

Empfehlungen für COVID-PREPPER angesichts der bevorstehenden Omicron-Welle (ab S. 59)

und

COVID-19 Chemoprophylaxe Charts

Top 11 Ranking der erfolgreichsten Prophylaxe-Kandidaten

DOWNLOADBAR unter:

<http://freepdfhosting.com/f04a0b13fa.pdf>

Hinweise:

Die Hitliste der Prophylaxe-Kandidaten bezieht sich sowohl auf Prä- wie Postexpositionsprophylaxe. Was für eine vorübergehende Postexpositionsprophylaxe geeignet ist, muss nicht zwangsläufig für eine langfristige Präexpositionsprophylaxe infrage kommen.

Die Hitliste der Prophylaxemaßnahmen ist naturgemäß subjektiv gefärbt – das gilt aber für viele Ratings egal auf welchem Gebiet.

Zu beachten ist, dass noch keine Erkenntnisse vorliegen, ob die hier genannten prophylaktischen Maßnahmen auch ebenso gut gegen Omicron wirken! Dies dürfte sehr von der konkreten Maßnahme abhängen; bei antikörperbasierten Prophylaxemaßnahmen ist davon auszugehen, dass sich Varianten der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper leicht entziehen können, während lokal-antiseptische Prophylaxemaßnahmen in Mund, Nase und Rachen ihre Wirksamkeit unabhängig von Mutationen des Spike-Proteins behalten dürften.

Stand: 22.1.2022

Historie:

Am 26.2.2020 wurde erstmals auf einem chinesischen Preprint-Server eine wegweisende Prophylaxe-Arbeit publiziert (Arbidol/Umifenovir). Die einstige Nr. 1 der Prophylaxe-Charts steht heute noch auf Platz 4.

Am 8.3.2021 hat es erstmals ein in Deutschland rezeptfrei erhältliches Präparat (Bromhexin) in die Prophylaxe-Charts geschafft. Wegen der geringen Probandenzahl in der zugrunde liegenden Studie zwar nur auf Platz 5, aber mit erheblichem Potenzial "nach oben", sollten weitere Studien diese Effizienz untermauern (100 % Wirksamkeit gegen symptomatische Infektionen). Gleichwohl ist Ambroxol als verträgliche Alternative mit vergleichbarem Wirkmechanismus und einigen weiteren Vorteilen zu erwägen, auch wenn es selbst nicht Gegenstand der Prophylaxe-Studie

"Historische" Vorbemerkung (Stand: 8.3.2021)

(aus "historischen" Gründen wird diese Vorbemerkung hier bewusst stehen gelassen, da sie angesichts von Omicron eine neue Aktualität erhält)

Gibt es noch eine Rolle der Chemoprophylaxe in Zeiten von COVID-Impfungen?

Man könnte auf den ersten Blick der Ansicht sein, die aufkommenden COVID-Impfungen machen Bemühungen um Chemoprophylaxe sofort oder bald überflüssig. Tatsächlich dürfte aber Chemoprophylaxe aus mehreren Gründen noch wichtiger werden als bisher.

Keiner der jetzt "absehbaren" Impfstoffe hat eine Schutzwirkung von 100 %. Schutzwirkungen von 90 bis 95% mögen hoch erscheinen – aber es ist zu bedenken, dass diese Quoten in den ersten ca. zwei Monaten nach der Impfung erhoben wurden und **mit der Zeit absinken könnten**, bis klar wird, dass man nach einer bestimmten Zeit eine Auffrischung benötigt, ggf. mit einem anderen Impfstoff (insbesondere bei Impfstoffen mit Vektoren wird ein Impfstoffwechsel notwendig werden, weil sich Antikörper gegen die Vektoren bilden, so dass zukünftige Impfungen mit demselben Vektor schlechter oder überhaupt nicht mehr wirken).

Hinzu tritt das Risiko von **Escape-Mutationen**, also Virusmutanten, die vom Impfstoff nicht oder weniger gut erfasst werden. Inzwischen ist bekannt, dass es viele Virusvarianten gibt, die sich in ihrer Infektiosität (aber auch in der Schwere der ausgelösten Erkrankung) unterscheiden ... fast jeden Tag erscheinen dazu ein oder mehrere Preprints, und die Datenmengen und Erkenntnisse aus Sequenzierungsstudien explodieren. Es ist nicht einmal nötig, dass eine Variante auftritt, die vom Impfstoff überhaupt nicht mehr angesprochen wird – schon kleine, graduelle Unterschiede reichen aus, um einen Selektionsprozess in Gang zu setzen, der dazu führt, dass zunehmend Varianten zirkulieren, gegen die der Impfstoff schlechter wirkt. Und je schlechter der Impfstoff dagegen wirkt, umso stärker werden diese Varianten herausselektiert und können weiter mutieren und sich damit noch weiter von der Wirksamkeit des Impfstoff entfernen – das ist eine evolutionäre Gesetzmäßigkeit, die zwangsläufig und unabänderlich auftritt, sobald verschiedene Virusvarianten unterschiedlich gut – aber suboptimal – vom Impfstoff angesprochen werden.

Sehr große Sorge bereiten in diesem Zusammenhang bereits Varianten mit der E484K-Mutationen im Spike-Protein. Impfstoffe auf mRNA-Basis generieren zwar grundsätzlich noch neutralisierende Antikörper gegen diese Varianten, aber mit deutlich niedrigeren Titern. Die meisten mit AZD1222 geimpften Personen entwickeln dagegen überhaupt keine neutralisierenden Antikörper mehr gegen die südafrikanische Variante B.1.351, die ebenfalls die E484K-Mutation aufweist – und in Südafrika lag die Wirksamkeit dieses Impfstoffs gegen symptomatische Infektionen mit dieser Variante daher auch nur bei 10,4 %. Und dabei haben Südafrikaner noch den Vorteil, etwa doppelt so hohe Antikörper-Titer nach AZD1222-Impfung zu entwickeln wie Engländer (und damit Mitteleuropäer) – wahrscheinlich ist ihr Immunsystem “stärker”, weil es mehr mit Erregern konfrontiert wird als dies in Mitteleuropa der Fall ist. Dadurch ist der Impfstoff immunogener – und trotzdem reicht dies nicht, um vor B.1.351 geschützt zu werden.

Gegen solche Entwicklungen könnte eigentlich nur eine “Double Protection Strategy” vorbeugen, die (auch zeitlich getrennt) neben der COVID-Impfung eine weitere nicht-COVID-spezifische Impfung (oder vergleichbare Intervention) vorsieht, die die trainierte angeborene Immunität (“trained innate immunity” – hört sich etwas widersprüchlich an, wird aber so genannt) stärkt, aber nicht etwa in “beliebiger” Weise, sondern unbedingt in Typ-1-(Th1)-dominierter Weise (Typ-2-Dominanz wäre bei Impfstoffen eher kontraproduktiv). Das ist dann antikörper-unabhängig; sollte es zu einer Kontamination/Infektion mit dem Virus kommen, würde die Typ-1-dominierte trainierte angeborene Immunantwort u.a. über Interferon-Produktion und Hochfahren der Expression interferon-stimulierter Gene sofort den Kampf gegen das Virus aufnehmen und es käme dann nicht mehr darauf an, ob die “Impfantikörper” nun gut oder weniger gut gegen das Virus wirken. Wird das Virus schnell genug unschädlich gemacht, kann auch das Horror-Szenario – Antikörper-dependent Enhancement (ADE) aufgrund unzureichend neutralisierender Antikörper als Grundvoraussetzung für die Entwicklung eines ADE – nicht mehr eintreten.

Das Thema "Escape-Mutationen" ist eines der kritischsten Aspekte der Corona-Impfung und kann ihre Erfolge immer wieder aufs Neue gefährden. Langfristig kann man versuchen, durch neue Generationen von Impfstoffen dagegen zu wirken, z.B. indem man Impfstoffe entwickelt, die neutralisierende Antikörper gegen verschiedene virale Antigene produzieren, nicht nur gegen einen Abschnitt des Spike-Proteins, sondern z.B. zusätzlich gegen das N-Protein. Es wird aber immer ein Wettlauf mit einem evolvierenden Virus bleiben, und die einzige Hoffnung ist, dass SARS-CoV-2 nicht so schnell evolviert wie zum Beispiel das Grippe-Virus.

Die "Double Protection Strategie" umfasst dabei immer zwei Komponenten: (1) einen COVID-Impfstoff als antikörper-basierte Komponente (auch wenn jeder Impfstoff neben der Antikörperbildung weitere, antikörper-unabhängige, u.a. T-Zell-bezogene Reaktionen des Immunsystems auslöst, von denen man noch nicht sicher weiß, ob diese womöglich sogar wichtiger für die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schwere Verläufe sind als die neutralisierenden Antikörper selbst), und (2) eine völlig antikörper-unabhängige Komponente, die die trainierte angeborene Immunabwehr (typ-1-dominiert) stärkt und im Idealfall das Virus schon "abfängt", bevor große Mengen von humoralen Antikörpern vor Ort "eintreffen". Die neutralisierenden humoralen Antikörper "aus dem Impfstoff" wären in diesem Sinne dann eher nur noch eine zweite Verteidigungslinie, oder ein Synergismus. Ein Kandidat für die antikörper-unabhängige Komponente der Double Protection Strategy hat es wegen sehr guter eigenständiger Wirksamkeit gegen COVID-19 (93 % ohne begleitende COVID-Impfung!) bereits auf Platz 1 oder 2 der Prophylaxe-Charts geschafft.

Noch ist aber eine "Double Protection Strategy" nicht etabliert, und gäbe es sie, so wäre sie nur eine spezielle Unterkategorie der Chemoprophylaxe. Sie wäre auf jeden Fall auch ein wichtiger Baustein im Zusammenhang mit der latenten Befürchtung, die Impfstoffe könnten doch womöglich im Einzelfall ADE auslösen – wenn nicht schon bei einer Infektion kurz nach der Impfung, dann womöglich (viel) später, wenn die Titer neutralisierender Antikörper abfallen und nicht mehr in der Lage sind, ein ggf. schon etwas mutiertes Virus wirksam abzufangen, oder wenn Infektionen mit Virusvarianten erfolgen, die von den neutralisierenden Antikörpern aus der Reaktion auf den Impfstoff nicht mehr erfasst werden.

Eine weitere offene und wichtige Frage ist, welche **Auswirkungen die Impfstoffe der ersten Generation überhaupt auf das Infektionsgeschehen haben** werden. Sie mögen die Geimpften mehr oder weniger sicher vor symptomatischen Infektionen oder schweren Verläufen schützen, aber schützen sie vor Infektionen *an sich*, also auch vor asymptomatischen Infektionen, oder schützen sie wenigstens vor Infektiosität, falls sich doch eine geimpfte Person infiziert? Führen sie zum Abbruch von Infektionsketten?

Das alles ist offen und nicht primärer Endpunkt der Phase III-Studien. Es gibt erste Hinweise und Andeutungen für manche Impfstoffe ... es ist aber auch nicht entscheidend für die Zulassung. Ein Impfstoff ist im Sinne der Zulassungskriterien "erfolgreich", wenn er das Risiko

für symptomatische Infektionen wegweisend verhindert. Wenn er bei denjenigen, die sich trotz Impfung infizieren, schwere oder tödliche Verläufe verhindert ... umso besser. Die Vermeidung asymptomatischer Infektionen oder gar der Infektiosität gegenüber anderen Personen ist kein Zulassungskriterium und daher erstmal nicht so eingehend untersucht (zumal entsprechende Untersuchungen viel aufwendiger wären, als wenn man sich an Symptomen orientiert).

Versuche mit Impfstoffen der ersten Generation an Rhesus-Makaken zeigten, dass sie **nicht unbedingt sterilisierend wirken**. Der Vektor-Impfstoff von AstraZeneca reduzierte beispielsweise die Replikation von SARS-CoV-2 im Nasenrachenraum nach einer Impfdosis *überhaupt nicht* – die Viruslast war in den Tagen nach der Virusinokulation bei geimpften Affen im Verlauf genauso hoch wie bei ungeimpften (allerdings schien die Replikation schneller aufzuhören als bei ungeimpften Affen, aufgrund der geringen Anzahl der für den Versuch benutzten Affen kann das aber auch ein Zufallsergebnis sein). Zumindest theoretisch wären geimpfte Infizierte dann genauso ansteckend wie ungeimpfte Infizierte. Man kann dann zwar dennoch hoffen, dass weniger Symptome bei Geimpften (z.B. weniger/kein Schnupfen oder Husten) dazu beitragen, dass trotz unverminderter Replikation des Virus im Nasen-Rachen-Raum weniger Kontaktpersonen angesteckt werden – das dürfte dann aber eher für Kurzzeitkontakte zutreffen, wo man sich durch einmaliges Anniesen oder Anhusten infizieren kann, und nicht für die kritische Kontaktzone der Haushaltskontakte (die dominierende Infektionsquelle zurzeit in Deutschland!), wo eher die langfristige enge Exposition als ein einzelnes Husten- und Niesereignis eine Rolle spielen dürften.

Für die mRNA-Impfstoffe gilt allerdings, dass sich nach zwei Impfdosen kein oder nur noch sehr wenig replizierendes Virus im Nasenraum oder Mundrachen der Makaken fand – jedenfalls so wenig, dass es für Infektiosität nicht ausreichen dürfte. Das ist leider mit AstraZeneca nicht direkt vergleichbar, denn die AstraZeneca-Makaken waren nur einmal geimpft worden, die Makaken aus den Versuchen mit mRNA-Impfstoffen zweimal.

Impfstoffe, die inhaliert werden, scheinen nach Affenexperimenten besser geeignet zu sein, eine sterilisierende Immunität im Nasen-Rachen-Raum und Mund-Rachen-Raum auszulösen und damit die Infektiosität *dennoch Infizierter* auszuschließen. Keiner der Impfstoffe der ersten Generation wird aber inhaliert bzw. als Nasenspray verabreicht. Diese Impfstoffe sind klinisch noch lange nicht "reif". Mittelfristig mag die Impfstrategie auf eine Applikation per Injektion und zusätzlich eine weitere per Nasenspray/Inhalation hinauslaufen, wohl in einem zeitlichen Abstand ähnlich dem Abstand bei den Impfstoffen der ersten Generation.

Bei bestimmten Impfstoffen der ersten Generation – von Impfstoff zu Impfstoff unterschiedlich, und das muss auch nicht alle Impfstoffe betreffen – könnte ein Worst-Case-Szenario so aussehen, dass die Geimpften sich infizieren können, selbst asymptomatisch bleiben und daher nicht als infiziert "erkannt" und abgesondert werden, aber das Virus für einige Tage wie ein Superspreader weiter verbreiten könnten (da die Replikation in den obersten Atemwege nicht suppremiert wird). Ein solches Szenario erscheint jedenfalls für

Vektorimpfstoffe möglich; nach zwei Dosen mRNA-Impfstoff ist es allerdings höchst unwahrscheinlich (**nachträgliche Anmerkung: das gilt nur noch eingeschränkt für Delta und schon gar nicht mehr für Omicron!**).

