prophylaxe) auf seine Wirksamkeit untersucht werden. Im Vordergrund steht dabei der Schutz vor konkret absehbaren Ereignissen mit (möglichem) Expositionsrisiko, die sich aus welchen Gründen auch immer nicht vermeiden lassen (z.B. ein Treffen mit vielen Personen aus beruflichen Gründen).

- So kurz wie möglich vor dem potenziellen Expositionseignis: Nasenspray oder Nasenspülung (Nasendusche) und Gurgeln mit Iota-Carrageen-Lösung (Pulver in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst). Ziel ist die Generierung eines dünnen Schutzfilmes aus Carrageen auf dem Epithel der Nase und des Nasenrachenraumes im Sinne einer chemischen und physikalischen Barriere.
- Schnellstmöglich nach dem Expositionseignis: Nasenspray oder Nasenspülung (Nasendusche) und Gurgeln mit PVP-Jod-Lösung mit einer Konzentration von ca. 1 % PVP-Jod (entsprechend vorher verdünnen; Achtung: Verdünnungen in wässriger Lösung sind nicht langfristig haltbar und sollten immer zeitnah frisch hergestellt werden)
- Einige Zeit später (z.B. nach einer Stunde), damit PVP-Jod erstmal einwirken kann, folgt das oben beschriebene Essig-Inhalations-Verfahren nach Pianta et al. Damit sollen auch die tieferen Atemwege antiseptisch erreicht werden. Die beiden ersten Schritte bezogen sich nur auf den Nasen-Rachen-Raum und endeten im Oropharynx. Weiter unten liegende Abschnitte des Respirationstrakts können nur durch Inhalationen erreicht werden. Sollten also während der potenziellen Exposition virushaltige Aerosole eingeatmet worden sein, die sich nicht nur auf den Nasenschleimhäuten oder dem Nasenrachen niederschlugen und dort schon ihre Viren hinterließen, sondern in den Atemwegen weiter nach unten gelangten und sich erst dort auf den Epithelien niederließen, können diese weder von Carrageen noch von PVP-Jod erreicht werden. Lediglich die Essigsäure-Inhalationen könnten so tief absteigen.

Selbstverständlich müsste das Gesamtverfahren zunächst evaluiert werden. Das aufwändige Prozedere ist auch kaum für die tägliche Routine geeignet, sondern eher zur Risikoreduktion in gelegentlichen singulären Situationen mit Expositionsrisiko, denen sich auch Risikopersonen nicht immer entziehen können (z.B. berufliche Versammlung, notwendige Reise mit der Bahn oder im Flugzeug usw.), zusätzlich zu den üblichen Schutzmaßnahmen wie Masken, Distanzregelungen usw. und keinesfalls als Ersatz für diese. Der zweite und dritte Schritt eignen sich auch zur längerfristigen PEP nach einem einmaligen oder länger anhaltenden Expositionsrisiko (z.B. Haushaltskontakt einer infizierten oder infektionsverdächtigen Person) und aus den oben genannten Gründen (vgl. Liang et al.) auch zur frühen Therapie zwecks Reduktion der Viruslast und räumlicher Limitierung der Infektion zur Vermeidung eines Abstiegs in die unteren Atemwege.

Eine ausführliche Darstellung weiterer möglicher Optionen für zukünftige Nasensprays gegen COVID-19 finden sich im PCCA Blog:

<https://www.pccarx.com/Blog/coronavirus-update-hand-washing-nasal-sprays-and-masks-what-research-is-saying> (Aufruf 10.7.2020)

## Limitationen

Die vorliegende Auswertung bezieht sich nur auf Studien, die bis zum 13.5. in der Datenbank der WHO registriert waren und über die gewählten Suchalgorithmen auffindbar waren. Sie erhebt daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Da sich die Suchalgorithmen aber an allgemeinen Begriffen wie „prophylaxis“ und „prevention“ orientierten und nicht gezielt nach bestimmten Substanzen gesucht wurde, die für eine PREP/PEP infrage kommen könnten, kann die extreme Dominanz von HCQ/CQ nicht durch einen Selektionsbias aufgrund der Methodik der Studiensuche erklärt werden, sondern stellt ein reales Phänomen dar.

Retrospektiv ließ sich die Anzahl der hier inkludierten 88 Studien aber mit der COVID19db-Datenbank über klinische Studien zur Therapie und Prävention von COVID-19 vergleichen (s. PANTZIARKA et al.). Die 88 in der vorliegenden Arbeit identifizierten Studien stehen dabei in vollem Einklang mit Abbildung 4, grüne Kurve, zum Stichtag 13.5.2020, die auf ca. 80 bis 85 Studien deutet, wobei aber PANTZIARKA Studien zur TCM exkludierten, was die kleine Diskrepanz erklären dürfte. Die Anzahl der Teilnehmer in den Präventions-Trials (einschl. Studien zur COVID-Vakzine) liegt bei PANTZIARKA et al. in Abb.7 (rote Kurve) am 13.5. bei etwa 210.000 Teilnehmern (statt ca. 200.000 in der vorliegenden Untersuchung), was sich ebenfalls mit den abweichenden Inklusionskriterien erklären lässt (die rote Kurve in Abb. 7 umfasst auch Teilnehmer an COVID-Impfstudien). Der retrospektive Vergleich mit den Daten von PANTZIARKA et al. liefert somit keine Hinweise, dass Studien zur PREP/PEP aufgrund des gewählten Suchalgorithmus hier übersehen worden sein könnten.

Manche Studien der WHO-Datenbank bezeichnen die frühe Therapie von Personen mit PCR-nachgewiesener COVID-Infektion mit oder ohne Symptome in den ersten Tagen nach Diagnosestellung oder Symptombeginn noch als PEP. Diese breite Anwendung des „PEP-Begriffs“ mag unter dem Konzept gerechtfertigt sein, dass die Prophylaxe in diesen Fällen intendiert, der Entwicklung eines schweren Verlaufs vorzubeugen, und die Endpunkte dieser Studien orientieren sich auch an dieser Zielsetzung.

Die vorliegende Auswertung betrachtet diese Studien aber als Therapiestudien im Sinne einer „frühen Therapie“ und nicht mehr als PEP im engeren Sinne, auch wenn die Grenzen fließend sind. Hätte man Therapiestudien, die mit dem Terminus „PEP“ verbunden sind, in die Auswertung mit aufgenommen, hätte man auch alle anderen Therapiestudien, die sich nicht ausdrücklich auf fortgeschrittene Erkrankungsstadien beschränken, mit aufnehmen müssen, was dem Konzept einer PREP/PEP nicht mehr gerecht worden wäre.