Die Viruszirkulation in der Population könnte dann sogar zunehmen (Infizierte werden nicht mehr erkannt und isoliert) – auch wenn die offiziellen Infiziertenzahlen und die Zahlen von den Intensivstationen zurückgehen: der Anteil der Dunkelziffer der Infizierten würde unter diesen Umständen drastisch zunehmen.

Gleichzeitig werden aber (dank der zurückgehenden “offiziellen” Zahlen) Beschränkungen aufgehoben, Massenveranstaltungen wieder erlaubt ... auch Personen, die sich bisher als Risikopersonen beruflich aus “Risikosituationen” zurückziehen konnten, müssen wieder “an die Front” – **die Zeit der Rücksichtnahme auf Ältere oder Risikopatienten wird irgendwann auslaufen –**, obwohl das Virus im Worst Case Szenario, wie oben beschrieben, stärker zirkuliert als je zuvor!

Kinder und Jugendliche werden erstmal nicht geimpft, weil der Impfstoff an ihnen noch nicht ausreichend getestet ist und daher für diese Altersgruppe noch gar nicht zulassungsfähig – Kitas und vor allem Schulen werden also weiterhin Brutstätten des Virus sein, von denen das Virus dann in die Familien getragen wird. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund der neuen, aggressiveren Varianten, die sich seit Anfang 2021 in Deutschland ausbreiten und schnell Dominanz erlangen werden.

Und abgesehen von den oben schon angerissenen Fragen von im Zeitverlauf wahrscheinlich abnehmender Wirksamkeit der Impfung – selbst in Abwesenheit von Escape-Mutationen – ist ein weiterer Aspekt in dieser **Phase verstärkter Virus-Exposition** dann umso wichtiger:

Selbst wenn der Impfstoff formal 90 %, 92 %, 94 % oder 95 % Schutz bietet ... heißt das nicht, dass jeder einzelne Geimpfte genau zu diesem Prozentsatz geschützt ist. Das schließt nicht aus, dass jemand zu 100 % geschützt ist und jemand anderes nur zu 50 % oder sogar nur 0 % (Non-Responder). Risiko-Kandidaten würde ich sogar empfehlen, von Zeit zu Zeit Antikörpertiter-Bestimmungen vorzunehmen, wobei allerdings die normalerweise und kostengünstig erhältlichen Antikörpertiter zwar mit dem Titer der tatsächlich relevanten neutralisierenden Antikörper statistisch eng korrelieren, aber eben “nur” korrelieren und damit ein Proxy darstellen. Besser wäre es daher, direkt die Titer der neutralisierenden Antikörper zu messen. Eine Studie der Uniklinik Düsseldorf zeigte, dass 31 % der ab 80-Jährigen auch nach 2 Dosen Biontech/Pfizer (Cominarty) keinerlei neutralisierende Antikörpertiter aufwiesen (bzw. unterhalb der Nachweisgrenze). Auch andere Studien zeigen, dass die Unterschiede in den Titern der neutralisierenden Antikörper-Titer sehr groß sein können, und es – bezogen auf die nAbs-Titer – Non-Responder geben kann. Allerdings war in der Düsseldorfer Studie keine der unter 60-Jährigen Pflegekräfte nach der 2. Dosis ein Non-Responder. Entscheidend ist also die Altersfrage.

Und die womöglich ebenso wichtige oder gar wichtigere T-Zell-Antwort lässt sich ohnehin nicht mit einer kostengünstigen Laboruntersuchung messen – das wäre sehr aufwändig und wird nur in Studien gemacht. (Man geht davon aus, dass hohe Titer neutralisierender Antikörper eher für eine sterilisierende Immunität verantwortlich sind, während eine starke T-Zell-Antwort die Schwere des Krankheitsverlaufs dämpft). Letztendlich ist das aber nicht geklärt und wird von MADHI et al. in der Südafrika-Studie zu AZD1222 als “speculatively” bezeichnet.

Selbst wenn jemand seinen Antikörper-Titer nach der Impfung gelegentlich kontrollieren lässt – eine ganz sichere Aussage zu seinem Impfschutz lässt das also auch nicht zu. Er kann besser sein, als es der Titer vermuten lässt, aber auch schlechter. Ein Proxy eben, mehr nicht. Wenn möglich, sollte man direkt die neutralisierenden Antikörper-Titer messen lassen.

Auch wenn die Hersteller behaupten, dass der Impfstoff bei Älteren genauso gut wirkt – gilt das in jedem Einzelfall? Die Älteren stellen immer nur eine Subgruppe der Studienteilnehmer, der ermittelte Wert für sie ist daher weniger statistisch robust, das Konfidenzintervall breiter. Ein Punktschätzer von 94 % in einer Teilgruppe der Geimpften ist statistisch weniger robust als derselbe Punktschätzer unter “allen” Geimpften.

Faktor Alter bleibt also immer ein Risikofaktor für einen unzureichenden Impfschutz. Selbst wenn die Impfung nach statistischen Daten bei Alten genauso gut wirkt bei bei Jüngeren, sind “individuelle Ausfälle” im Alter wahrscheinlicher – Stichwort Immunoseneszenz. Und leider schützt die Immunoseneszenz nicht vor schweren Verläufen, wie man eigentlich erhoffen könnte bei einer Krankheit, deren schweren Verläufe häufig mit überschießenden Immunreaktionen und zum Teil fehlgeleiteten Antikörperreaktionen (z.B. Autoantikörper gegen bestimmte Phospholipide, Interferone usw.) einhergehen. Die Düsseldorfer Studie (MÜLLER L et al.) verdeutlicht das Altersproblem besonders, wenn fast ein Drittel der ab 80-jährigen Pflegeheimbewohner auch nach der 2. Dosis keine neutralisierenden Antikörper-Titer hat.

Es gibt weitere Einflussfaktoren. Impfungen wirken meist bei Frauen besser als bei Männern (auch wenn die bisherigen Daten aus Phase-III-Studien noch nicht darauf deuten – vielleicht zeigt sich aber solch ein Effekt auch erst nach längerer Zeit, wenn die Immunantwort geschlechtsspezifisch unterschiedlich schnell abnimmt?). Frauen haben allgemein ein stärkeres Immunsystem, das sieht man auch an den COVID-Verläufen, und das reflektiert sich auch bei Impfungen.

Selbst die Uhrzeit der Impfung kann eine Rolle spielen. Manche Impfstoffe wirken besser, wenn sie am frühen Vormittag verabreicht werden, andere am Nachmittag. Für COVID-Impfstoffe ist der beste Zeitpunkt noch nicht bekannt, und wäre sowieso irrelevant, weil man sich bei einer Massenimpfung nicht den Zeitpunkt aussuchen kann bzw. nicht alle zur gleichen Tageszeit geimpft werden können. Aber der Impfzeitpunkt könnte ein Modulator

sein, der im Einzelfall den Impferfolg ein paar Prozent nach oben oder unten verschiebt. Auch darum sollte sich kein Impfling auf einer "Sicherheit" von 94 oder 95 % ausruhen.

Es gibt auch Studien, die zeigen, dass der Impferfolg von der Schlafdauer in der Zeit nach der Impfung abhängig ist. So erwies sich beispielsweise die Wirksamkeit der Hepatitis-B-Impfung als reduziert, wenn die Impflinge weniger als 6 Stunden schliefen. 6 Stunden erscheinen wenig – es ging aber um die Schlafenszeit und nicht um die "Bettzeit". Wie ist das z.B. mit alten Männern mit BPH, LUTS oder chronischer Prostatitis, die immer wieder nachts "raus" müssen? Schaffen die immer die "6 Stunden", falls sie morgens nicht ausschlafen können, z.B. weil sie noch berufstätig sind? Wie ist das mit Schichtdienstlern, mit Personen im Bereitschaftsdienst? Sollten sich Schlafgestörte direkt nach der Impfung Urlaub nehmen, um sich zu schonen, Stress zu vermeiden (Cortisol-Spiegel wirken immunsuppressiv!) und sich gut ausschlafen zu können?

Das Thema Schlaf leitet sehr eng über zum Thema Chronotyp. Wenn eine enge Beziehung zwischen Schlaf, Cortisolspiegeln und Zeitpunkt der Impfung einerseits und der Wirksamkeit der Impfung andererseits besteht, dann ist es fast sicher, dass der Chronotyp auch eine Rolle spielt – ist man Lerche oder Eule? Wobei ich mal vermute, dass es weniger darauf ankommt, ob man Lerche oder Eule ist, sondern vielmehr, ob man seinen Chronotyp "lebt" oder ob der von außen aufgezwungene Tagesrhythmus (z.B. durch Arbeitszeiten oder familiäre Umstände) dem eigenen Chronotyp widerspricht, d.h. dass man gegen seine innere Uhr lebt/leben muss? Es ist zwar spekulativ, nimmt man aber Indikatoren wie Impf-Uhrzeit, Schlafdauer usw. zusammen, dann spricht vieles dafür, dass eine Diskrepanz zwischen endogenem Chronotyp und dem tatsächlichen Tagesablauf den Impferfolg beeinträchtigen dürfte. Neben Cortisolspiegeln spielen da dann vor allem tageszeitliche Schwankungen der Genexpression eine Rolle. Das lässt sich nicht damit auflösen, dass man sagt "dann nehme ich mal Schlaftabletten, damit ich überhaupt so früh einschlafen kann, und gehe in den ersten Tagen nach der Impfung früh ins Bett". Das mag die Schlafdauer verlängern, ändert aber nichts an etablierten circadianen Zyklen der Genexpression wichtiger für das Immunsystem mittelbar oder unmittelbar relevanter Gene.

Man bräuchte eigentlich sehr genaue Verhaltenshinweise, wie man sich kurz vor und vor allem in den ersten zwei (oder mehr?) Wochen nach jeder Impfung verhalten sollte, **um das Potenzial der Impfung individuell maximal auszuschöpfen** – schließlich geht es bei der Impfung für Risikopatienten um Leben oder Tod – nicht *durch* die Impfung, sondern im Falle eines Impfversagens, einer Durchbruchinfektion.

Keiner kann zu den "Verhaltensfragen" im Moment etwas sagen, weil die Daten dazu schlichtweg fehlen (in Russland wird aber vor Alkoholkonsum gewarnt). Es ist auch nur bedingt zulässig, von Erkenntnissen, die man zu diesen Fragen bei anderen Impfungen gewonnen hat, auf die COVID-Impfstoffe zu schließen, da die Effekte impfstoffspezifisch sein können. Selbst unter den COVID-Impfstoffen mag es Unterschiede geben, was das richtige Verhalten zwecks Maximierung der Impfstoff-Wirksamkeit anbelangt. Ein mRNA-Impfstoff ist

biologisch etwas völlig anderes als ein Vektor-Impfstoff. Die Zeitabläufe sind anders: beim Vektorimpfstoff wird das Antigen unvermittelt “in voller Doses” verabreicht, beim mRNA-Impfstoff ist zunächst noch kein Antigen vorhanden – das Antigen (S-Protein oder ein Teil dessen) müssen die Zellen erst allmählich aus der mRNA selbst herstellen, und dieser Prozess läuft solange, bis die mRNA “aufgebraucht” (vollständig translatiert) ist – die Antigenkonzentrationen ist also unmittelbar nach der Impfung noch Null und steigt dann langsam an.

Die adjuvantierten Impfstoffen, die eventuell später in 2021 oder 2022 kommen könnten und wegen ihrer einfachen Lagerung ähnlich wie AZD1222 auch in Hausarztpraxen verimpft werden können, sind dann eher adjuvantierten Grippeimpfstoffen vergleichbar. Das ist dann eine dritte Klasse von Impfstoffen, für die die Rahmenbedingungen nochmals anders aussehen könnten.

Niemand sollte sich daher auf die 90 %, 94 % oder 95 % Schutzquote verlassen – auf individueller Ebene, für sich selbst. Ältere, Immunsupprimierte (sofern keine Kontraindikation gegen die Impfung besteht), Männer, Schlafgestörte, Personen, die “gegen” ihren Chronotyp leben, sollten besonders vorsichtig sein.

Man muss also damit rechnen, weniger gut geschützt zu sein, als es die Studien und Statistiken aussagen. Und dann stelle man sich vor, das Virus zirkuliert unerkannt stärker als je zuvor (da die Infizierten weiterhin infektiös sind, aber nicht mehr symptomatisch erkranken, also nicht mehr “entdeckt”, getestet und isoliert werden), und man stelle sich weiterhin vor, dass – dank stark zurückgehender Zahlen von *diagnostizierten (d.h. i.d.R. symptomatischen)* Neuinfektionen und Fallzahlen auf den Intensivstationen – die allgemeinen Schutzmaßnahmen erst zurückgefahren, dann aufgehoben werden, und auch von Risikopatienten wieder erwartet wird, dass sie “völlig normal” “wie vor Corona” am (Arbeits-)Leben teilnehmen. **Das Ende der Rücksichtnahme.**

Die Vision eines Schutzes durch Herden-Immunität ist für längere Zeit erstmal unreal. Man könnte ja argumentieren: auch wenn ich individuell nur zu 60, 70 oder 80 % durch die Impfung geschützt bin, weil ich alt und männlich bin oder gegen meinen Chronotyp lebe, schützt mich doch die Herden-Immunität?

Darauf braucht erstmal keiner zu setzen. Dazu müssten selbst bei den “alten” COVID-Varianten zwischen 60 – 70 % der Bevölkerung mit voll-sterilisierenden und unbegrenzt wirksamen Impfstoffen impfen lassen. Alle drei Voraussetzungen müssten dabei gleichzeitig erfüllt sein. Tatsächlich ist keine der drei Voraussetzungen erfüllt: wie die Umfragen zeigen, werden sich zunächst keinesfalls so viele Menschen impfen lassen; viele (Kinder, Jugendliche) können ja erstmal gar nicht geimpft werden.

Zweitens ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Impfstoffe ihre initial sehr hohe Wirksamkeit zeitlich unbegrenzt behalten, und drittens sind die Impfstoffe der ersten Generation nicht "vollsterilisierend".

Selbst ohne Escape-Mutationen lässt sich eine Herden-Immunität, die die Viruszirkulation dauerhaft abbricht und den R-Wert stabil auf 0 oder knapp über 0,0 herunterfährt, auf absehbare Zeit (2021, 2022?) nicht erwarten, und mangelnde Impfbereitschaft, einzelne schon jetzt absehbare dramatische Berichte über (angebliche oder tatsächliche) schwere Nebenwirkungen, Anti-Impf-Propaganda und Escape Mutationen könnten auch langfristig und dauerhaft dafür sorgen, dass keine Herden-Immunität aufgebaut werden kann, die zur Quasi-Ausrottung des Virus in Deutschland führt.

Die englische Variante B.1.1.7 (Alpha) macht ebenso wie andere Mutanten, die sich stärker verbreiten und infektiöser sind (z.B. aus Südafrika), die Hoffnung auf Herdenimmunität aber nun endgültig zunichte. Wegen ihrer hohen Infektiosität reichen nicht mehr Impfquoten von 60 – 70 %. Die Impfquote müsste mehr als 80 %, wahrscheinlich mehr als 85 % betragen, und das bei einem voll sterilisierenden Impfstoff ... unerreichbar (jedenfalls ohne generelle Impfpflicht, die es in Deutschland definitiv nicht geben wird, zumal sie schon am Grundgesetz scheitern wurde, so dass man das gar nicht näher diskutieren braucht; allenfalls wäre eine Impfpflicht für ganz bestimmte Berufsgruppen und Settings analog dem Masernschutzgesetz denkbar, auf keinen Fall aber eine generelle Impfpflicht).