Davon ungeachtet ist die frühe Therapie COVID-Erkrankter so schnell wie möglich nach Diagnose oder Symptombeginn zumindest für Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (Alter > 50 bei Männern, > 55 bei Frauen, alle Vorerkrankten unabhängig vom Alter) ein sehr wichtiger prognostischer Aspekt, der aber nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist. So konnten alle Studien, in denen die Frage des pharmakologischen Therapiebeginns (früher vs. später) untersucht wurde, oftmals in post-hoc-Analysen, einen zum Teil wegweisenden prognostischen Vorteil bei frühem Therapiebeginn nachweisen.

AGUILAR RB et al. empfehlen in ihrer wegweisenden Arbeit zur stadienspezifischen Klassifikation der COVID-Krankheit Remdesivir, HCQ und Rekonvaleszentenplasma schon sehr früh – zu Beginn des Stadiums I. Die Arbeit spricht sich allgemein für eine frühe antivirale Therapie aus und weist darauf hin, dass die Blutwerte am vierten Tag der Krankheit von prognostischer Bedeutung sind. Auch Tierversuche (Rhesus-Makaken) sprechen für einen sehr frühzeitigen Einsatz von Remdesivir im Krankheitsverlauf (WILLIAMSON B) („as early as clinically possible“). WANG Y et al. konnten dann auch zeigen, dass Patienten, die Remdesivir innerhalb der ersten 10 Tage nach Symptombeginn erhielten, von einer schnelleren klinischen Besserung und etwas geringeren Mortalität profitieren konnten. In der Gesamtschau zeigte die Studie keine wesentlichen Vorteile von Remdesivir, aber die post-hoc-Analyse offenbarte dann, dass sich ein Vorteil nur bei früher Behandlung erkennen lässt. Gerade auf Remdesivir werden große Hoffnungen gesetzt. Da es infundiert werden muss, steht es für die PEP aber nicht zur Diskussion. Eine andere, größere Studie mit Remdesivir konnte den Vorteil der frühen Therapie (innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn im Vergleich zu > 10 Tage) bestätigen (SINGH AK et al.).

HUANG G et al. konnten in einer kleinen Gruppe von 25 Patienten zeigen, dass frühe pharmakologische Therapie (bis 3 Tage nach Symptombeginn) zu mildereren und viel schneller ausheilenden CT-Befunden führt (6 vs. 13 Tage) als ein Therapiebeginn nach mehr als 3 Tagen. WU J et al. zeigten, dass schon eine Verzögerung von durchschnittlich 1,5 Tagen hinsichtlich des Beginns der antiviralen Therapie zu einer schlechteren Prognose führt. In ihrer Studie erwiesen sich drei Faktoren als signifikant mit dem Progressionsrisiko verbunden: (1) Alter jenseits 65 Jahre, (2) Komorbidität und (3) Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Beginn der antiviralen Therapie.

Auch die von einer Hongkonger Arbeitsgruppe um HUNG et al. empfohlene Kombinationstherapie aus Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin und Interferon beta (1b) erbringt gegenüber Lopinavir/Ritonavir allein nur dann deutliche Vorteile, wenn sie in den ersten sechs Tagen nach Symptombeginn (nicht: Hospitalisierung!) begonnen wird. Und CHAN KS et al. konnten im Falle von MERS für Lopinavir/Ritonavir allein nachweisen, dass es nur bei frühzeitigem Einsatz einen Nutzen bringt und Intubationsrate und Mortalität senkt.

SAVARINO und TAREK wiesen im Rahmen mathematischer Modellationen in Bezug auf HCQ darauf hin, dass die Virusclearance durch HCQ nicht wesentlich beschleunigt wird, wenn HCQ nicht früh im Krankheitsverlauf (bei einer Viruslast von 1 bis 1000/ml) verabreicht wird. Solche niedrigen Viruslasten dürften wohl nur in einem PEP-Setting, kaum nach Symptomeintritt (der um das Maximum der Viruslast erfolgt) vorhanden sein.

GONCALVES A et al. modellierten auf der Basis der zeitlichen Dynamik der Viruslast in 13 unbehandelten Patienten den Einfluss antiviraler Therapie auf den zu erwartenden Verlauf der Viruslast. Um das Maximum der Viruslast um mehr als den Faktor 100, also 2 log-Stufen, zu reduzieren, benötigt man eine antivirale Therapie mit einer Wirksamkeit von über 80 %, wenn die Therapie erst ab Symptombeginn gegeben wird. Demgegenüber würde eine Effizienz von 50 % ausreichen, wenn die Therapie vor Symptombeginn einsetzt. Für aktuell im Kontext von COVID-19 diskutierte Präparate wird eine Effizienz von 20 bis 70 % angenommen (Interferon beta 1a: 18 %; Hydroxychloroquin: 33 %, Lopinavir/Ritonavir: 66 %). *“They may help control virus if administered very early, but may not have a major effect in severe patients.”* (GONCALVES et al.). Je später die Therapie beginnt, umso wirksamer müsste das Virostaticum sein; in einer der Modellrechnungen von GONCALVES et al. 60 %,

90 % und 99 % bezogen auf die Zeitpunkte Infektion, Symptombeginn, drei Tage nach Symptombeginn.

Nach weiteren mathematischen Modellationen führt die Gabe potenter Therapeutika kurz nach dem Peak der Viruslast (d.h. dann, wenn die Infizierten typischerweise Symptome entwickeln) zu einer Abnahme der Dauer des Viral Shedding und der Intensität der Immunantwort, hat aber wenig Einfluss auf die Gesamtviruslast, die von der frühen Replikation des Virus dominiert wird. Nur wenn die Therapie vor dem Maximum der Viruslast einsetzt, wenn die Infektion in der Regel noch präsymptomatisch ist, kann die Gesamtviruslast maßgeblich gesenkt werden. Die Autoren empfehlen ein „early-test-and-treat-Szenario“ (GOYAL et al.)

Selbst Tocilizumab erhöht die Überlebenschancen nur, wenn es früh nach Krankenhausaufnahme (in den ersten 6 Tagen) verabreicht wird (SCIASCIA S et al.) und sollte daher nicht verzweifelten Rettungsversuchen in kritischen Fällen vorbehalten bleiben. GARCIA EM et al. berichteten große Erfolge mit Tocilizumab (adjustierte Odds Ratio für ICU oder Tod: 0,03; KI: 0,007 – 0,1,  $p = 0.0001$ ), wenn es auf der Normalstation (Infektionsstation, Non-ICU) bei Anzeichen einer Verschlechterung des radiologischen Befundes, des Sauerstoffbedarfs oder der Blutparameter gegeben wird.

CARLUCCI et al. fanden erhebliche Vorteile, wenn Zink adjuvant zu HCQ gegeben wird. Dies ist nachvollziehbar, weil HCQ als Ionophor für eine verbesserte Zinkaufnahme in den Zielzellen sorgt. Diese Vorteile fanden sich aber nur auf Normalstation und nicht auf Intensivstation, was dahingehend interpretiert wird, dass Zink (in Kombination mit einem Ionophor wie HCQ) zwar die Progression in ein schweres Krankheitsstadium hemmen kann; wenn aber erstmal systemische Immunmediatoren ausgeschüttet werden (wie Zytokinstürme), wie dies bei Patienten auf Intensivstation typischerweise der Fall ist, bringt Zink keine Vorteile mehr.

Auch die vermeintlichen Erfolge der Kombinationstherapie aus HCQ und Azithromycin der französischen Arbeitsgruppe aus Marseille (MILLION et al.) (ohne Kontrollgruppe) mit einer Heilungsrate von 98,7 %, 0,75 % Todesfällen und 0,55 % noch offenen (hospitalisierten) Fällen ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass auch asymptomatischen Neupatienten (direkt nach der COVID-Diagnose) und frisch symptomatischen Patienten die Therapie angeboten wurde und die Durchschnittszeit zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn aufgrund dieses breiten Spektrums nur bei 6,4 Tagen lag. SINGH et al. fanden in ihrer großen gematchten Kontrollstudie mit hospitalisierten Patienten keinerlei Vorteil von HCQ in Bezug auf Endpunkte wie Tod (7-Tage-Sterblichkeit: RR 1,0; 14-Tage-Sterblichkeit: RR 1,04, 30-Tage-Sterblichkeit: RR 0,95) im Vergleich zu detailliert gematchten Patienten, die kein HCQ erhalten hatten, und dies, obwohl 81 % der HCQ-Patienten auch noch Azithromycin bekamen. Auch CHACKO et al. konnten in ihrem systematischen Review und Metaanalyse, basierend auf 11 Studien (3 RCTs oder 8 Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen; 2354 Patienten unter HCQ und 1952 Kontrollen) – abgesehen von schneller verbesserten CT-Befunden – keine Vorteile von HCQ herausarbeiten; die Mortalität war sogar insignifikant höher (OR 1,41; KI: 0,76 – 2,62).

Nach diesen größeren Studien, auch unter Berücksichtigung von MAGAGNOLI et al., stellt sich ernsthaft die Frage, ob HCQ im mittleren und fortgeschrittenen Krankheitsstadium, d.h. nach Hospitalisierung, überhaupt noch von Interesse und Nutzen ist? Offen war dagegen

länger noch seine Rolle in der frühen Therapie, und einige der in dieser Untersuchung erwähnten PEP-Studien, die auch frühe Therapie neu diagnostizierter oder seit kurzer Zeit symptomatischer Patienten umfassen (Kategorie „PEP/frühe Therapie“), könnten dazu beitragen, diese „letzte Chance“ im therapeutischen Einsatz von HCQ – die Anwendung im frühen Therapieeinsatz – zu klären (vgl. dazu auch SAVARINO und TAREK). Inzwischen liegen aber auch die Ergebnisse der bisher größten Studie zum therapeutischen Einsatz von Chloroquin, Hydroxychloroquin sowie deren Kombination mit Macrolid-Antibiotika vor (MEHRA MP et al.), und diese Studie stellte auf einen frühzeitigen Einsatz (innerhalb von 48 Stunden nach Diagnosestellung) als Einschlusskriterium ab; Fälle, in denen diese Medikamente erst mehr als 48 Stunden nach Diagnosestellung gegeben wurden, blieben von vornherein unberücksichtigt. Allerdings waren alle Patienten hospitalisiert, was eine gewisse Selektion schwerer Fälle impliziert. Um residuales Confounding zu verringern, wurden umfassende Maßnahmen und Kontrollrechnungen durchgeführt. Einmal ganz abgesehen von den viel häufigeren kardialen Nebenwirkungen gingen alle vier Medikationen (CQ, HCQ, jeweils ohne und mit Macroliden) mit einer signifikant erhöhten in-hospital-Mortalität einher. Die Sterblichkeit lag in der Kontrollgruppe (kein CQ oder HCQ) bei 9,3 %, bei HCQ allein bei 18,0 %, CQ allein bei 16,4 %, HCQ + Macrolid bei 23,8 % und CQ + Macrolid-Antibiotikum bei 22,2 %. Nun mag es sein, dass schwerer erkrankte Fälle eher diese Medikamente erhielten, darum wurden umfassend adjustierte Hazard Ratios errechnet (für in-hospital-Mortalität): HCQ allein: aHR 1,335; CQ allein: aHR 1,365; HCQ + Macrolid: aHR 1,447; CQ + Macrolid: aHR 1,368 (alle signifikant bei kleinen Konfidenzintervallen). Die aHRs fallen deutlich niedriger aus als die unadjustierten HRs, was grundsätzlich bestätigt, dass vor allem schwerer erkrankte Patienten diese Medikamente erhielten, gleichwohl sprechen diese Ergebnisse auch gegen einen frühzeitigen Einsatz dieser Präparate (< 48 h nach Diagnose bei hospitalisierten Patienten) und stellen damit umso mehr infrage, ob CQ/HCQ in der Chemoprophylaxe wirksam sein können, die, wie oben dargestellt, im Infektionsfall nahtlos in eine frühe Therapie übergeht. In die Studie von MEHRA et al. waren 96032 hospitalisierte Patienten inkludiert, von denen fast 14900 CQ oder HCQ erhalten hatten. Die Ergebnisse sind daher für das betreffende Setting (Therapiebeginn höchstens 48 Stunden nach Diagnose; hospitalisierte Patienten) sehr robust.

AHMAD I et al. berichteten dagegen vergleichsweise optimistische Daten für die Kombination von HCQ mit Doxycyclin bei moderat bis schwer erkrankten Bewohnern in Langzeitpflegeeinrichtungen in New York: dank des offenbar recht frühzeitigen Einsatzes von HCQ+Doxycyclin direkt vor Ort im Pflegeheim brauchten nur 11 % der Betroffenen hospitalisiert werden, und nur 6 % starben. Das sind vergleichsweise „gute“ Ergebnisse für eine Population Langzeitpflegebedürftiger mit einem Medianalter von 67 Jahren, 91 % Bluthochdruck, 39 % Diabetes, 39 % COPD. Es gab keine Kontrollgruppe, aber aus einer vergleichbaren Einrichtung ohne dieses Therapiekonzept wurde eine Hospitalisierungsquote von 57 % und eine Sterbequote von 22 % berichtet. RISCH berichtete von noch unveröffentlichten Daten dieser Pflegeeinrichtungen, wonach inzwischen ca. 200 Patienten auf diese Weise behandelt wurden; nur 9 (4,5 %) starben.