Ist das nicht eine Situation, in der bestimmte Personengruppen eine Chemoprophylaxe mehr denn je benötigen?

- Die Geimpften, die sich nicht sicher sein können, ob die 90 oder 95 % Schutzquote auch für sie persönlich wirklich zutrifft?
- Die Geimpften, die mit Impfstoffen geimpft wurden, von denen man weiß oder annehmen muss, dass sie nicht gegen alle kritischen Varianten wirksam sind
- Die Geimpften, die aufgrund von Alter oder sonstiger Risikofaktoren damit rechnen müssen, dass die Impfung bei ihnen unterdurchschnittlich gut wirkt
- diejenigen, die sich wegen Kontraindikationen nicht impfen lassen können?
- diejenigen, die sich wegen Ängsten welcher Art auch immer nicht impfen lassen?

Vorbemerkung der aktuellen Fassung (18.12.2021)

Angesichts der nicht mehr abwendbaren Bedrohung durch Omicron, der extrem schlechten Wirksamkeit von zwei Impfdosen gegen Omicron und der eingeschränkten Wirksamkeit selbst der Booster-Impfung (von der man hofft, dass sie wenigstens schwere Verläufe verhindert, die aber ebenfalls symptomatische Infektionen und Infektiosität nicht sicher verhindern kann), stellt sich die Indikation zur Chemoprophylaxe dringender als je zuvor, vor allem für:

- Ungeimpfte
- Unzureichend Geimpfte, d.h. nur zwei Impfdosen (wobei sich die Frage stellt, ob die Impfdosen von Vaxzevria überhaupt noch mitgezählt werden dürfen, nachdem eine Studie bereits zeigte, dass 2 Dosen Vaxzevria keinerlei Schutz vor Omicron bieten!)
- Geboosterte, die im Infektionsfall (der auch durch die Boosterung nicht sicher verhindert werden kann) Risikofaktoren für einen schweren Verlauf aufweisen, sei es durch Alter ab 60 Jahre, Übergewicht oder relevante Komorbiditäten – dann auch unabhängig vom Alter.

Die Indikation zur Chemoprophylaxe, sei es nun PREP oder PEP, setzt andererseits natürlich auch relevante Expositionsrisiken voraus. Wer sich z.B. als Rentner oder Homeoffice-Arbeiter während der Omicron-Welle völlig aus allen Kontakten zurückziehen kann, muss sich über Chemoprophylaxe keine Gedanken machen, solange er keine Expositionsrisiken eingeht.

Auf der anderen Seite des Spektrums stehen die Beschäftigten, die viele Kontakte haben – sei es im Gesundheitswesen, im Bildungswesen oder Versorgungswesen (z.B. Geschäften, bestimmten Behörden). Sie können sich in Zeiten von Omicron nicht mehr auf ihren Impfstatus verlassen – vor allem, wenn sie Risikofaktoren für einen schweren Verlauf aufweisen.

Familien mit schulpflichtigen Kindern werden sich in der Omicron-Welle voraussichtlich komplett durchinfizieren. § 28a Absatz 8 Ziffer 7 verbietet das Schließen von Einrichtungen nach § 33 Infektionsschutzgesetz – also Kitas und Schulen. Da keine Kita-Pflicht besteht, können Eltern von Kindergartenkindern die Kinder zuhause halten – in Schulen ist das nicht möglich. Schon unter Delta wiesen Schulkinder die höchsten Inzidenzen in allen

Altersgruppen auf. Unter Omicron werden Schulen zu Superspreader-Events, und alle Bemühungen, die Omicron-Welle zu verlangsamen oder wenigstens in die Länge zu ziehen, um die Intensivstationen zu entlasten, werden scheitern, solange die Schulen offen bleiben – was sie nach § 28 a Infektionsschutzgesetz ausdrücklich **müssen**. Für Familienangehörige von schulpflichtigen Kindern gibt es damit keine Chance, sich Omicron zu entziehen, es sei denn sie haben eine “Superimmunität”, wie sie durch die Kombination aus bereits durchgemachter Infektion (Genesenenstatus) und Impfungen generiert werden kann – ein Status, der angesichts von Omicron noch besser ist als 3 x mRNA-Impfstoff.

Zugunsten der Chemoprophylaxe bei gegebener Risiko-(Expositions-)Konstellation spricht auch der Umstand, dass Deutschland effektiv keinen Zugriff auf frühe Therapien hat, die gegen Omicron wirksam sind und die Risikopatienten nach einem positive SARS-CoV-2-Test oder spätestens nach Einsetzen von Symptomen erhalten könnten. Weltweit betrachtet sind solche Therapien zwar verfügbar – aber eben nicht in Deutschland, oder nicht in den benötigten Mengen.

Bei den Tabletten wäre hier an Paxlovid von Pfizer zu denken. Von der EMA zwar noch nicht zur offiziellen Zulassung empfohlen, aber dennoch schon zur Anwendung. Pfizer kann im ersten Halbjahr 2022 aber gerade einmal 22 Millionen Therapieeinheiten (eine Therapieeinheit dauert 5 Tage) herstellen, die USA und andere Länder haben schon große Mengen bestellt ... Deutschland wird während der Omicron-Welle von Paxlovid entweder gar nichts oder nur sehr wenig sehen.

Die im November von der EMA zugelassene Antikörper-Kombination Casirivimab/Imdevimab, die auch von Deutschland beschafft wurde und damit grundsätzlich für uns verfügbar ist, ist nach Laboruntersuchungen gegenüber Omicron völlig unwirksam. Mehrere voneinander unabhängige Studien, zum Teil auch mit unterschiedlichen Labor-Assays, haben dies eindeutig und widerspruchsfrei bestätigt. Da gibt es keine Hoffnung mehr. Einge kaufte, noch nicht verbrauchte Restbestände sollten jetzt an Delta-Patienten verwendet werden; spätestens ab Februar ist Casirivimab/Imdevimab Geschichte.

Neu von der EMA zugelassen und wahrscheinlich gegen Omicron wirksam ist der monoklonale Antikörper S309 (Sotrovimab), Präparat Xevudy. Dieselben Labormethoden, die die Unwirksamkeit von Casirivimab/Imdevimab gegen Omicron zeigten, lassen erkennen, dass im Gegensatz dazu Sotrovimab gegen Omicron wirksam sein dürfte. Mit Ausnahme von einer Laborstudie zeigten zwar alle anderen Studien eine leicht verminderte neutralisierende Aktivität von Sotrovimab im Vergleich zu anderen Virusvarianten; das Ausmaß der Verringerung gilt aber als klinisch irrelevant. Sollte die klinische Erfahrung etwas anderes zeigen, käme eine Verdoppelung der Dosis als Ausgleich infrage – wenn genug Sotrovimab verfügbar wäre.

Die Omicron-Welle kommt viel zu schnell, als dass man auf Sotrovimab in ausreichenden Mengen setzen könnte, um alle Risikopatienten nach positivem Test oder nach Symptombeginn, also in den allerersten Tagen, damit zu versorgen (Infusion).

Es gibt sogar einen monoklonalen Antikörper, der gemäß den oben erwähnten Laborstudien gegen Omicron doppelt so gut wirkt wie gegen das ursprüngliche, vergleichsweise "harmlose" Wuhan-Virus und damit auch Sotrovimab aussticht: Bii-198 (Romlusevimab). Die Antikörperkombination Bii-196/Bii-198 wurde bereits in China zugelassen. Für uns ist das weit und breit nicht in Sicht!

Fazit: wir laufen ohne einen realistischen Zugang zu Therapieoptionen in die Omicron-Welle. Im Gegensatz zu manchen anderen Ländern, die schon auf Paxlovid oder Sotrovimab in größeren, wenn auch limitierten Mengen zurückgreifen können, oder China mit seinem "idealen" Antikörper Bii-196/Bii-198 stehen wir vor einem therapeutischen Nichts. Risikopatienten, die sich in Deutschland mit Omicron infizieren, können also nicht erwarten, dass sie eine nachweislich gegen Omicron gerichtete frühe Therapie erhalten können, die das Risiko der Progression, Hospitalisierung und Beatmungspflichtigkeit verringert.

Dies ist also eine Gemengelage, die die anlassbezogene Chemoprophylaxe für Risikopatienten notwendiger macht als je zuvor, da Risikopatienten unbedingt alles unternehmen müssen, um eine Infektion mit Omicron zu vermeiden.

Nicht-Risikopatienten könnten es auf den ersten Blick lockerer sehen. Die Kombination aus durchgemachter Omicron-Infektion und Impfungen (was sich ja bekanntlich nicht ausschließt, sondern bald zum Regelfall werden wird) dürfte einen optimalen Schutz vor zukünftigen Infektionswellen nach Omicron bieten und damit auch eine gewisse Freiheit in Zeiten, in denen es nach Omicron erneut kritisch wird. Aber auch Nicht-Risikopatienten sollten an das Risiko von Long-Covid denken. Zwar haben sie kaum Intensivstation und mechanische Beatmung zu befürchten, aber das Risiko von Long-Covid – mit seinen möglichen sozialen und finanziellen Folgen – zieht sich durch alle Altersgruppen, und wie bisherige Erkenntnisse zeigten, schützt auch ein guter Impfstatus nicht vor Long-Covid. Nach derzeitigem Kenntnisstand scheint ein "guter" Impfstatus vergleichsweise effektiver vor schwersten Verläufen als vor Long-Covid zu schützen. Unter dem Aspekt des Long-Covid-Risikos ist daher auch für Nicht-Risikopatienten eine Omicron-Infektion (trotz der Perspektive einer erhöhten "Freiheit" und Risikolosigkeit in der Zeit "danach") nicht erstrebenswert.

CHEMOPROPHYLAXE-CHARTS

Wichtige Vorbemerkung:

Ein wichtiges Element der Prophylaxe stellen antiseptische bzw. protektive Maßnahmen im Nasen-, Mund- und Rachenbereich, also den Eintrittspforten für das Virus bzw. den bei der initialen Ausbreitung des Virus besonders betroffenen Schleimhautregionen.

Mit Ausnahme von Carrageen-Nasenspray liegen aber keine Studien in einer Größe und Qualität dazu vor, dass sie hier beim Rating mit berücksichtigt werden können. Das heißt aber nicht, dass solche lokalen Maßnahmen unwirksam wären, nur weil sie hier aus methodischen Gründen nicht aufgeführt werden können.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft hat hierzu Empfehlungen herausgegeben:

https://www.krankenhaushygiene.de/pdfdata/2020_12_02_Empfehlung-viruzides-gurgeln-nasenspray.pdf

Für Mund- und Rachenspülungen/Gurgeln steht eine Vielzahl von Präparaten zur Verfügung, die sich laut Laborstudien als gut wirksam erwiesen haben (wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß):

Brief overview over available *in vitro* data based on MEISTER et al., STEINHAUER et al., STATKUTE et al., DAVIES et al., MUNOZ-BASAGOITI et al., ANDERSON et al. suggests the following ranking:

First rank (very high effectiveness, > 5 log₁₀)

Listerine Advanced Gum Treatment, some CPC-containing formulations (Dentyl Dual Action, Dentyl Fresh Protection); OraWize+ Aqualution Systems (0.01-0.02% stabilised hypochlorous acid);

Possibly also first rank (unsure): Dequonal and Octenisept** (not tested in the extremely sensitive assay of STATKUTE et al.), CPC 0.07 % (ANDERSON et al., >4log₁₀ below limit of detection)

Second rank (high effectiveness, > 2.5 log₁₀)

Other CPC-containing formulations (like SCD Max, Perio Aid Intensive Care, Vitis CPC Protec); PVP-Iodine (0.5 %), Povident (0.58 % PVP-I; close to the border of the first rank); Listerine Cool Mint and Cool Mint Mild (without alcohol); Listerine Total Care (close to the border to the first rank), Dequonal and Octenisept** (if not rank 1), Listerine Advanced Defense Sensitive (alcohol-free, 1.4 % dipotassium oxalate)

Low effectiveness (about ~ 1 log₁₀ or less):

Octenidol, chlorhexidine 0.12 or 0.2 % (with and without ethanol), formulations with 1 % H₂O₂ or 1.5 % H₂O₂ (like Peroxyl Colgate)

No effectiveness at all:

21 % and 23 % ethanol (even 70 % ethanol needs 30 seconds for complete inactivation of SARS-COV-2), *possibly*: Peroxyl Colgate

** not highly recommended because of long-lasting bitter taste

Quelle: Early systemic and local therapeutic options in COVID-19 disease.

<http://freepdfhosting.com/35f285c9f2.pdf>

Leider kommen die meisten Präparate, die für Mundspülungen und Rachengurgeln geeignet sind, nicht für die Anwendung an der empfindlichen Nasenschleimhaut infrage.

Gut verträglich und wissenschaftlich durch klinische Studien evaluiert sind carrageen-haltige Nasensprays (z.B. Algovir Effekt). Eine chemikalienfreie Alternative, ebenfalls eine Schutzschicht auf der Nasenschleimhaut zu generieren, bietet Bentrio. Die Ausbildung von antiviralen oder rein mechanischen Schutzschichten auf den Nasenschleimhäuten dürfte vor allem in der Präexposition- Prophylaxe hilfreich sein, aber auch in der Postexpositionsprophylaxe die Ausbreitung der Viren behindern und damit den Anstieg der Viruslast verlangsamen (was dem Immunsystem mehr Zeit lässt, die Abwehr zu optimieren).

Auch Nasensprays mit Cetylpyridinium-Chlorid gelten als vielsprechend, nachdem sich Cetylpyridinium entgegen anfänglicher Bedenken in Laborstudien mit cetylpyridinium-haltigen Mundspülungen als hochwirksam erwies.

Auf ca. 0,5 % verdünntes Povidon-Jod (z.B. Betsodona) kommt ebenfalls als Nasenspray oder –spülung infrage, insbesondere unmittelbar nach Risikoexposition als frühe Postexpositionsprophylaxe. Auf keinen Fall darf die Povidon-Jod-Konzentration aber 1,25 % überschreiten, weil dann die Schlagfrequenz der Flimmerhärchen des Nasenepithels beeinträchtigt wird – und damit die Reinigungsleistung des Epithels. Das Verdünnen vorgefertigter, höher konzentrierter Lösungen ist also sehr genau vorzunehmen, wobei 1 % als Obergrenze nicht überschritten werden sollte.

Darüber hinaus sollte ein guter Vitamin-D-Spiegel im Blut angestrebt werden, was gerade im Winter und frühen Frühjahr kritisch ist, wenn die im Sommer natürlicherweise aufgebauten Spiegel wieder abfallen. Bei der Vitamin-D-Prophylaxe geht es weniger um die Vermeidung von SARS-CoV-2-Infektionen an sich, als um die Senkung des Risikos für einen schweren Verlauf der COVID-Erkrankung.

Wünschenswert wäre ein Spiegel von mindestens 50 ng/ml. Der Vitamin-Spiegel kann in ärztlichen Laboren gemessen werden; es gibt auch Selbsttests für zuhause, die man allerdings dann zur weiteren Bearbeitung einschicken muss, und das Ergebnis wird dann mitgeteilt. Sie dienen der groben Orientierung, wo man mit seinem Vitamin-Status steht.

Wer seinen Vitamin-Level nicht messen lässt, sollte sich bei der täglichen Einnahme an den Empfehlungen der DGE orientieren (20 µg = 800 IE pro Tag), um Überdosierungen und zu hohe Vitamin-Level, die z.B. zu Nierenproblemen führen können, zu vermeiden. Bei dieser Tagesdosis sind Überdosierungen ausgeschlossen. Wer durch Labortest einen sehr niedrigen Vitamin-D-Spiegel hat, muss natürlich zunächst höhere Dosen einnehmen, bis er den Level von 50 ng/ml erreicht, und danach auf eine Erhaltungsdosis von 800 IE zurückschalten.

Wenn man im Handel Tabletten/Kapseln mit 4000 IU oder 5000 IU bekommt oder umgerechnet auf die Vitamin-D-Menge kostengünstiger sind als solche mit 800 IU, ist das aber nicht schlimm. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Vitamin D muss dieses nicht unbedingt täglich genommen werden wie ein Medikament, das schnell im Körper metabolisiert wird. Eine 4000-IU-Kapsel reicht dann für 5 Tage, eine 5000-IU-Kapsel für 6 Tage. Empfehlenswert ist auch, im Zusammenhang mit Vitamin D auf eine ausreichende Zufuhr auf Vitamin K2 zu achten. Manche Präparate enthalten dies bereits zusammen mit Vitamin D; ansonsten sollte man es separat supplementieren.

BORSCHÉ L et al., COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/ml 25(OH)D3: Results of a systematic review and meta-analysis.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.22.21263977v1.full.pdf>

Platz 1a: (NICHT IN DEUTSCHLAND!)

Ivermectin-Tropfen (oral) + iota-Carrageen als Nasen- und Mundspray

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04425850>

Schutzeffekt: 100 % (Infektionsrate: 0 % vs. 11,2 % nach 28 Tagen in HCWs) (=Healthcare Workers)

Signifikanz: sehr hoch $p < 0.0001$

Studiendesign: prospektive kontrollierte Kohortenstudie

Beobachtungszeit: 28 Tage; 131 HCWs in der Interventionsgruppe, 98 in der Kontrollgruppe

Intervention:

„1 drop IVM buccal drops (6mg/ml) + 5 sprays iota-carrageenan nasal spray (0.17mg/spray) (nasal + buccal) both repeated 5 times per day + PPE“ vs. „PPE only“ in the control group“

Update:

Nach der Pilotstudie wurde eine größere Studie mit vereinfachtem Dosierungsschema durchgeführt:

CARVALLO H et al., Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation, doi:10.31546/2633-8653.1007

Die Studie wurde über 3 Monate geführt mit 788 HCWs in der IVM/Carrageen-Gruppe und 407 Kontrollen. Innerhalb der 3 Monaten erwiesen sich 0 % der 788 HCWs unter PREP, aber 58,2 % der Kontrollen als infiziert.

Die Carrageen-Anwendung erfolgte jetzt nur noch 4 x täglich, Ivermectin wurde einmal wöchentlich (dann aber in der Dosis von 12 mg) appliziert. (In der Pilotstudie waren nur 7,5 mg IVM pro Woche – aber über 35 Einzeldosen hinweg auf die Woche verteilt – gegeben worden).

Die Autoren gaben später an, dass die den Effekt auf Ivermectin zurückführen und die Zugabe von Carrageen für nicht erforderlich halten (Quelle: IVMMETA website).

Eigene Anmerkung: Diese Aussage ist aber als fraglich zu bewerten. Eine 100 %-Schutzwirkung wurde in den Ivermectin-Prophylaxe-Studien, die auf Carrageen verzichteten, nämlich nicht erreicht. Ein kleiner Zusatznutzen von Carrageen ist in der Gesamtschau der Studienergebnisse daher durchaus plausibel.

Risikobewertung: in der Interventionsgruppe wurden keine Nebenwirkungen angegeben (weder schwere Nebenwirkungen noch nicht-schwere Nebenwirkungen)

Ranking: Wegen 100 % Schutzeffekt auf den ersten Platz gesetzt. Prospektives, kontrolliertes Design. Observationale prospektive Kohortenstudie. Keine Randomisierung, kein Placebo. Studiendesign daher suboptimal. Es ist aber unplausibel, dass HCWs mit niedrigerem Expositionsrisiko an der recht aufwendigen Prozedur (da man 5 x am Tag daran denken muss) *eher (d.h. wahrscheinlicher)* teilnahmen als solche mit hohem Expositionsrisiko.

Da keinerlei Nebenwirkungen berichtet wurden, wurde das Ergebnis trotz der Einschränkungen beim Studiendesign auf Platz 1 angesetzt, zumal die Anzahl der Studienteilnehmer deutlich höher war als bei der MW-Studie, mit der die Ivermectin-Studie um den Platz 1 konkurriert. Außerdem sind die Ergebnisse aus der größeren Zweitstudie mit der Pilotstudie konsistent, trotz vereinfachter Anwendung. Und auch die MW-Studie ist nur prospektiv kontrolliert und *nicht* placebo-kontrolliert und *nicht* randomisiert, somit sind beide Studiendesigns qualitativ vergleichbar.

Damit stellen die viel höhere Teilnehmerzahl und der noch höhere Schutzeffekt (100 % vs. 93 %) Argumente dafür, die Ivermectin-Carrageen-Studie auf Platz 1 zu setzen und höher zu bewerten als die MW-Studie.

Allerdings hat die MW-Studie aber zwei unschlagbare Vorteile:

(1) Es handelt sich um eine einmalige Intervention (zwei gleichzeitige Injektionen), die zumindest für eine längere Zeit – zumindest ein halbes Jahr – „vorhält“ (genau ist die Wirksamkeit der MycobacteriumW-Injektion noch nicht absehbar), während man an die Ivermectin-Carrageen-Intervention ständig denken muss ... in der Studie erfolgte die Applikation 5 x bzw. 4 x am Tag. Ist es realistisch, das in dieser Konsequenz über Monate und Jahre durchzuhalten? HCWs – wie in der Studie aus Argentinien – mögen das für ein paar Wochen oder wenige Monate während des Höhepunktes der lokalen Pandemie anwenden können – eine breite, langfristige Anwendung in der Bevölkerung über viele Monate und Jahre erscheint dagegen eher unrealistisch.

Im Vergleich dazu hat die Mycobacterium-w-Injektion als einmalige Intervention mit lange anhaltender Wirkung einen unschlagbaren Vorteil.

(2) Darüberhinaus bietet die Mycobacterium-W-Injektion die Option, im Rahmen einer „Double Protection Strategy“ in Kombination mit einer COVID-Impfung (die nicht unbedingt zeitgleich verabreicht werden muss) die Chance auf einen nahezu 100 %-Schutz gegen

COVID-19 zu generieren, der selbst dann noch sehr gut wirkt, wenn Escape-Mutationen dazu führen, dass der COVID-Impfstoff selbst nicht mehr oder nur noch eingeschränkt wirkt.

Es gibt zwar weitere Kandidaten, die *vielleicht* für eine „Double Protection Strategy“ als „Partner“ für die COVID-Impfung infrage kommen *könnten* (andere Mycobacterien-Stämme, bestimmte BCG-Stämme, beta-Glucane, vielleicht sogar eine erneute Masen-Mumps-Röteln-Impfung) – das ist aber noch alles spekulativ, und hierzu sind erst einmal Studienergebnisse abzuwarten. Für Mycobacterium W liegen sie bereits vor.

Double Protection Strategy: <http://freepdfhosting.com/437d9e1634.pdf>

Fazit: In der Gesamtschau aller Aspekte sind die Ergebnisse der indischen Studie zur Mycobacterium-W-Injektion daher so wertvoll, dass auch diese Maßnahme den ersten Platz der Prophylaxe-Charts verdient hätte. Daher wird der erste Platz zweimal vergeben: an die Ivermectin-Carrageen-Kombination und an die Mycobacterium-W-Injektion. Platz 2 entfällt dann.

Rolle von VoCs inkl. Omicron: Da der prophylaktische Wirkungsmechanismus von Ivermectin nicht sicher aufgeklärt ist, lassen sich keine Prognosen stellen, ob VoCs seine prophylaktische Wirksamkeit beeinträchtigen. Die lokale Wirksamkeit von Carrageen beruht dagegen auf Mechanismen, die durch Mutationen der RBD des Spike-Proteins nicht direkt beeinflusst werden dürften.

Erhältlichkeit in Deutschland: Unmöglich

Die orale/nasale Ivermectin-Carrageen-Kombination ist in Deutschland nicht realisierbar. Ivermectin ist in Deutschland nur als Tablette zugelassen, und auch dies nur für die Indikation „Krätze“ (außerdem als Salbe zur Behandlung von Rosazea). Als Tropfen ist Ivermectin in der Humanmedizin in Deutschland nicht erhältlich.

Damit kann dieses Prophylaxekonzept in Deutschland nicht repliziert werden.

Außerdem ist anzumerken, dass die Rolle von Ivermectin bei COVID-19 äußerst umstritten ist. Allerdings sind Therapie und Prophylaxe streng voneinander getrennt zu betrachten, was leider nicht immer geschieht. Ein Medikament, das in der Therapie versagt oder nur bescheidende Erfolge zeigt, kann trotzdem in der Prophylaxe erfolgreich sein. Dafür gibt es durchaus Beispiele; so ist Tenofovir/Emtricitabin in der HIV-Prophylaxe sehr erfolgreich, reicht aber zur Therapie einer manivesten HIV-Infektion nicht aus.

Iota-Carrageen-Nasenspray ist in Deutschland rezeptfrei erhältlich (mehrere Präparate im Handel) und kann natürlich auch in den Mund gesprüht werden.

Die Studie lässt allerdings keine Aussagen zu, welchen Effekt die Iota-Carrageen-Behandlung allein hat, da nur die Kombination mit Ivermectin gegen Kontrollen ausprobiert wurde. Es gab keinen Studienarm, der lediglich Iota-Carrageen ohne Ivermectin nasal und oral applizierte.

Platz 1b (statt Platz 2): (NICHT IN DEUTSCHLAND!)

Mycobacterium w Vakzine (*Mycobacterium indicus pranii*) (Abk.: MW)

Erste Studie:

JAIWAL SR et al., Innate Immune Response Modulation and Resistance to SARS-CoV-2 infection: A Prospective Comparative Cohort Study in High Risk Healthcare Workers.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.20.20214965v1.full.pdf>

Zweite Studie:

JAIWAL SR et al. (2), Impact Of an Immune Modulator Mycobacterium-w On Adaptive Natural Killer Cells and Protection Against COVID-19.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.14.21267696v1.full.pdf>

Schutzeffekt: 93,3 % (1. Studie)

Die einzige Infektion in der geimpften Gruppe war mild und ging mit 3 Tagen Symptombdauer einher, im Vergleich zu median 12 Tagen in der Kontrollgruppe.

Signifikanz: hoch $p = 0.0001$

Studiendesign: prospektiv kontrolliert

Beobachtungszeit: Die Beobachtungszeit war 100 Tage für alle Personen (Impf- und Kontrollgruppe) - das ist mehr als die FDA für COVID-Impfstoffe verlangt (2 Monate).

Biasrisiko: es gab Bias, aber dieser Bias geht zulasten der geimpften Gruppe, denn die geimpfte Gruppe wurde **stärker überwacht** (mehr PCR-Untersuchungen) und war auch **stärker** gegenüber COVID **exponiert**.

Präparat: 0,1 ml Mw Sepsivac, Cadila Pharmaceuticals, India, intradermal in beide Arme. TLR2-Agonist zur Modulation der angeborenen Immunantwort. Bisherige Anwendung seit einigen Jahren bei Lepra, aber auch Genitalwarzen und bestimmten Krebsformen in Indien.

Studienteilnehmer: Verum: 32 hochexponierte Krankenhausmitarbeiter, die mit Corona-Patienten arbeiteten, auf dem Höhepunkt der Epidemie in New Delhi; Kontrollen: 64 Krankenhausmitarbeiter. Erfassung von Symptomen sowie anlassbezogene und außerdem routinemäßige PCR-Untersuchungen.

PCR-bestätigte Infektionen nach 100 Tagen Beobachtungszeit: 1/32 vs. 30/64, $p = 0.0001$.

Schutzeffizienz: 93,33 % (95%-Konfidenz: 53,3 bis 99,1 %).

Hazard-Ratio für COVID-Infektion in der Kontrollgruppe im Vergleich zur MW-Gruppe: 19,025 ($p = 0,0038$).

Schwere der Erkrankung: 1 milde Erkrankung (3 Tage Symptome) in der MW-Gruppe; mediane Symptombdauer in der Kontrollgruppe: 12 Tage (Spanne: 3 – 36 Tage). 4 Hospitalisierungen in der Kontrollgruppe, kein Todesfall.

2. Studie

Ebenfalls unrandomisiert; 100 Teilnehmer (50 Sepsivac, 50 Kontrollen; Medianalter erneut 28 vs. 28 Jahre):

Risikoreduktion für symptomatische Infektion zwischen Tag 15 und 180: 82 %

Risikoreduktion für symptomatische Infektion zwischen Tag 15 und 150: 100 %

Drei mild-symptomatische Infektionen nach Tag 150. Die Daten sprechen dafür, dass die Wirksamkeit ab dem 150. Tag etwas zurückgeht, aber weiterhin ein Schutz vor moderaten oder schweren Verläufen besteht.

Insgesamt kam es zwischen dem 15. und 180. Tag zu 3 Infektionen (alle mild) in der Sepsivac-Gruppe, im Gegensatz zu 17 Infektionen in der Kontrollgruppe, von denen 6 moderat ausfielen und eine Hospitalisierung erforderten.

Risikobewertung: im Gegensatz zur BCG-Impfung (bis Ende der 90er Jahren in Deutschland empfohlen und bei ca. 90 % der Kinder durchgeführt) mit lebenden, abgeschwächten Mycobakterien handelt es sich bei Mycobacterium w um einen abgetöteten (hitze-inaktivierter) Stamm eines bestimmten Mycobakteriums.

Nur ein Impftermin (wenn auch zwei Injektionen, an jedem Arm eine, gleichzeitig).

Laut JAISWAL et al. nur lokale Nebenwirkungen (Impfreaktion an der Einstichstelle), aber keine systemischen Nebenwirkungen, wie sie bei den COVID-Impfungen vor allem an den Tagen 1 bis 3 nach der Impfung zu erwarten sind.

Ein Nachteil ist, dass die Impfpopulation relativ jung war (median 28 Jahre sowohl in der Impf- wie in der Kontrollgruppe in der 1. Studie) und es daher unklar bleibt, ob die Impfung auch bei Älteren genauso gut wirkt.