Der frühzeitige Einsatz von HCQ+Doxycyclin bei Hochrisikopatienten (Alter, Vorerkrankungen) als Out-Patienten scheint offenbar geeignet zu sein, das Hospitalisierungsrisko deutlich zu verringern. Die Untersuchung dieser Medikamentenkombination war nicht Gegenstand der großen Studie von MEHRA et al.

FREEDBERG et al. fanden erhebliche Vorteile bei einer frühen Gabe von Famotidin bei Nicht-ICU-Patienten kurz nach Krankenhausaufnahme, nicht dagegen bei späterer Verabreichung. Die Autoren gehen davon aus, dass die frühe Gabe für den Verlauf entscheidend ist. Eine prospektive Studie untersucht zurzeit die Kombination von HCQ und Famotidin weiter.

DAVOUDI-MONFARED et al. beobachteten, dass die frühzeitige Gabe von Interferon beta-1a (s.c. injiziert) – begleitend zur konventionellen antiviralen Therapie (HCQ, Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir/Ritonavir) – das Mortalitätsrisiko um die OR von 13,5 signifikant senkte, wenn es innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn erstmals verabreicht wurde. Begann die IFN-Behandlung erst mehr als 10 Tage nach Symptombeginn, fand sich keine signifikante Senkung der Mortalität mehr (OR 2,1, n.s.).

Selbst für die Transfusion von Rekonvaleszentenplasma bei schweren oder kritisch kranken Patienten ergab sich, dass das Plasma die Mortalität nur bei jenen Patienten signifikant verminderte, die zum Zeitpunkt der Transfusion noch nicht intubiert waren (HR 0,19, sign.), nicht aber bei intubierten Patienten (HR 1,24, nicht sign.) (LIU STH et al.).

Egal, welches Präparat man betrachtet - die Studien weisen somit konsistent darauf hin, dass pharmakologische Interventionen möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen müssen, um die Prognose noch verbessern zu können, und dass es im weiteren Krankheitsverlauf Zeitpunkte gibt, ab denen der Einsatz bestimmter Präparate dann keinerlei Benefit mehr liefert, also irreversibel „zu spät“ kommt. Dies gilt selbst für Präparate, die bisher eher einem späten Einsatz in verzweifelten Überlebenskämpfen vorbehalten waren (z.B. Tocilizumab, Rekonvaleszentenplasma) oder mit großen Hoffnungen verbunden sind (z.B. Remdesivir). Therapie-Studien sollten daher auch immer die Zeitkomponente (nach Diagnose, Symptombeginn, Hospitalisierung usw.) in Subgruppen- oder post-hoc-Analysen berücksichtigen, auch auf das Risiko hin, dass die Fallzahlen in den Subgruppen zu gering sind, um signifikante Unterschiede zu zeigen. Aber es werden womöglich Trends erkennbar, und wenn diese Subgruppen-Analyse gängige Praxis wird, können auf dieser Basis dann auch metaanalytische Auswertungen erfolgen und dadurch Trends (aus Einzelstudien) zur Signifikanz (in der Aggregation) geführt werden.

Diese Erkenntnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer „frühen Therapie“ (nach Diagnose-Stellung bzw. Symptombeginn) zumindest für alle Risikopersonen, also alle Menschen, die aufgrund von Alter oder Vorerkrankungen das Risiko für Hospitalisierung, ICU-Aufnahme, schweren oder kritischen Verlauf haben. Es bedarf dringend eines Therapiekonzeptes für diesen Personenkreis, einschließlich der Klärung, wie Infizierte, die keine Arztpraxen aufsuchen sollen, an diese Therapie herankommen. Wichtig wären aber auch Blutuntersuchungen schon während des frühen Krankheitsverlaufs, um Entgleisungen wichtiger Prognoseparameter schnell zu erkennen (vgl. AGUILAR et al.).

Südkorea fällt durch eine extrem niedrige Mortalitätsrate auf (Stand 30.5. nach Worldometer: 269/11441 = 2,4 %). Noch bemerkenswerter sind aber die Ergebnisse aus der Metropole Seoul: dort starben 2 von 629 Patienten (0,32 %) (im Zeitraum 24.1. bis 27.4.2020) – das sind 0,2 Todesfälle und 65,7 Infektionen pro 1 Millionen Einwohner. Und nur 1,1 % aller Einwohner von Seoul waren in diesem Zeitraum getestet worden (NA et al.).

Wie NA et al. berichteten, werden Infizierte in Südkorea (unabhängig von der Schwere der Erkrankung) durchschnittlich 3,45 Tage nach dem ersten Auftreten von Symptomen (Zielsetzung sind: 3,0 Tage) bzw. durchschnittlich 4,3 Stunden nach Bestätigung der Diagnose

(PCR +) hospitalisiert, d.h. jeder Infizierte kommt in ein darauf spezialisiertes Krankenhaus, *„to receive appropriate and effective treatment, which prevented patients from deteriorating and spreading the disease to others in an early stage, and reduced the number of critically-ill cases ...“* (NA et al.). Leider verraten die Autoren in ihrem Aufsatz nicht, worin die „geeignete und effektive“ Therapie besteht. Letztendlich hat es Seoul geschafft, die Mortalitätsrate von COVID-19 unter diejenige einer gewöhnlichen Grippewelle zu drücken.

Da, wie oben dargestellt, die Grenzen zwischen PREP / PEP und früher Therapie fließend sind, verlagert die PREP / PEP den Beginn der ersten Therapiestufe noch weiter nach vorn (d.h. zeitlich vor Diagnose und Symptombeginn), als es bei einer „frühen Therapie“ der Fall wäre, und dürfte damit ebenfalls zur Prognoseverbesserung beitragen. RIMLAND et al. berichteten enttäuschende Ergebnisse für Tocilizumab bei kritisch kranken Patienten unter invasiver Beatmung, aber selbst bei Patienten auf Normalstation mit erhöhtem Sauerstoffbedarf noch weit unterhalb der Intubations-Schwelle (GORGOLAS et al.).

Solange keine breitenwirksame Impfstrategie verfügbar ist, bedarf es umgehend der Entwicklung eines Konzeptes aus den Bausteinen PREP/PEP und frühe (ambulante) Therapie einschließlich ambulant zu organisierender Kontrolle der Blutwerte auf Prognosemarker zumindest für Risikopersonen, um die Therapie gezielt erweitern und anpassen zu können, wenn die Blutwerte (unabhängig von der Schwere der Symptome) auf eine ungünstige Entwicklung, d.h. auf eine absehbare Entgleisung in Richtung auf das Stadium II oder III deuten.

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 der zweiten Krankheitswoche einstellen, die dann zur Hospitalisierung führen, ist das Schicksal zu jenem Zeitpunkt eigentlich schon entschieden. Schon um den vierten Tag nach Auftreten der ersten 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, 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, und dies ist an Blutwerten erkennbar.

Welche Faktoren so früh im Krankheitsverlauf das weitere Schicksal determinieren (die entgleisenden Blutwerte sind ja nur ein Indikator dieser Faktoren, nicht deren Ursache), ist noch teilweise 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 in der Lunge, aber auch Expressionsniveau von Immungenen und Genen mit Interferonbezug; Unterschiede im Darmmikrobiom mit ihren Auswirkungen auf das Immunsystem und das 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 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.

Sobald Blutwerte – unabhängig von der Schwere der Symptome zum Zeitpunkt der Blutabnahme – Entwicklungen in Richtung auf das Stadium II oder III anzeigen, wären pharmakologische Maßnahmen erforderlich, die sich gegen die weitere Progression in diese Krankheitsstadien richten (vgl. AGUILAR RB et al.); eine ausschließlich antivirale Therapie reicht dann nicht mehr aus. Mit diesen weitergehenden pharmakologischen Maßnahmen sollte nicht gewartet werden, bis sich die Symptome der Stadien II und III auch klinisch manifestieren (und dann meist recht schnell in die invasive Beatmungspflicht führen).

## **Einbindung der PREP/PEP in ein übergreifendes Konzept**

PREP / PEP / frühe Therapie stellen somit ein Kontinuum dar, das im Falle von Risikopersonen nach einer positiven COVID-Diagnose zu ergänzen ist um ein ambulantes Monitoring der Blutwerte, um frühzeitig eine Entgleisung in Richtung auf das Stadium II und III zu erkennen und ebenfalls frühzeitig gezielte Therapien gegen die Progression in diese Stadien einzuleiten, bevor die mit diesen Stadien verbundenen schweren Symptome (wie Atemnot, Beatmungspflicht, Gerinnungsprobleme usw.) überhaupt auftreten. Bisher läuft man der Progression hinterher, weil die Patienten zuhause unbehandelt in Quarantäne bleiben, bis schwere klinische Symptome zur Hospitalisierung führen. Im Krankenhaus führen dann weitergehende Untersuchungen u.a. der Blutwerte oder Lungen-CTs zur Erkenntnis, dass ein Stadium II oder III vorliegt, und die situationsadäquate Therapie wird dann zwar eingeleitet – allerdings ist es dann schon oft zu spät, um Beatmungsbedarf oder andere schwere Komplikationen noch zu verhindern. Man läuft sozusagen den Komplikationen therapeutisch „hinterher“, anstelle ihnen schon im Vorfeld zu begegnen, sofern die Entwicklung der Blutwerte auf eine Progression und die Entwicklung der o.g. Komplikationen deutet.

Ein präventiv orientiertes Konzept wartet (bei Risikopersonen, *nicht zwingend bei allen COVID-Infizierten*) nicht auf den Eintritt der Symptome des Stadiums II oder III, sondern findet durch Monitoring der Blutwerte frühzeitig heraus, ob eine Entgleisung ins Stadium II oder III droht, und greift bereits dann gezielt pharmakologisch mit Präparaten gegen das Stadium II und III ein, bevor dieses symptomatisch wird. So besteht die Chance, viele ICU-Aufnahmen und Beatmungen, vor allem Intubationen und invasive Beatmungen, zu vermeiden.

Ein Präventionskonzept zur Vermeidung schwerer/kritischer COVID-Fälle, ICU-Aufnahmen und invasiver Beatmungen müsste daher vierstufig organisiert sein:

## **Stufe 1. und 2: PREP / PEP (wichtig: niedrigschwelliger Zugang)**

**Stufe 3: frühe Therapie, ebenfalls mit niedrigschwelligem Zugang** (Infizierte können nicht ohne Weiteres Hausarztpraxen aufsuchen!), für Risikopersonen bereits ab Diagnose; Ausnahme: bei symptomatischen Risikopersonen ab Symptombeginn, wenn die Diagnose aus technischen/organisatorischen Gründen noch nicht feststeht, aber aufgrund der Symptome und Kontaktanamnese wahrscheinlich ist (Problem: Dauer der Abstrichuntersuchung).

Schnell- oder Selbsttests wären in diesem Kontext ein großer Fortschritt.

Ein großes Hindernis für eine niedrigschwellige frühe Therapie besteht in Deutschland darin, dass dafür geeignete verschreibungsfreie und nebenwirkungsarme Mittel wie z.B. Umifenovir und Interferonspray/-nasentropfen in Deutschland nicht zugelassen und nicht erhältlich sind.

Sowohl für die PEP wie die frühe Therapie wäre eine Kombination von lokalen Methoden im Respirationstrakt sowie systemischen (antiviralen) Medikamenten sinnvoll. Die lokalen Methoden (z.B. PVP-Jod, Essigsäure-Inhalationen, Remdesivir-Inhalationen, Interferon-Inhalationen, Carrageen-Spülung, NO, NORS u.a.) zielen darauf ab, die Viruslast lokal zu senken und damit eine weitere Ausbreitung im Respirationstrakt zu behindern. Selbst hier lassen sich zwei Gruppen unterscheiden, die sich nicht ausschließen, sondern einander ergänzen können: die Sprays und Spülungen, die bestenfalls bis zum Oropharynx reichen (z.B. PVP-Jod, iota-Carrageen – falls anti-SARS-CoV-2-wirksam), und die Inhalationen, die auch schon in tiefere Abschnitte des Respirationstraktes vordringen. Ein Konzept der PEP oder frühen Therapie könnte somit drei Komponenten umfassen:

- lokale Reinigung/Antisepsis im Nasen- und Rachentrakt (erreicht nur den Nasopharynx und Oropharynx, aber nicht die weiter unten liegenden Atemwege)
- Inhalationsverfahren (z.B. Essigsäure, Remdesivir-Pulver, NO usw.), um auch die tiefer gelegenen Atemwege zu erreichen
- systemische Maßnahmen z.B. mit antiviralen Präparaten (z.B. Umifenovir) sowie niedrigschwellige Maßnahmen zur Vermeidung oder Abschwächung von Hyperinflammation/Zytokinstürmen

**Stufe 4 (nur für Risikopatienten):** ambulantes Monitoring der Blutwerte (z.B. Blutabnahme durch Hausbesuche von Krankenschwestern, die bereits immun sind oder unter PREP stehen, selbstverständlich dennoch mit PPE); Verabreichung von Therapien der Stadien II und III, sobald die Blutwerte in dieser Richtung entgleisen, unabhängig von der Schwere der Symptome zu diesem Zeitpunkt.