Ranking: s. Erläuterung bei Rank 1a

Rolle von VoCs: Da Sepsivac / Mycobacterium-w-Präparate die trainierte angeborene Immunantwort stärken und VoCs wie B.1.1.7 in eine Richtung evolvierten, die es ihnen ermöglicht, dieser frühen Immunantwort besser zu entkommen, besteht das Risiko, dass Mycobacterium-w-Impfungen gegenüber VoCs weniger wirksam sind als gegenüber den ursprünglichen SARS-CoV-2-Varianten (Wildtyp), die zur Zeit der JAISWAL-Studie in Indien zirkulierten. Die zweite JAISWAL-Studie erfolgte zwischen September 2020 und Februar 2021 und damit noch vor dem Aufstieg von Delta in Indien.

Erhältlichkeit in Deutschland: Unmöglich

Zugelassen in Indien. Ein Import nach Deutschland ist nicht nur unmöglich, sondern wäre auch illegal. Aber auch ein illegaler Import auf dem Postweg wäre unpraktikabel, da Temperaturen und Kühlketten eingehalten werden müssten.

Damit besteht ein Unterschied zur HIV-PREP, die vor Jahren auch illegal von Indien über den Umweg über England ihren Weg nach Deutschland gefunden hat, bevor sie zuerst zur legalen Privatleistung und dann zur Kassenleistung wurde. Eine bemerkenswerte Karriere: **HIV-PREP als eine Straftat, die sich zur Kassenleistung entwickelt hat.** Dabei ging es aber um Tabletten, denen keine technischen Versandhindernisse (wie Kühlketten) im Wege standen.

Vgl. hierzu die Satire „Das Denkmal des unbekanntes Straftäters“:

<http://freepdfhosting.com/8a8df0fbb9.pdf>

Platz 3:

Quercetin + Vitamin C + Bromelain

Täglich insgesamt 500 mg Quercetin, 500 mg Vitamin C, 50 mg Bromelain, aufgeteilt in zwei Dosen.

ARSLAN B et al., Synergistic Effect of Quercetin and Vitamin C Against COVID-19: Is a possible possible Guard for Front Liners. <https://europepmc.org/article/ppr/ppr239932>

PREP-Setting

Schutzeffekt: Risikoreduktion 93,5 %

Prophylaktisch bei hoch exponierten HCWs in der Türkei.

SARS-CoV-2-Infektionen (IgG-bewiesen): 1/71 (QCB) statt 9/42 (Kontrollen) (1,4 % statt 21,4 %); 9 der insgesamt 10 Infektionen waren symptomatisch.

Studiendesign: prospektiv, RCT

Beobachtungszeit: 3 Monate; IgG-Untersuchung im 4. Monat

Die Originalarbeit von ARSLAN et al. ist inzwischen von SSRN entfernt „at the request of the author, SSRN, or the rights holder“, aber weiterhin verfügbar über <https://europepmc.org/article/ppr/ppr239932>.

Die Gründe für die Entfernung von der SSRN-Seite sind nicht bekannt.

Ranking: Die Effektstärke (93,5 % Risikoreduktion) ist durchaus vergleichbar mit der ersten JAISWAL-Studie zu Mycobacterium w. Gerade auch wegen der unkomplizierten Zugänglichkeit von Quercetin, Bromelain und Vitamin C wäre die Methode daher ein Kandidat für Platz 1. Außerdem kommt sie ohne das umstrittene Ivermectin aus. Alles spricht daher dafür, diese Methode auf Platz 1 zu setzen. Kritisch ist hier aber zu werten, dass die Arbeit inzwischen aus unbekanntem Gründen von der SSRN-Seite entfernt wurde. Da der

Rank 2 nicht besetzt werden kann, da der Rank 1 doppelt besetzt ist, wird die ARSLAN-Arbeit aus dem vorgenannten Grund abgestuft und auf Platz 3 gesetzt.

Rolle von VoCs: Unbekannt; die multiplen Wirkungsmechanismen von Quercetin, wie sie vor allem die Arbeit von RONDANELLI et al. detailliert darlegt, sprechen aber dafür, dass es keine Gründe anzunehmen, dass Quercetin gegenüber der Vermeidung von COVID-19 durch VoCs (symptomatische Infektion) weniger wirksam sein könnte.

Erhältlichkeit in Deutschland:

Problemlos.

Platz 4:**Ivermectin (Krätzemittel) (multi-dose)****(NICHT IN DEUTSCHLAND! – wäre off label)****(hier: allein, d.h. ohne parallele Carrageen-Anwendung, vgl. Platz 1)**

a)SHOUMAN W: NCT04422561 prospektiver RCT, abgeschlossen, Ergebnisse unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04422561>

b)BEHERA P et al., Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1.full.pdf>

c)AGUIRRE-CHANG C, TRUJILLO FIGUEREDO A, COVID-19: IVERMECTIN PROPHYLAXIS IN ADULT CONTACTS. First Report on Health Personnel and Post-Exposure Prophylaxis. July 2020. DOI: 10.13140/RG.2.2.11985.35680/3

(in der Reihenfolge absteigender Qualität der Evidenz)

Schutzeffekt: bis zu 87 % (bei SHOUMAN W in einem PEP-Setting)

Prophylaktisch bei HCWs in Indien: Schutzeffekt bis zu 73 % (bei zwei Dosen im Abstand von 4 Tagen; eine Dosis brachte keinen Schutzeffekt)

Das Ranking gilt aber nur für ein Multi-Dose-Regime. Eine Einzeldosis erwies sich in drei Studien als völlig ineffektiv (BEHERA et al. 1, BEHERA et al. 2, SEET et al.), so dass ein Ranking nur auf das Multi-Dose-Regime bezogen werden kann.

Signifikanz: hoch $p < 0.001$ in BEHERA et al.

Studiendesign: prospektiv kontrolliert bei SHOUMAN et al. (PEP), retrospektiv observational (Fall-Kontroll-Studie) bei BEHERA et al. (PREP), prospektiv unkontrolliert bei AGUIRRE-CHANG et al. (PEP)

Beobachtungszeit: unterschiedlich je nach PREP- oder PEP-Setting

Dosisempfehlung nach BEHERA et al. (nicht für Schwangere geeignet; im empfängnisfähigen Alter Kontrazeption erforderlich)

- Körpergewicht: 40 – 60 kg: 15 mg Ivermectin; 60 – 80 kg: 18 mg Ivermectin; > 80 kg: 24 mg Ivermectin;
- zweite Dosis (wie oben) nach 4 Tagen (72 Stunden später)
- bei PREP: nächste Dosis nach weiteren 30 Tagen (dann jeweils nur eine Dosis und wieder 30 Tage warten)
- auf nüchternen Magen mit Wasser einnehmen (2 Stunden Abstand zur nächsten Mahlzeit) (nach BEHERA et al., modifiziert)

Die Website <https://ivmmeta.com/> listet inzwischen 10 Studien zur Ivermectin-Prophylaxe auf (Stand: 13.1.2021), von 9 klinische Studien (darunter 3 randomisierte kontrollierte Studien = RCTs) und eine ökologisch-epidemiologische Studie im Zusammenhang mit den Auswirkungen der Parasitenprophylaxe mit Ivermectin in manchen tropischen und subtropischen Ländern auf die COVID-Inzidenz.

Die 9 klinischen Studien umfassen 3663 Patienten ergeben in der Gesamtschau eine Risikoreduktion unter Ivermectin-Prophylaxe um 90 % (relatives Risiko: 0.10; Konfidenzintervall: 0,04 – 0,23).

Betrachtet man nur die 3 RCTs zusammen (insgesamt 738 Patienten), ist der Schutzeffekt in den RCTs mit einem relativen Risiko von 0.107 nicht geringer als in der Gesamtschau der Studien. Das ist ein bemerkenswerter Effekt, da Effekte in RCTs gewöhnlicherweise schwächer ausfallen als in Nicht-RCTs, weshalb Nicht-RCTs in der evidenzbasierten Medizin nur noch sehr eingeschränkt und mit großen Vorbehalten ernstgenommen werden.

Unter den 9 Studien gingen allerdings auch vier Studien mit Ivermectin-Tropfen und Carrageen ein, also jene Kombination, die auf Platz eingesetzt wurde. Berücksichtigt man nur die 5 Studien mit Ivermectin-Tabletten ohne Carrageen, ergibt sich ein relatives Risiko von 0.23 bei 1132 Teilnehmern (wenn man die Studien nur nach der Anzahl der Teilnehmer gewichtet) im Vergleich zu einem relativen Risiko von 0.08 bei 2531 Teilnehmern in den vier Studien mit lokaler Ivermectin- und Carrageen-Applikation.

Ranking: Effektstärke (für Ivermectin-Tabletten ohne Carrageen-Anwendung) geringer als bei Platz 1a und 2=1b (92 bzw. 93 % Risikoreduktion); Effektstärke etwa ebenso hoch wie bei 4, aber Signifikanz-/Evidenzniveau höher als bei Platz 4, außerdem weniger zeitaufwendig als Platz 4. Ordnet sich daher logisch zwischen Platz 1 / 2 auf der einen und Platz 4 auf der anderen Seite ein.

Rolle von VoCs: Da der prophylaktische Wirkungsmechanismus von Ivermectin nicht sicher aufgeklärt ist, lassen sich keine Prognosen stellen, ob VoCs seine prophylaktische Wirksamkeit beeinträchtigen.

Erhältlichkeit in Deutschland:

Verschreibungspflichtig. Anwendung zur Prophylaxe oder Behandlung von COVID-19 liegt außerhalb der Zulassung. **Faktisch unzugänglich, es sei denn, man infiziert sich mit Krätze.**

So absurd das klingt, das gab es tatsächlich in einem französischen Pflegeheim. Die Insassen (Durchschnittsalter 90 Jahre) und Mitarbeiter bekamen daraufhin Ivermectin-Prophylaxe, und als COVID ausbrach, erkrankten nur wenige Insassen und Mitarbeiter; die wenigen Erkrankungen waren mild und niemand starb – trotz des Durchschnittsalters von 90 Jahren!

BERNIGAUD C et al., Ivermectin benefit: from scabies to COVID-19, an example of serendipity *Annals of Dermatology and Venereology*, doi:10.1016/j.annder.2020.09.231

Außerdem ist anzumerken, dass die Rolle von Ivermectin bei COVID-19 äußerst umstritten ist. Allerdings sind Therapie und Prophylaxe streng voneinander getrennt zu betrachten, was leider nicht immer geschieht. Ein Medikament, das in der Therapie versagt oder nur bescheidende Erfolge zeigt, kann trotzdem in der Prophylaxe erfolgreich sein. Dafür gibt es durchaus Beispiele; so ist Tenofovir/Emtricitabin in der HIV-Prophylaxe sehr erfolgreich, reicht aber zur Therapie einer manifesten HIV-Infektion nicht aus.

Die EMA lehnte die Verwendung von Ivermectin zur Prophylaxe und Therapie außerhalb randomisierter klinischer Studien in einer Stellungnahme aus dem März 2021 ab.

In Tschechien und in der Slowakei wurde auf Landesebene Ivermectin aber befristet zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19 zugelassen; für die Slowakei zunächst für 6 Monate:

<https://ockbgkek6vfmhahzvs46a7ewy-adwhj77lcyoafdy-www-health-gov-sk.translate.google.com/Clanok?covid-19-27-01-2021-ivermectin>

Platz 5

Umifenovir (Arbidol) als PEP

(NICHT IN DEUTSCHLAND!)

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.

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.

Schutzeffekt 94,4 – 97,5 % bei 3x täglich 200 mg

Signifikanz: hoch bis $p = 0.0006$

Studiendesign: retrospektive Vergleichsstudie Umifenovir versus Oseltamivir oder keine Prophylaxe; PEP-Setting

Beobachtungszeit: Einnahmedauer im Durchschnitt 7 Tage (4 – 14 Tage)

Historie/Teilnehmer:

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 oder nichts 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, $p = 0,0003$). 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.

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 aber nur 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 entwickelten 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.

Ranking: trotz des mit 94,4 bis 97,5 % höchsten Schutzeffektes (nach Platz 1: Ivermectin-Tropfen + Carragen-Spray) wurde die ZHANG-Studie nur auf Platz 5 gesetzt, weil es sich um eine **retrospektive** unrandomisierte Vergleichsstudie handelt. Entsprechendes gilt für die YANG-Studie mit niedrigerer Dosis. Auch die Diagnostik erfolgte nicht so konsequent wie in den beiden Studien auf Platz 1 oder 2; sie erfolgte im wesentlichen klinisch (symptomatische Erkrankung). Ziel war also nicht unbedingt die Vermeidung von Infektionen im Sinne von

PCR- oder Seropositivität, sondern die Vermeidung einer COVID-konformen Erkrankung. Im Januar/Anfang Februar standen auch noch nicht genügend geeignete und nahezu 100 % spezifische/sensitive Testmöglichkeiten in China zur Verfügung. Effektstärken (wie hier von 94,4 – 97,5 %) aus retrospektiven Studien lassen sich häufig in prospektiven randomisierten Studien nicht im gleichem Ausmaß reproduzieren.

Die schwächere Effektstärke bei YANG et al. passt aber zu einer plausiblen Dosis-Wirkungs-Beziehung mit sehr hohem Schutzeffekt vor klinischer Erkrankung bei 3 x 200 mg Arbidol pro Tag und moderatem Effekt bei 1 x 200 mg pro Tag. Die Ergebnisse beider Studien im direkten Vergleich untereinander sind daher plausibel und stützen die Annahme einer effektiven Prophylaxewirkung von Arbidol. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der weniger rigorosen Endpunkte kann aber dennoch nur der 5. Platz vergeben werden. Die Studien auf den Plätzen 1 bis 4 sind alle prospektiv.

Es mag daher durchaus sein, dass Arbidol eigentlich ein höheres Ranking verdienen könnte als einige der höher platzierten Kandidaten, aber das retrospektive un-randomisierte Design der beiden Arbidol-Studien lässt zur Zeit keinen direkten Vergleich mit den Kandidaten der Plätze 1 bis 4 zu.

Risikobewertung: In den 70er Jahren entwickelt; jahrzehntelange Anwendungserfahrung als OTC-Präparat z.B. zur Vorbeugung und Behandlung der Grippe; in manchen Jahren das am häufigsten verkaufte OTC-Präparat in Russland. Daher große und langfristige Anwendungserfahrung. Gilt als gut verträglich, manchmal leichte Durchfälle oder vorübergehende Transaminasenerhöhungen.

Die Langzeitanwendung von Umifenovir (und damit die Anwendbarkeit zu einer längerfristigen PREP) ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Rolle von VoCs: Da es sich um einen Entry-Inhibitor handelt, der die Aufnahme von SARS-CoV-2 in Zellen hemmt, lässt sich nicht ausschließen, dass die Wirksamkeit von Umifenovir durch Mutationen in der RBD des Spike Proteins beeinflusst wird. Das wurde bisher nicht untersucht. Außerdem fördert Umifenovir die frühe Interferon-Produktion auf der respiratorischen Schleimhaut, die zur angeborenen Immunantwort gehört. VoCs evolvierten in die Richtung, sich der frühen angeborenen Immunantwort zu entziehen.

Damit ist die Wirksamkeit von Umifenovir in Bezug auf VoCs unklar und müsste neu untersucht werden, mindestens *in vitro*, besser noch in Tierversuchen.

Erhältlichkeit in Deutschland: Unmöglich.