Derartige Therapien setzen zwingend eine ärztliche Einzelfallentscheidung voraus, und es muss dann geklärt werden, ob die weitere Therapie weiterhin ambulant zuhause erfolgen

kann (ggf. mit Infusionen in ambulanten Infusionszentren, zu denen der betreffende Patient mit einem Infektionstransport gebracht wird), oder zwecks frühzeitiger Therapie zur Vermeidung der Progression in die Stadien II und III eine frühzeitige Krankenhausaufnahme notwendig wird, bevor die Symptome als solche eine Hospitalisierung indizieren.

## Literatur

AGUILAR RB et al., Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20071548v1.full.pdf>

American Society for Microbiology: MMR Vaccine Could Protect Against the Worst Symptoms of COVID-19. Press release, 19.6.2020

ANDREAKOS E, TSIODRAS S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. EMBO Mol Med. 2020; doi: 10.15252/emmm.202012465.

AZOUZ MP et al., Alpha 1 Antitrypsin is an Inhibitor of the SARS-CoV2-Priming Protease TMPRSS2. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.077826v1>

BALADIA E et al., Vitamin C for the treatment of COVID-19: A living systematic review; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20083360v1>

BHATTACHARYA R et al., Pre exposure Hydroxychloroquine use is associated with reduced COVID19 risk in healthcare workers  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.09.20116806v1>

BIDRA AS et al., Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse. J Prosthodont Actions 2020 Jun 8; doi: 10.1111/jopr.13209

BMJ India correspondent: Covid-19: Doctors criticise Indian research agency for recommending hydroxychloroquine prophylaxis. *BMJ* 2020; 369:m2170; doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2170>.

BOULWARE DR et al., A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Juni; doi: 10.1056/NEJMoa2016638.

BRAY M et al., Ivermectin and COVID-19: a report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res.* 2020 April: 104805; doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104805

CALY L et al., The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 April:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.

CARLUCCI P et al., Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1.full.pdf>

CARR AC, A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020 ;24(1):133. doi: 10.1186/s13054-020-02851-4

CARVALHO CAM et al., In Vitro Inhibition of SARS-CoV-2 Infection by Bovine Lactoferrin. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.093781v1>

CERIELLO A, Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr 28:108186. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108186. [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30436-8/pdf](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30436-8/pdf)

CHACKO J et al., Hydroxychloroquine in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.20101774v1>

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.

CHATTERJEE P et al., Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res.* 2020; 151(5):459-467. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_2234\_20.

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

CHEN W et al., A Study on Clinical Effect of Arbidol Combined With Adjuvant Therapy on COVID-19. *J Med Virol.* 2020, 8.6.2020. doi: 10.1002/jmv.26142.

CHUMAKOV K et al., Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science* 2020; 368 (6496): 1187-1188; DOI: 10.1126/science.abc4262

COLUNGA BIANCATELLI RML et al., Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020 Jun 19;11:1451. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451. eCollection 2020.

DANESHKHAH A et al., The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID-19 Patients and Associated Mortality. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v1>

DARLING AL et al., Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20084277v1.full.pdf>

DAVIES G et al., Evidence Supports a Causal Model for Vitamin D in COVID-19 Outcomes. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20087965v1.full.pdf>

DAVIES MA et al., HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.02.20145185v1.full.pdf>

DAVOUDI-MONFARED E et al., Efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20116467v1>

DEL AMO J et al., Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020:

doi: 10.7326/M20-3689.

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

DENG M et al., Can We Reduce Mortality of COVID-19 if We do Better in Glucose Control? *Medicine in Drug Discovery* 2020: 7: 100048

DEPFENHART M et al., Potential New Treatment Strategies for COVID-19: Is There a Role for Bromhexine as Add-On Therapy? *Intern Emerg Med* 2020 May 26;1-12. doi:

10.1007/s11739-020-02383-3.

DE SMET D et al., Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20079376v1>

DE SPIEGELEER A et al., The effects of ARBs, ACEIs and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.20096347v1>

DI DOMENICO L et al., Expected impact of reopening schools after lockdown on COVID-19 epidemic in Île-de-France.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20095521v1.full.pdf>

DIVYA M et al., A Review of South Indian Medicinal Plant Has the Ability to Combat Against Deadly Viruses Along With COVID-19? *Microb Pathog Actions* 2020 May 27;104277. doi:

10.1016/j.micpath.2020.104277.

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

FARSALINOS K. Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system; Toxicol Rep. 2020 Apr 30, doi: 10.1016/j.toxrep.2020.04.012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192087/>

FERNANDEZ-GUTIERREZ B et al., Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic: incidence and role of disease modifying agents. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.20108696v1.full.pdf>

FERREIRA A et al., Chronic treatment with hydroxychloroquine and SARS-CoV-2 infection. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.26.20056507v1.full.pdf>

FONOLLA J et al., Effects of *Lactobacillus coryniformis* K8 CECT5711 on the immune response to influenza vaccination and the assessment of common respiratory symptoms in elderly subjects: a randomized controlled trial. Eur J Nutr. 2019; 58(1): 83–90.

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>

FREEDBERG DE et al., Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20086694v1>

GAO Q et al., Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.046375v1>

GARCIA EM et al., Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.20113738v1>

GARCIA IG et al., A Randomized Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Melatonin in the Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection in High-Risk Contacts (MeCOVID Trial): A Structured Summary of a Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. Trials 2020 Jun 3;21(1):466. doi: 10.1186/s13063-020-04436-6.

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>

GENDELMAN O et al., Continuous Hydroxychloroquine or Colchicine Therapy Does Not Prevent Infection With SARS-CoV-2: Insights From a Large Healthcare Database Analysis. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7):102566. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102566

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>

GORGOLAS M et al., Compassionate Use of Tocilizumab in Severe SARS-CoV2 Pneumonia. When late administration is too late.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.13.20130088v1>

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>

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>

HABTEMARIAM S et al., Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacol Res.* 2020 Jul; 157: 104853. doi: [10.1016/j.phrs.2020.104853](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104853)

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>

HAGGAG YA et al., Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? *Medical Hypotheses* 144; 2020: 109957.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109957>

HEISER K et al., Identification of potential treatments for COVID-19 through artificial intelligence-enabled phenomic analysis of human cells infected with SARS-CoV-2.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.054387v1.full.pdf>

HÖRNICH BF et al., SARS-CoV-2 differs from SARS-CoV in the requirements for receptor expression and proteolytic activation to trigger cell-cell fusion and is not inhibited by Bromhexine. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.25.221135v1.full.pdf>

HOFFMANN M et al., Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(6):e00754-20. doi: 10.1128/AAC.00754-20.

HONG W et al., Celebrex adjuvant therapy on COVID-19: An experimental study  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.20077610v1>

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.

HUH K et al., Association of previous medications with the risk of COVID-19: a nationwide claims-based study from South Korea.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20089904v1>

HUNG IFN et al., Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31042-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31042-4/fulltext)

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>

KARMEN-TUOHY S et al., Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20094797v1>

KARNIK-HENRY MS, Acidified Sodium Chlorite Solution: A Potential Prophylaxis to Mitigate Impact of Multiple Exposures to COVID-19 in Frontline Healthcare Providers. *Hosp Pract (1995)*. 2020 Jun 4. doi: 10.1080/21548331.2020.1778908.  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.2020.1778908>

KHURANA A et al., Prevalence and clinical correlates of COVID-19 outbreak among healthcare workers in a tertiary level hospital.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.20159301v1.full.pdf>

KO M et al., Comparative analysis of antiviral efficacy of FDA-approved drugs against SARS-CoV-2 in human lung cells: Nafamostat is the most potent antiviral drug candidate.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.12.090035v1>

KOENIGHOFER M et al., Carrageenan Nasal Spray in Virus Confirmed Common Cold: Individual Patient Data Analysis of Two Randomized Controlled Trials. *Multidiscip Respir Med*. 2014 Nov 12;9(1):57. doi: 10.1186/2049-6958-9-57. eCollection 2014.

KONIG M et al., Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS- CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*.  
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217690>

LAU FH et al., Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20075838v1>

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 G et al., Enantiomers of Chloroquine and Hydroxychloroquine Exhibit Different Activities Against SARS-CoV-2 in vitro, Evidencing S-Hydroxychloroquine as a Potentially Superior Drug for COVID-19.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.26.114033v1>.

LI X et al., Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr 12. pii: S0091-6749(20)30495-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.

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>

LI Z et al., FEP-based screening prompts drug repositioning against COVID-19; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.004580>

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.

LIANG B et al., In-Vivo Toxicity Studies and In-Vitro Inactivation of SARS-CoV-2 by Povidone-iodine In-situ Gel Forming Formulations. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.103184v1>

LIU H et al., *Scutellaria baicalensis* extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease *in vitro*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.035824v1>

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>

LIU STH et al., Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20102236v1>

MACIAS J et al., Similar incidence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in patients with rheumatic diseases with and without hydroxychloroquine therapy. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.16.20104141v1>

MAGAGNOLI J et al., Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1>

MAGGIO R, CORSINI GU, Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection *Pharmacol Res.* 2020 Jul; 157: 104837. doi: [10.1016/j.phrs.2020.104837](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104837)

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>

MARIN-HERNANDEZ D et al., Epidemiological Evidence for Association Between Higher Influenza Vaccine Uptake in the Elderly and Lower COVID-19 Deaths in Italy. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.26120. doi: 10.1002/jmv.26120.

MARTEL J et al., Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes and Infection* 2020; 22 (4-5): 168 - 171

McKEE DL et al., Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res.* 2020:104859. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104859

MEHRA MP et al., Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)

MELTZER DO et al., Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20095893v1>

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>

MILLET J et al., Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. *Antiviral Res.* 2016 Sep; 133: 1–8. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.07.011

MILLION M et al., Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920302179?via%3Dihub>

Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. Revised advisory on the use of Hydroxychloroquine (HCQ) as prophylaxis for COVID-19 infection (in supersession of previous advisory dated 23 Mar 2020):

<https://www.mohfw.gov.in/pdf/RevisedadvisoryontheuseofhydroxychloroquineasprophylaxisforSARSCoVID19infection.pdf>

MITJA O et al., A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19 Transmission and Disease.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20157651v1>

NA BJ et al., Seventy-two Hours, Targeting Time From First COVID-19 Symptom Onset to Hospitalization. J Korean Med Sci 2020; 35(20):e192. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e192.

NETEA MH et al., Trained immunity: A tool for reducing susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection. [https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL\\_11391\\_S5.pdf](https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_11391_S5.pdf)

NORDEN MJ et al., National Smoking Rates Correlate Inversely with COVID-19 Mortality.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.12.20129825v1>

NOTARI A, TORRIERI G, COVID-19 transmission risk factors.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20095083v1>

PANAGIOTOU G et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity: results of a local audit of practice.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.21.20136903v1>

PANTZIARKA P et al., Covid19db -- An online database of trials of medicinal products to prevent or treat COVID-19, with a specific focus on drug repurposing.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.20114371v1.full.pdf>

PARK SJ et al., Antiviral Efficacies of FDA-Approved Drugs Against SARS-CoV-2 Infection in Ferrets. *mBio* 2020; 11(3):e01114-20. doi: 10.1128/mBio.01114-20.

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, FABROCINI 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.

POSCHET JF et al., Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.008631>

PRAKASH MH et al., Quantitative COVID-19 infectiousness estimate correlating with viral shedding and culturability suggests 68% pre-symptomatic transmissions. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20094789v1.full.pdf>

RAMEZANPOUR M et al. (2017): In Vitro Safety Evaluation of Human Nasal Epithelial Cell Monolayers Exposed to Carrageenan Sinus Wash. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017 Dec;7(12):1170-1177. doi: 10.1002/alr.22021.

RAMEZANPOUR M et al. (2020), In Vitro Safety Evaluation of a Povidone-Iodine Solution Applied to Human Nasal Epithelial Cells. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020 April 6. doi: 10.1002/alr.22575.

RAUSCHER E, Lower State COVID-19 Deaths and Cases with Earlier School Closure in the U.S. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.09.20096594v1.full.pdf>

RIMLAND CA et al., Clinical characteristics and early outcomes in patients with COVID-19 treated with tocilizumab at a United States academic center. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20100404v1>

RISCH HA, Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients That Should Be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *Am J Epidemiol* 2020; kwaa093. Doi: 10.1093/aje/kwaa093.

ROSENKE K et al., Hydroxychloroquine Proves Ineffective in Hamsters and Macaques Infected With SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020 Jun 11;2020.06.10.145144; doi: 10.1101/2020.06.10.145144

ROY A et al., Can Concomitant Use of Zinc and Curcumin With Other Immunity-Boosting Nutraceuticals Be the Arsenal Against COVID-19? *Phytother Res* 2020; 10.1002/ptr.6766. doi: 10.1002/ptr.6766.