Umifenovir ist zugelassen in Russland, Belarus, China.

Keine Zulassung in der EU oder bei der FDA.

Ein Bezug durch Bestellung auf dem Postweg ist daher nicht möglich und wäre illegal. Bei einer Reise in die betreffenden Länder kann man aber das dort verschreibungsfreie Präparat in begrenzter Menge für den persönlichen Gebrauch mitbringen.

Zu beachten ist jedoch, dass eine solche Reise unter Pandemiebedingungen selbst ein Infektionsrisiko darstellt, zumal zumindest die Hinreise nicht unter "Umifenovir-Schutz" angetreten werden kann. Bei manifester Infektion bzw. Erkrankung ist der Nutzen von Umifenovir begrenzt und Umifenovir gehört nach bisherigem Kenntnisstand nicht zu den Top-Präparaten bei der Behandlung schwer erkrankter bzw. hospitalisierter Patienten.

Zur Mitnahme von Arzneimitteln bei Reisen s. Seite des Bundesgesundheitsministeriums:

Quelle:

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/arzneimittel-aus-dem-ausland.html>

Verbringungsverbot

In Deutschland nicht zugelassene oder nicht registrierte Arzneimittel unterliegen nach § 73 des Arzneimittelgesetzes (AMG) einem Verbringungsverbot. Das heißt, dass diese Arzneimittel von Privatpersonen grundsätzlich nicht nach Deutschland verbracht werden dürfen. Unerheblich hierbei ist, ob es in Deutschland ein entsprechendes oder sogar gleichnamiges Arzneimittel zu kaufen gibt. Die für Deutschland gültige Zulassung, Registrierung oder Genehmigung umfasst stets auch die deutschsprachige Kennzeichnung und die Angaben in deutscher Sprache in der Packungsbeilage. Auch im Wege des Versandhandels an Verbraucherinnen und Verbraucher dürfen nur in Deutschland zugelassene oder registrierte Arzneimittel nach Deutschland verbracht werden. Zudem darf dieser Versand nur aus den EU-Mitgliedstaaten und anderen Vertragsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums erfolgen, in denen für den Versandhandel mit Arzneimitteln dem deutschen Recht vergleichbare Sicherheitsstandards bestehen. Dazu veröffentlicht das Bundesministerium für Gesundheit eine Übersicht im Bundesanzeiger, Amtlicher Teil. Für den Versandhandel nach Deutschland sind derzeit zugelassen:

- Island,
- Niederlande, soweit Versandapotheken gleichzeitig eine Präsenzapotheke unterhalten,
- Schweden, nur für den Versandhandel mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln,
- Tschechien, nur für den Versandhandel mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln,
- Vereinigtes Königreich.

Ausnahmen vom Verbringungsverbot

Das Verbringungsverbot für nicht zugelassene oder registrierte Arzneimittel gilt nicht für das Verbringen von Arzneimitteln im Rahmen einer Einreise für den persönlichen Bedarf (Reisebedarf, siehe hierzu unten) sowie für eine Bestellung von Arzneimitteln über eine in Deutschland ansässige Apotheke unter den Voraussetzungen für den Einzelimport nach § 73 Absatz 3 AMG. Für eine solche Apothekenbestellung von ausländischen Fertigarzneimitteln ist unter anderem Voraussetzung, dass

hinsichtlich des Wirkstoffs und der Wirkstärke keine gleichartigen Arzneimittel in Deutschland zur Verfügung stehen. Sollen diese Arzneimittel aus Drittstaaten bezogen werden, die nicht zur Europäischen Union oder den Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum (Island, Liechtenstein, Norwegen) gehören, ist ungeachtet der Art des Arzneimittels immer die Vorlage einer ärztlichen Verschreibung erforderlich.

Sonderregelung zum Reisebedarf

Reisende dürfen Arzneimittel bei der Einreise nach Deutschland in einer dem üblichen persönlichen Bedarf entsprechenden Menge mitführen (§ 73 Absatz 2 Nr. 6 oder 7 AMG). In diesem Fall ist weder eine Einfuhrerlaubnis nach Deutschland noch eine Zulassung oder Registrierung der jeweiligen Arzneimittel für Deutschland erforderlich. Unerheblich ist auch, ob es sich um verschreibungspflichtige und apothekenpflichtige Präparate handelt oder nicht. Als "üblicher persönlicher Bedarf", der bei der Einreise mitgeführt werden darf, ist in der Regel ein Bedarf von maximal drei Monaten, unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlung für das jeweilige Arzneimittel, anzusehen. Hinweise hierzu enthalten die Packungsbeilage/Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels.

Platz 6

pH-neutrales elektrolysiertes Wasser mit 0.0015% reaktiver Chlor- und Sauerstoffspezies (Nasenspray, Mundspülung/Gurgeln) zur PREP

(Originalpräparate: Esteriflu&Estericide)

GUTIERREZ-GARCIA R et al., Nasopharyngeal and oropharyngeal rinses with neutral electrolyzed water prevents COVID-19 in front-line health professionals: A randomized, open-label, controlled trial in a general hospital in Mexico City. Biomed Rep 2022 Feb;16(2):11. doi: 10.3892/br.2021.1494. Epub 2021 Dec 15.

Schutzeffekt: 90,6 % Risikoreduktion (1,2 % statt 12,7 %) für symptomatische laborbestätigte COVID-Infektionen zwischen Tag 14 nach Beginn der Prozedur und Tag 28 des Follow-Ups. 87,5 % Risikoreduktion (2,4 % statt 18,8 %) direkt ab Beginn der Prozedur gerechnet.

Signifikanz: hoch ($p = 0.0039$)

Studiendesign: open-label RCT; Kontrollen erhielten allerdings kein Placebo, sondern verzichteten auf Interventionen im Nasen-/Mund-/Rachenbereich. Verblindung nur der Forscher, die die statistischen Auswertungen vornahmen.

Zeitraum der Intervention (3 x tägliche Prozedur): 4 Wochen

Art der Intervention: 3 x täglich (morgens, mittags, abends):

- Vier vertikale Sprühstöße mit EsteriFlu Nasenspray in jedes Nasenloch; dabei sollte kräftig eingeatmet werden
- Mundspülung und Gurgeln mit 10 ml ESTERICIDE Bucofaringeo (60 sec.), dann ausspucken

Teilnehmer: 170 ungeimpfte Frontline-Gesundheitsberufe (Krankenschwestern, Ärzte) in der zweiten Jahreshälfte 2020 in einem Krankenhaus in Mexiko City, die noch keine SARS-CoV-2-Infektion erfahren hatten. Strenge Beachtung der Schutzkleidung und anderen Schutzmaßnahmen in beiden Gruppen.

Wegen Mangel an PCR-Tests erfolgten keine routinemäßigen PCR-Kontrollen in bestimmten Zeitabständen, aber bei COVID-verdächtigen Symptomen wurde sofort ein PCR-Test durchgeführt. Daher erlaubt die Studie nur Aussagen zu symptomatischen, labor-bestätigten COVID-Infektionen, nicht zu symptomfreien SARS-CoV-2-Infektionen. Durchschnittsalter 44 vs. 41 Jahre (Versuchsgruppe vs. Kontrollen).

Ranking: Mit einer Risikoreduktion von 87,5 – 90,6 % rein zahlenmäßig minimal schwächer aufgestellt als die vorstehenden Ränge. Sehr positiv zu bewerten ist die gute Verträglichkeit (er wurden von den 170 Teilnehmern keinerlei Nebenwirkungen berichtet und keiner brach ab!) und die einfache Applikationsmöglichkeit. Nachteilig ist das Fehlen einer Placebokontrolle, so dass offen bleibt, ob Nasenspray und Mundspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung auch einen gewissen prophylaktischen Effekt gehabt hätten, und welcher Anteil am Schutzeffekt dann der speziellen Zusammensetzung von EsteriFlu/Estericide zukommt.

Außerdem sind diese Präparate in Europa nicht erhältlich. Es gibt hier zwar ähnlich zusammengesetzte Nasensprays und Mundspülungen, aber eben nicht völlig identisch, so dass eine gewisse Unsicherheit bleibt, ob die mexikanischen Ergebnisse auf die einheimischen Vergleichspräparate übertragen werden können.

Risikobewertung: wie bereits erwähnt, wurde das Spray und die Mundspüllösung sehr gut vertragen; keinerlei Nebenwirkungen wurden berichtet. Aufgrund des sehr niedrigen Gehalts an reaktiven Chlor- und Sauerstoffspezies keine irritierende Wirkung auf die Schleimhäute, wie sie z.B. bei Verwendung von Wasserstoffperoxid vorkommen kann. Keine konkreten medizinischen Kontraindikationen wie z.B. bei Nasensprays und Mundspülungen auf Basis von Povidon-Jod (wie Schilddrüsenerkrankungen), wobei der grundsätzliche antivirale Wirkmechanismus (Zerstörung der Viren durch oxidative Prozesse) ähnlich ausfallen dürfte.

Rolle der VOCs: wegen der direkten virus-zerstörenden Wirkung durch oxidative Schädigungen ist nicht damit zu rechnen, dass Mutationen im Virusgenom/Virusvarianten einen Einfluss auf die antivirale Wirksamkeit haben

Erhältlichkeit in Deutschland: Mit Einschränkungen.

Die Originalpräparate aus dem mexikanischen RCT von GUTIERREZ-GARCIA sind in Deutschland nicht erhältlich (EsteriFlu/Estericide). Es gibt aber grundsätzlich auch in Deutschland zugängliche Formulierungen von Nasensprays und Mundspüllösungen auf der Basis von elektrolysiertem Wasser (allerdings nicht unbedingt pH-neutral) mit einem geringen Gehalt an reaktiven Chlor- und Sauerstoffspezies auf der Basis von hypochloriger Säure und Natriumhypochlorit. Die Auswahl ist nicht groß und sie sind in Apotheken meist nicht

vorrätig, zum Teil gibt es Lieferschwierigkeiten. Das Problem besteht darin, dass alle diese Präparate in ihrer Zusammensetzung mit den Studienpräparaten nicht völlig identisch sind, so dass eine gewisse Unsicherheit bleibt, inwieweit die Ergebnisse von GUTIERREZ-GARCIA et al. auf diese Präparate übertragbar sind. Geht man davon aus, dass der viruzide Effekt von EsteriFlu/Estericide durch oxidative Effekte der enthaltenen reaktiven Chlor- und Sauerstoffspezies beruht, dann dürften diese Präparate aber etwa vergleichbar wirksam sein. Sehr fraglich ist dagegen, ob Nasensprays und Mundspüllösungen aus elektrolysiertem Wasser ohne konkrete Angabe eines definierten Gehalts an solchen reaktiven Chlor- und Sauerstoffspezies ebenso wirksam sind.

Platz 7a:

Quercetin Phytosom

Täglich 2 x 250 mg Quercetin Phytosom

RONDANELLI M et al., Promising Effects of 3-Month Period of Quercetin Phytosome[®] Supplementation in the Prevention of Symptomatic COVID-19 Disease in Healthcare Workers: A Pilot Study. Life (Basel) 2022 Jan 4;12(1):66. doi: 10.3390/life12010066.

Prophylaktisch bei hoch exponierten HCWs; Setting: **PREP**

Studiendesign: prospektiv, RCT, placebo-kontrolliert

Beobachtungszeit: 3 Monate

Schutzeffekt: Risikoreduktion 80 % (symptomatisches COVID-19) (1/60 in der Quercetin-Gruppe, 4/60 in der Kontrollgruppe)

Auf der Basis eines COX-proportionalen Risikomodells (Abbildung 4 in RONDANELLI et al.) kalkulierten RONDANELLI et al., dass Teilnehmer ohne Quercetin-Prophylaxe ein 14 x höheres Risiko hatten für COVID-19.

Der einzige COVID-Fall in der Quercetin-Phytosom-Gruppe war nach 7 Tagen symptomlos, in der Kontrollgruppe wurde Symptomlosigkeit nach bis zu 15 Tagen erreicht.

Bei den PCR-Kontrollen an Tag 10 und 17 erwies sich der Fall aus der Quercetin-Gruppe bereits am Tag 10 als negativ, während die 4 Fälle aus der Kontrollgruppe noch positiv waren. Alle fünf Fälle negativ an Tag 17.

Ranking: Die Effektstärke (80 % Risikoreduktion für symptomatisches, PCR-bestätigtes COVID-19) ist vergleichbar mit derjenigen von Bromhexin (71 % gegenüber symptomatischer Infektion, aber 100 % gegenüber PCR-Positivität) und iota-Carrageen-Nasenspray (80 %

gegenüber PCR-bestätigter symptomatischer Infektion). Die Endpunkte sind nicht immer exakt vergleichbar, je nachdem, ob die Studien auf positive PCR-Tests, symptomatisches COVID-19, eine Summe aus beiden, oder der gleichzeitigen Kombination aus beiden Kriterien abstellen.

Die relativ geringe Anzahl von Probanden in allen drei Studien führt zu weiteren Unsicherheiten, so dass feine Unterschiede auch zufällig begründet sein können und nicht statistisch robust begründet werden können. (Das gilt übrigens auch im Vergleich zu den angrenzenden Plätzen darüber und darunter). Aus diesem Grund werden hier alle drei Methoden nebeneinander auf den 7. Platz gesetzt und dafür die Plätze 8 und 9 nicht vergeben.

Rolle von VoCs: Unbekannt; die multiplen Wirkungsmechanismen von Quercetin, wie sie vor allem die Arbeit von RONDANELLI et al. detailliert darlegt, sprechen aber dafür, dass es keine Gründe anzunehmen, dass Quercetin gegenüber der Vermeidung von COVID-19 durch VoCs (symptomatische Infektion) weniger wirksam sein könnte.

Erhältlichkeit in Deutschland:

Quercetin Phytosom ist als Präparat Quevir in Italien erhältlich. Da es als Quercetin-Präparat als Nahrungsergänzungsmittel und nicht als Arzneimittel gilt, kann es aus Italien nach Deutschland eingeführt werden (auch auf dem Postweg). Die für Arbidol beschriebenen Verbote gelten hier also nicht.

Platz 7b:

Bromhexin-Hydrochlorid (3 x 8 mg täglich)

(ACHTUNG: Wahrscheinlich keine oder verringerte Wirksamkeit gegen Omicron!)

MIKHAYLOV EN et al., Bromhexine Hydrochloride Prophylaxis of COVID-19 for Medical Personnel: A Randomized Open-Label Study.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.03.21252855v1.full.pdf>

Schutzeffekt: 71 % gegenüber positivem PCR-Test, aber 100 % gegenüber symptomatischer Infektion (0 vs. 5 symptomatische Infektionen, darunter 2 Hospitalisierungen)

Signifikanz: gegeben (p = 0.02)

Studiendesign: prospektiv kontrolliert und randomisiert (NCT04405999).

Kein Studienabbruch oder –unterbrechung wegen Nebenwirkungen (Einnahmedauer: 8 Wochen). Hochgradig exponierte HCWs auf COVID-Station. Einnahme von Bromhexin begann einen Tag vor Arbeitsbeginn auf der COVID-Station. Optimale PPE-Bedingungen (FFP2- oder FFP3-Masken; Ganzkörper-Schutz, Schutzbrillen), allerdings kam es außerhalb der „roten Zone“ zu ungeschützten Kontakten mit Kollegen. Mittelalte Altersstruktur (Durchschnittsalter um 40 Jahre) im Gegensatz zu manchen anderen Prophylaxestudien mit sehr jungem Personal.