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

SHETTY R et al., Potential Ocular and Systemic COVID-19 prophylaxis Approaches for Healthcare Professionals, *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(7):1349-1356. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1589\_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.

SINGH AK et al., Remdesivir in COVID-19: A Critical Review of Pharmacology, Pre-Clinical and Clinical Studies. *Diabetes Metab Syndr* 2020 May; 14(4): 641-648. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.018.

SINGH S et al., Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.12.20099028v1.full.pdf>

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

STREECK H et al., Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090076v1.full.pdf>

SU H et al., Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease in vitro.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.038687v1>

SUN D, Remdesivir for Treatment of COVID-19: Combination of Pulmonary and IV Administration May Offer Additional Benefit. AAPS J 2020;;22(4):77. doi: 10.1208/s12248-020-00459-8.

SZOLNOKY G, Further Aspects of Doxycycline Therapy in COVID-19. Dermatol Ther 2020; e13810. doi: 10.1111/dth.13810.

TAN CW et al., A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.01.20112334v1>

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 Melatonin in deadly virus infection. doi: <https://doi.org/10.32794/mr11250052>

TANDON R et al., Effective Inhibition of SARS-CoV-2 Entry by Heparin and Enoxaparin Derivatives. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.140236v1.full.pdf>

TERRIER O et al., Broad-spectrum antiviral activity of naproxen: from Influenza A to SARS-CoV-2 Coronavirus. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.30.069922v1>

TURNER RB et al., Prevention of Experimental Coronavirus Colds with Intranasal  $\alpha$ -2b Interferon. *The Journal of Infectious Diseases*, 154 (3): 443-447.  
<https://doi.org/10.1093/infdis/154.3.443>

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>

VELLINGIRI B et al.; COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ*. 2020; 725:138277. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138277

VIZCARRA P et al., Description of COVID-19 in HIV-infected Individuals: A Single-Centre, Prospective Cohort. *Lancet HIV* . 2020 May 28;S2352-3018(20)30164-8. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8.

WANG H et al. The role of high cholesterol in age related COVID19 lethality.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.09.086249v2>

WANG X et al., The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 28. doi: 10.1038/s41421-020-0169-8

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)

WATERS L, ROCKSTROH JK, Antiretroviral HIV Drugs in COVID-19 Research: Promises and Risks. *An Opinion Piece HIV Med* 2020; doi: 10.1111/hiv.12913.

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](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3542148)

YAMAMOTO M et al., The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 infection in vitro: an existing drug with multiple possible therapeutic effects  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.054981v1>

YANG A et al., Use of Hydroxychloroquine and Interferon alpha-2b for the Prophylaxis of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020 May 20; 144: 109802.  
doi: 10.1016/j.mehy.2020.109802.

YANG C et al., Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals. *Front Public Health*. 2020 May 29;8:249. doi: 10.3389/fpubh.2020.00249. eCollection 2020.

YATES PA et al., A Proposed Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating Doxycycline for the Prevention of COVID-19 Infection and Disease In Healthcare Workers with Ongoing High Risk Exposure to COVID-19.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.20098525v1.full.pdf>

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

ZAHEDIPOUR F et al., Potential Effects of Curcumin in the Treatment of COVID-19 Infection. *Phytother Res* 2020; 10.1002/ptr.6738. doi: 10.1002/ptr.6738.

ZANETTINI C et al., Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20129817v1>

ZHANG J et al., Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of Covid-19 Transmission.  
<http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00065>.  
*Curr Med Sci* 2020 May 30: doi: 10.1007/s11596-020-2203-3.

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

ZHONG M et al., A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of  $\alpha$ -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066266v1>

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

**Originalversion Stand: 18.5.**

**Update-Nachweis:**

**Update 20.5.: MACIAS et al.**

**Update 21.5.: LIANG B et al.**

**Update 22.5.: SINGH AK et al., AHMAD I et al., LIU STH et al.**

**Update 23.5.: MEHRA MP et al.**

**Update 26.5.: FERNANDEZ-GUTIERREZ et al.**

**Update 28.5.: RISCH HA, LI G et al., PARK SJ et al., PIANTA L et al., SUN D**

**Update 29.5.: HOFFMANN M et al., PANTZIARKA et al., NA et al.**

**Update 31.5.: DAVOUDI-MONFARED et al.**

**Update 1.6.: Ministry of Health and Welfare**

**Update 2.6.: TAN CW et al.**

**Update 4.6.: GARCIA IG et al., BOULWARE et al.**

**Update 6.6.: GARCIA EM et al., [SurvStat@rki2.0](mailto:SurvStat@rki2.0)**

**Update 9.6.: VIZCARRA P et al., TANDON R et al.**

**Update 10.6.: BIDRA AS et al., RAMEZANPOUR et al. 2017 und 2020**

**Update 11.6.: GENDELMAN O et al.**

**Update 12.6.: BHATTACHARYA T et al.**

**Update 14.6.: YANG A et al., TURNER RB et al.**

**Update 15.6.: NORDEN MJ et al.**

**Update 16.6.: GORGOLAS et al.**

**Update 17.6.: WATERS and ROCKSTROH**

**Update 21.6.: DENG M et al.**

**Update 23.6.: MOK CK et al., PANAGIOTOU et al.**

**Update 24.6.: ROSENKE et al., YANG C et al.**

**Update 26.6.: ZANETTINI et al., SHETTY R et al.**

**Update 28.6.: MARIN-HERNANDEZ et al.**

**Update 30.6.: ROY et al., ZAHEDIPOUR et al., FERREIRA et al.**

**Update 1.7.: FINK G et al.**

**Update 2.7.: CHATTERJEE et al.**

**Update 3.7.: GUPTA et al., DAVIES MA et al.**

**Update 7.7.: HABTEMARIAM et al., DEPFENHART et al., MAGGIO und CORSINI**

**Update 10.7.: COLUNGA BIANCATELLI et al.**

**Update 11.7.: CHUMAKOV et al.. NETEA et al.**

**Update 19.7.: KONIG et al.**

**Update 24.7.: KHURANA et al.**

**Update 26.7.: HÖRNICH et al., MITJA O et al.**

Die xls-Liste mit den 88 Studien ist als PDF hinterlegt unter:

<http://freepdfhosting.com/1fd4c5220e.pdf>

Die ist allerdings in mehrere Seiten aufgeteilt, die dann ausgedruckt und nebeneinander geklebt werden müssen, um die Tabelle im Ganzen zu sehen.