Von den zwei asymptomatischen Infektionen in der Prophylaxe-Gruppe betraf eine einen Probanden, der zwei Tage lang vergessen hatte, die Bromhexin-Tabletten einzunehmen. Ob dies in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Infektion geschah, ließ sich nicht mehr klären.

Wichtige Anmerkung: die Studie wurde „nur“ auf Platz 7 gesetzt, weil sie so klein war: 25 HCWs erhielten Bromhexin, 25 dienten als Kontrollen. Mit einem rechnerisch 100 %-Schutz vor symptomatischer Infektion bietet Bromhexin das Potenzial für ein Ranking bis zu den Toppositionen, wenn sich die hervorragenden Ergebnisse bei größeren Probandenzahlen replizieren lassen. Bromhexin hat nach diesen Daten das Potenzial, sich zu einem Top-Kandidaten der Prophylaxe zu entwickeln. Diese Studie war über PREP; da bisher aber auch

schon erste positive Erfahrungen mit Bromhexin in der Therapie vorliegen, ist es naheliegend, seinen Einsatz auch in der PEP zu erwägen.

Rolle von VoCs: die Auswirkung von VoCs wie B.1.1.7 und B.1.351 auf die Wirksamkeit von Bromhexin wurde bereits *in vitro* untersucht (LEE J et al.). Im Vergleich zum Wildtyp fand sich keinerlei Unterschied in der Wirksamkeit gegenüber B.1.1.7. Gegenüber der südafrikanischen Variante B.1.351 findet sich in den Graphiken eine leicht, aber insignifikant reduzierte Wirksamkeit (um 10 – 20 % schwächer), wobei dieser Unterschied den Autoren so unbedeutend war, dass sie ihn gar nicht erwähnten.

Anders stellt sich möglicherweise die Situation bei Omicron dar. WILLETT et al. fanden, dass Omicron nicht über TMPRSS2-abhängige Fusion mit der Zelloberfläche in die Zielzellen eintritt – im Unterschied zu allen früheren Varianten von SARS-CoV-2. Damit dürfte die antivirale Wirksamkeit von TMPRSS2-Inhibitoren wie Bromhexin und Ambroxol, aber auch Camostat und Nafamostat bei Omicron beeinträchtigt oder verloren sein – und damit auch ihre prophylaktische Wirksamkeit. Der alternative Weg, über den Omicron in die Zellen eindringt (Fusion mit dem Endosom nach der Endozytose und Aktivierung der endosomalen Proteasen Cathepsin B oder L), könnte jetzt wieder Hydroxychloroquin für Prophylaxe und frühe Therapie interessant machen. Denn HCQ war ja gerade an dem alternativen Weg – über TMPRSS2 – gescheitert. Da Omicron diesen Weg über TMPRSS2 nicht braucht, sondern über die Endosomen und Cathepsine geht, könnte sich HCQ nun doch noch zu einem idealen Prophylaktikum und frühen Therapeutikum entwickeln. Aufgrund seines inzwischen sehr schlechten Rufes ist allerdings nicht mehr damit zu rechnen, dass da jetzt untersucht wird.

Allerdings besteht für Bromhexin und Ambroxol noch Hoffnung: inzwischen konnte eine Studie an zwei verschiedenen Zellkulturen (BOJKOVA et al.) zeigen, dass jedenfalls die TMPRSS2-Hemmer Camostat, Nafamostat und Aprotinin doch die Replikation von Omicron unterdrücken (genauso wie von Delta); dies hinterlässt die Hoffnung, dass dies auch für die TMPRSS2-Hemmer Bromhexin und Ambroxol gilt, auch wenn die nicht Gegenstand der BOJKOVA-Studie waren. inm d

WILLETT BJ et al., The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.03.21268111v1.full.pdf>

Erhältlichkeit in Deutschland: Rezeptfrei.

Prophylaktische Tagesdosis für 21 Cent oder weniger erhältlich.

Kontraindikationen unbedingt beachten!

Wichtig: nicht für Personen geeignet, die schon mal unter Magengeschwür litten.

Hinweis zu Bromhexin und Ambroxol: verschiedene Labordaten an Zellkulturen (HÖRNICH et al., OLALAEYE et al., CARPINTEIRO et al.) sprechen dafür, dass Ambroxol noch effektiver in der Prophylaxe sein müsste als Bromhexin. Bromhexin hat unter bestimmten Bedingungen einen paradoxen Effekt; es hemmt zwar (wie auch Ambroxol) TMPRSS2 und wirkt damit antiviral, kann aber (im Gegensatz zu Ambroxol) die Transfektion fördern, d.h. die Weiterverbreitung des Virus auf Nachbarzellen.

CARPINTEIRO et al. zeigten dann auf, dass Ambroxol noch weitere Hemmfunktionen hat (Hemmung der sauren Sphingomyelinase, die für den Eintritt des Virus in die Zelle erforderlich ist), über die Bromhexin nicht verfügt. Ambroxol wirkt also über mehr Mechanismen gegen SARS-CoV-2 als Bromhexin, und hat auch nicht den paradoxen Effekt der Transfektion.

Dies spricht für eine insgesamt höhere Wirksamkeit von Ambroxol in der Prophylaxe und der frühen Therapie (in der viralen Phase) im Vergleich zu Bromhexin. Es ist daher anzunehmen, dass Ambroxol in den Prophylaxe Charts höher zu bewerten ist als Bromhexin; leider gibt es aber noch keine Ergebnisse aus einer prophylaktischen Studie mit Ambroxol (als Tabletten oder Inhalation). Vorteilhaft ist auch die zeitlich unbefristete Nutzbarkeit von Ambroxol. Aufgrund seines Wirkungsmechanismus ist auch nicht zu erwarten, dass VoCs die prophylaktische oder früh-therapeutische Wirksamkeit von Ambroxol beeinträchtigen könnten.

Platz 7c (oder besser?)

Iota-Carrageen-Nasenspray

FIGUEROA JM et al., Efficacy of a nasal spray containing Iota-Carrageenan in the prophylaxis of COVID-19 in hospital personnel dedicated to patients care with COVID-19 disease. A pragmatic multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (CARR-COV-02). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.13.21255409v1.full.pdf>

Schutzeffekt: 80 % gegenüber PCR-bestätigter symptomatischer COVID-19-Infektion (Spanne der möglichen Wirksamkeit: 37 bis 95 %, s.u.)

Signifikanz: gegeben ($p = 0.03$)

Nachweis der Infektion: PCR

Studiendesign: placebo-kontrollierter RCT (registriert: NCT04521322, CARR-COV-02)

Präparat: Nasenspray mit 0,17 % Iota-Carrageen in 0,9 % NaCl (in Argentinien im Handel). Ähnliche Nasensprays (z.T. in Kombination mit Kappa-Carrageen) sind auch in Deutschland erhältlich. Anwendung: die Studie fand mit exponiertem Krankenhauspersonal statt. Anwendung 4 x am Tag, 1 Sprühstoß pro Nasenloch.

Teilnehmer: 394 Krankenhausmitarbeiter vollzogen diese Prozedur 21 Tage lang (Hälfte Iota-Carrageen, Hälfte Placebo: Nasenspray mit 0,9 % NaCl). Symptomatische, PCR-bestätigte COVID-Infektion innerhalb von 21 Tagen: 1 % (Carrageen-Gruppe) statt 5 % (Placebo-Gruppe). Rechnet man Infektionen heraus, die in den ersten 6 Tagen nach Beginn des Versuches diagnostiziert wurden und daher wahrscheinlich noch vor Beginn der ersten Carrageen- bzw. Placebo-Applikation erfolgt waren, erhöht sich die Wirksamkeit auf 95 %.

Methodische Einschränkung: es erfolgte die PCR-Untersuchung nur einmalig, und zwar nur im Fall von Symptomen, 48 bis 72 Stunden nach Symptombeginn. Symptome, die mit COVID-19 vereinbar wären, traten bei 8,6 % der Teilnehmer in der Carrageen-Gruppe und 13,6 % der Kontrollgruppe auf, was nur einer Risikoreduktion von 37 % entspricht. Hätte man also keine PCR-Tests vorgenommen und sich nur an den Symptomen orientiert, hätte sich nur eine Wirksamkeit von 37 % ergeben. Allerdings ist aus früheren RCTs bekannt (KOENIGHOFER et al.), dass Iota-Carrageen-Nasenspray starker gegen Coronaviren wirkt

(jedenfalls die bisher bekannten humanen Coronaviren) als gegenüber Rhino- und Influenza-Viren. Es ist daher durchaus plausibel, dass Carrageen-Nasenspray das Risiko coronavirus-induzierter symptomatischer Erkrankungen stärker reduziert als das Risiko für andere Infektionen mit ähnlichen Symptomen. Und das Risiko der Nicht-Entdeckung einer SARS-CoV-2-Infektion aufgrund nur einer einmaligen PCR 48 bis 72 Stunden nach Symptombeginn betrifft sowohl die Carrageen- wie die Placebogruppe gleichermaßen.

Risikobewertung: Keine ernstesten Nebenwirkungen; vermeintliche Nebenwirkungen waren bei Placebo-Teilnehmern genauso häufig wie in der Verumgruppe.

Ranking: positiv sind das placebokontrollierte RCT-Design der Studie und das signifikante Ergebnis. Das Nasenspray ist einfach erhältlich und leicht zu applizieren. Limitiert wird die Studie vor allem durch die nur einmalige PCR-Untersuchung. Wären alle symptomatischen Erkrankungen mit COVID-kompatiblen Symptomen tatsächlich in dieser Studie durch SARS-CoV-2 verursacht worden (und die PCR-Ergebnisse dann teilweise falsch-negativ), läge die Wirksamkeit nur bei 37 %. Dies ist aber aus den oben genannten Gründen vor dem Hintergrund der KOENIGHOFER-Studie ein unwahrscheinliches Szenario. Gleichwohl führen diese Bedenken dazu, dass das Verfahren trotz der offenbar 80 %-igen Wirksamkeit nur auf Platz 7 verortet wird. Zum Beispiel stellte die Arbidol-Studie von ZHANG et al. ebenfalls auf symptomatische Erkrankung (nicht auf PCR) ab, und hier konnten über 90 % der symptomatischen Erkrankungen vermieden werden. Carrageen-Spray hätte unter Zugrundelegung des Endpunktes der Arbidol-Studie nur eine Wirksamkeit von 37 % gezeigt.

Es ist daher unklar, ob von der in der Studie angegebenen Wirksamkeit von 80 % Abstriche gemacht werden müssen. Daher erfolgt eine Einordnung unterhalb von Arbidol (> 90 % Schutz vor symptomatischer Infektion) und auf dem Niveau von Bromhexin (71 % Schutz vor PCR-bestätigter Infektion, aber 100 % vor symptomatischer Infektion) und Quercetin-Phytosom (80 % Schutz vor PCR-bestätigtem COVID-19) erfolgt, aber oberhalb des sehr aufwändigen Inosin-Glutathion-Verfahrens (77,4 % Schutz vor positiver PCR, aber keine symptombezogenen Aussagen).

Rolle der VoCs: Da sich der prophylaktische Wirkungsmechanismus von Carrageen nicht auf eine spezielle Bindung an die RBD oder das Spike-Protein bezieht, gibt es keinen Grund anzunehmen, dass die Wirksamkeit von Carrageen durch VoCs eingeschränkt wird. Iota-Carrageen wirkt sogar gegen extrem desinfektionsmittel-resistente Viren wie HPV16/18, die ebenfalls Schleimhäute befallen. FRÖBA et al. konnten bereits *in vitro* zeigen, dass Iota-Carrageen gegenüber den VoCs Alpha, Beta, Gamma und Delta ebenso wirksam ist wie gegenüber dem Wuhan-Wildtyp. Es gibt daher keinen Anlass, eine verringerte Wirksamkeit gegenüber Omicron anzunehmen.

FRÖBA M et al., Iota-Carrageenan Inhibits Replication of SARS-CoV-2 and the Respective Variants of Concern Alpha, Beta, Gamma and Delta. Int J Mol Sci 2021 Dec 8;22(24):13202. doi: 10.3390/ijms222413202.

Erhältlichkeit in Deutschland: Problemlos, mehrere Präparate zur Auswahl

Plätze 8 und 9: nicht vergeben, da Platz 7

3 x vergeben wurde

Platz 10:**Inosin-Glutathion-Inhalationen****Inosine-glutamyl-cysteinyl-glycine disodium solution (Molixan)****(NICHT IN DEUTSCHLAND!)**

DUBINA MV et al., Pathogenesis-based pre-exposure prophylaxis associated with low risk of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers at a designated Covid-19 hospital.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.25.20199562v1.full.pdf>

Schutzeffekt: 77,4 % (Hazard Ratio 0,226)

Signifikanz: gegeben ($p = 0.02$)

Nachweis der Infektion: PCR oder IgM/IgG

Studiendesign: prospektiv kontrolliert (registriert: ISRCTN34160010)

Präparat: Mischung aus Molixan-Lösung (Inosin-Glutathion, eigentlich zur parenteralen Anwendung bei viraler Hepatitis gedacht) mit 4 % NaCl-Lösung; diese Mischung wurde von exponierten Krankenhausmitarbeiterin viermal täglich jeweils 5 Minuten lang inhaliert (als Aerosol mit einem handgehaltenen Nebulisateur), insgesamt 14 Tage lang.

Die Inhalationslösung muss vor der Anwendung jeweils frisch aus den beiden Komponenten (Molixan und 4 % NaCl) hergestellt werden.

Teilnehmer: 99 Krankenhausmitarbeiter vollzogen diese Prozedur 14 Tage lang, 268 ähnlich exponierte Krankenhausmitarbeiter dienten als Kontrollen. Teilnehmer wurden nach Zufallsprinzip ausgewählt. Alle Teilnehmer waren baseline PCR- und seronegative.

2/99 (2 %) der Inhalationsgruppe und 24/268 (9 %) der Kontrollgruppe infizierten sich (PCR-positiv oder seropositiv) während des Zeitraumes von 14 Tagen oder wurden danach als positiv getestet.

Risikobewertung: Keine ernststen Nebenwirkungen, kein Abbruch von Teilnehmern

Ranking: positiv sind das prospektive kontrollierte Design und das signifikante Ergebnis. Die Prozedur ist aber zeitaufwendig, die Inhalationslösung muss jeweils frisch hergestellt werden, Gesamtaufwand pro Tag mit Vorbereitung ca. 30 Minuten. Effektstärke und Signifikanzniveau geringer als bei den Plätzen 1 bis 3. Teilnehmer vergleichsweise jung (Durchschnitt 27 Jahre).

Rolle der VoCs: Da der prophylaktische Wirkungsmechanismus der Inhalationslösung nicht genau bekannt ist, lassen sich keine sicheren Prognosen stellen, ob die Wirksamkeit durch VoCs beeinträchtigt wird. Wenn die Hypothesen von DUBINA et al. zum Wirkmechanismus zutreffen, erscheint ein Einfluss von VoCs aber nicht plausibel.

Erhältlichkeit in Deutschland: Unmöglich.

Molixan ist zugelassen in Russland. In Deutschland gibt es keine Inosin-Glutathion-Präparate zur Infusion bzw. Inhalation.

Es gibt zwar Glutathion-Infusionen in Deutschland; aber ob diese auch ohne die Inosin-Komponente bei entsprechender Anwendung (zur Inhalation) wie in der Studie von DUBINA et al. dieselbe prophylaktische Wirkung entfalten, ist unbekannt.

Platz 11:

Neem-Kapseln (*Azadirachta indica*)

NESARI TM et al., Neem (*Azadirachta Indica* A. Juss) Capsules for Prophylaxis of COVID-19 Infection: A Pilot, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Altern Ther Health Med* 2021 Apr 23;AT6831.

Schutzeffekt: 55 % (relatives Risiko 0.45) gegenüber Infektion

Nachweis der Infektion: PCR

Studiendesign: RCT, placebo-kontrolliert, doppelblind (CTRI/2020/07/026560)

Präparat: 2 x täglich eine 50-mg-Kapsel von Neem-Extrakt über 28 Tage hinweg. Beobachtungszeit für Infektionen waren aber 56 Tage. Es durften keine anderen prophylaktischen Präparate eingenommen werden.

Teilnehmer waren HCWs oder auch Verwandte von COVID-Kranken (Mischung aus PREP- und PEP-Setting). Maximalalter für Studienteilnahme war 60 Jahre. 154 Teilnehmer beendeten die Studie nach Protokoll; 3 Infektionen in der Neem-Gruppe, 8 in der Kontrollgruppe.

Keine symptomatischen Infektionen, weder in der Neem- noch in der Kontrollgruppe (was an dem jungen Alter der Teilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren liegen könnte zu einer Zeit vor Auftreten der pathogeneren VoCs).

Risikobewertung: Keine ernstesten Nebenwirkungen in der Studie, kein Einfluss auf Biomarker im Blut und Lebensqualität. Allerdings gibt es Bedenken gegen Langzeit-Nutzung von Neem (Leber- und Nierenschäden) und in Bezug auf Fertilität. Bei kleinen Kindern ist Neem-Öl toxisch und kann zum Tod führen. In der Studie wurden Neem-Kapseln auch nur für 28 Tage genommen bei niedriger Dosis (100 mg/Tag). Gesamteinnahme waren somit 2,8 g.

Ranking: positiv sind das placebo-kontrollierte RCT-Design. Der Schutzeffekt war mit 55 % aber nur moderat. Da es auch in der Kontrollgruppe zu keinen symptomatischen Infektionen kam, ist der Effekt auf Krankheit und Krankheitsschwere nicht zu beurteilen. Außerdem waren die Teilnehmer recht jung und Personen über 60 Jahre waren ausgeschlossen. Sehr nachteilig sind aber die Bedenken gegen die Langzeitanwendung, **die einer Langzeit-Prophylaxe im Wege stehen**. Damit bleibt nur der Einsatz in Kurzzeit-PREP sowie in PEP.

Aufgrund dieser Limitationen kann bei der derzeitigen Datenlage nur der 8. Platz vergeben werden, auch wenn das Verfahren an sich unkompliziert ist (zweimal täglich eine Kapsel einnehmen).

Rolle der VoCs: Die Studie fand in Indien statt zu einer Zeit, als dort die konventionellen Varianten zirkulierten (2020). Ob Neem auch noch gegen die VoCs wirkt, ist unklar, zumal auch der Wirkungsmechanismus gegenüber SARS-CoV-2 nicht eindeutig bekannt ist.

Erhältlichkeit in Deutschland: problemlos (Nahrungsergänzungsmittel)

KEIN RANKING FESTGELEGT:

MONOKLONALE ANTIKÖRPER

Monoklonale Antikörper stellen grundsätzlich ein wichtiges Instrument der Prä- und Postexpositionsprophylaxe. Normalerweise ist ihre Wirksamkeit auf wenige Wochen beschränkt, mit Evusheld (AZD7442 von AstraZeneca) wurde aber von der FDA auch bereits ein lang-wirkender Antikörper zur Prophylaxe für spezielle Risikogruppen zugelassen, der nach einer einmaligen Infusion mindestens sechs Monate und möglicherweise bis zu 12 Monate wirkt.

Hochwertige Studien, die eine gute Wirksamkeit in der Prophylaxe (PREP/PEP) belegten, liegen neben AZD7442 auch für die kurz-wirksamen Antikörper Bamlanivimab und Casirivimab/Imdevimab vor. Die dabei gewonnenen Daten aus hochwertigen RCTs wären grundsätzlich geeignet, die beiden Prophylaxemaßnahmen hier quantitative einzuordnen und einem Rank zuzuordnen. Das Problem besteht dann aber darin, dass das Ranking nicht mehr aktuell wäre: Bamlanivimab ist gegen die zirkulierenden Virusvarianten (einschließlich Delta) bereits völlig unwirksam. Casirivimab/Imdevimab ist noch gegen Delta wirksam, hat aber mehreren Laborstudien zufolge seine Wirksamkeit gegen Omicron komplett oder fast komplett verloren und kann daher in der Omicron-Welle nicht mehr zum Einsatz kommen.

Denselben Laborstudien zufolge ist Sotrovimab (S309: Xevudy; seit Dezember 2021 von der EMA empfohlen) gegen Omicron wirksam, allerdings leicht vermindert im Gegensatz zu früheren Virusvarianten. Eine verdoppelte Wirksamkeit gegenüber Omicron im Vergleich zum Wuhan-Virus weist der Antikörper BRii-198 (im Labor) auf, der in der Kombination mit BRii-196 bisher nur in China zugelassen ist. Sowohl für Sotrovimab wie für BRii-198 liegen aber noch keine Ergebnisse aus Prophylaxe-Studien vor, sondern nur aus Studien zur frühen Therapie. Deshalb ist auch eine Einordnung dieser omicron-wirksamen Antikörper in das Ranking der Chemoprophylaxe-Maßnahmen nicht möglich.

Weitere Hinweise für “Nicht-Ranking”:

Zink-Supplementation ist vielversprechend für die PREP, allerdings lassen die verfügbaren Studienergebnisse hier keine quantitative Einordnung im Sinne eines Rankings zu; auch tägliche Dosis und die gewählte Zink-Verbindung dürften wegen unterschiedlicher Bioverfügbarkeit eine Rolle spielen.

Im RCT von SEET et al. (PREP bei migrantischen Arbeitern in Singapur, die in Schlafsälen in einem mehrstöckigen Gebäude in Singapur zusammen quarantänisiert waren und einem hohen COVID-Risiko ausgesetzt waren) führten 80 mg Zinkoxid (in Kombination mit Vitamin C) zu einer Risikoreduktion von 49,5 % gegenüber “nur 500 mg Vitamin C” hinsichtlich einer symptomatischen COVID-Erkrankung.

In der nicht-randomisierten prospektiven kontrollierten Studie von GORDON und HARDIGAN aus Florida ging die Einnahme von 10, 25 oder 50 mg Zink als Zink-Picolinat über mehrere Monate hinweg mit einer Risikoreduktion von 82 % für eine symptomatische COVID-Erkrankung einher (1,9 % statt 10,4 %), und in der Zink-Gruppe fand sich keine einzige asymptomatische Infektion anlässlich der serologischen Untersuchung bei Studienende. Die beiden Infektionen in der Zink-Gruppe waren mild; von den 9 symptomatischen Infektionen in der etwa gleich großen Kontrollgruppe mussten 3 hospitalisiert werden, ein Patient starb.

Zink-Picolinat gilt als besser bioverfügbar als Zinkoxid, -citrat und -gluconat. Zink-Bisglycinat und -Histidin gelten allerdings als die am besten bioverfügbaren Zinkverbindungen.

In der Studie von GORDON und HARDIGAN erwiesen sich 25 mg und 50 mg Zink (aus Zink-Picolinat) keinesfalls 10 mg überlegen, auch wenn die Studie nicht groß genug war, um signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Zinkdosen festzustellen. 10 mg Zink täglich liegen noch im Rahmen der Empfehlungen der DGE (Frauen: 7 – 10 mg; Männer: 11 – 16 mg), so dass man mit einer solchen Dosis den allgemeinen empfohlenen Rahmen noch nicht überschreitet.

Um eine bessere Resorption des Zinks im Darm sowie eine bessere Aufnahme in die Zellen zu erreichen, könnte die Zinksupplementation begleitet werden vom Konsum von 500 mg Lysin pro Tag (verbessert die Aufnahme im Darm) sowie Zink-Ionophoren wie Quercetin (z.B. 400 mg/Tag) und Quinarinden-Tropfen (ca. 10 Tropfen am Tag, beginnend mit einem Tropfen und dann allmählich auf 8 – 16 Tropfen pro Tag gesteigert) (MARGOLIN et al.):

GORDON AM, HARDIGAN PC, A Case-Control Study for the Effectiveness of Oral Zinc in the Prevention and Mitigation of COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2021 Dec 13;8:756707. doi: 10.3389/fmed.2021.756707. eCollection 2021.

MARGOLIN L et al., 20-Week Study of Clinical Outcomes of Over-the-Counter COVID-19 Prophylaxis and Treatment. *J Evid Based Integr Med* Jan-Dec 2021;26:2515690X211026193. doi: 10.1177/2515690X211026193.

SEET RCS et al., Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: an open-label randomized trial. *Int J Infect Dis.* 2021 Apr 14:S1201-9712(21)00345-3. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.035.

Doxycyclin (100 mg/Tag) wurde im Ranking aufgrund des zugrundeliegenden Studiendesigns nicht berücksichtigt. Eine iranische Studie mit Aknepatienten lässt die Vermutung aufkommen, dass Doxycyclin in dieser Dosierung zu 100 % vor einer symptomatischen COVID-Infektion schützen könnte:

HOSSEINI J et al., Frequency of COVID-19 in acne patients treated with oral doxycycline: A retrospective cross-sectional comparative study. *J Cosmet Dermatol* 2021 Oct;20(10):3062-3063. doi: 10.1111/jocd.14403.

In der retrospektiven Studie (März 2020 bis August 2020) war Doxycyclin keinesfalls zur COVID-Prophylaxe eingesetzt worden, sondern mit der Dosis 100 mg/Tag zur Aknetherapie. Verglichen wurden Patienten, die Doxycyclin seit mehr als 3 Monaten zur Aknebehandlung genommen hatten, mit anderen Aknepatienten, die keine systemische Aknetherapie erhalten hatten (146 Patienten; 73 Doxycyclin, 73 keine systemische Aknetherapie; Durchschnittsalter: 28,4 vs. 36,1 Jahre). COVID-19 wurde diagnostiziert durch PCR-Test oder durch CT-Scan, falls entsprechende Symptome Anlass zu einem CT gaben.

In der Doxycyclin-Gruppe kam es zu keinem Fall von COVID-19, im Gegensatz zu 11 Fällen (15,1 %) in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist hochsignifikant ($p = 0.001$).

Es ist zu betonen, dass sich Doxycyclin in der Therapie von Outpatienten (Beginn von Doxycyclin innerhalb der ersten 7 oder 14 Tage nach Symptombeginn) im PRINCIPLE-Trial nicht bewährt hat, da es nur einen sehr geringen therapeutischen Nutzen gezeigt hat; es hat aber die Prognose auch nicht verschlechtert, d.h. keinen Schaden angerichtet. Die schwache therapeutische Wirkung schließt eine gute prophylaktische Wirksamkeit aber nicht aus. Da eine langfristige Einnahme wie bei den Aknepatienten von HOSSEINI et al. aber zur Prophylaxe für ein Antibiotikum nicht infrage kommt, wäre der potenzielle Einsatzbereich von Doxycyclin eher die kurzzeitige Postexpositionsprophylaxe für Risikopatienten mit hohem Expositionsrisiko (wie z.B. Familienangehörige), sollten die Ergebnisse von HOSSEINI et al. in randomisierten Prophylaxe-Studien bestätigt werden.

Liposomales Lactoferrin aus der Studie von SERRANO et al. konnte beim Ranking nicht berücksichtigt werden.

SERRANO G et al., Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19. *Int J Res Health Sci.* 2020;8(1):8-15

Keiner von 256 Familienangehörigen von 75 infizierten Indexpersonen mit moderater oder schwerer COVID-Erkrankung infizierte sich unter Einnahme von liposomalem Lactoferrin. Auf den ersten Blick könnte man von "100 % Schutzeffekt" sprechen:

Aber: Es gab keine Kontrollgruppe ohne diese Intervention; die Studie war extrem herstellerseitig organisiert (Autoren fast alle beim Hersteller beschäftigt). Besonders

gravierend ist auch die Einschränkung, dass die Intervention bei den Kontaktpersonen erst begann, nachdem die infizierten und erkrankten Indexpersonen Antikörper gebildet hatten (Antikörpertest positiv), wobei die Indexpersonen dann eine noch umfassendere Behandlung sowohl mit liposomalem Lactoferrin (in höherer Dosis als die Kontakte) als auch Zink erhielten.

Da die Indexpersonen bei Studienbeginn bereits seropositiv waren, ist fraglich, ob sie überhaupt noch infektiös waren. Möglicherweise waren die Kontaktpersonen ja keinem Infektionsrisiko mehr ausgesetzt? Man geht davon aus, dass die höchste Infektiosität vor dem Antikörpernachweis besteht, und mit dem Nachweis von Antikörpern die Infektiosität bereits zurückgeht.

Um brauchbare Ergebnisse zu erhalten, müsste diese Studie wiederholt werden mit Indexpersonen, die kurz nach Symptombeginn durch PCR- oder Antigen-Test positiv getestet wurden, und deren Kontaktpersonen (Haushaltskontakten).

Vitamin D: Wer unter einem nachgewiesenen Vitamin-D-Mangel leidet (Blutwerte) oder aufgrund seiner Lebensweise von einem Vitamin-D-Mangel ausgeht, sollte sicherheitshalber Vitamin D (idealerweise in Kombination mit Vitamin K2) supplementieren. Zielwert sollte eine 25(OH)D-Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/l sein.

Der Schätzwert für den Bedarf an externer Supplementation bei fehlender endogener Synthese liegt laut DGE in Deutschland bei 20 µg pro Tag, was 800 IU entspricht. Bei deutlichem Vitamin-Mangel ist allerdings vorübergehend höher zu supplementieren (sofern keine Kontraindikationen wie z.B. Nierenerkrankungen vorliegen), um die Defizite aufzuholen.

Probiotika mit Lactobazillen, bevorzugt *Lactobacillus rhamnosus*: in einer PEP-Studie (RCT) mit Haushaltsangehörigen von Erkrankten reduzierte die Einnahme eines Präparates mit *Lactobacillus rhamnosus* Stamm GG das Risiko für COVID-verdächtige Symptome um ca. 40 %, für moderate oder schwere Symptome um etwa ein Drittel und für einen positiven COVID-Test (bei eingeschränkter Zugänglichkeit zu Testmöglichkeiten) um etwa die Hälfte. Im Falle von Symptomen wurde deren Dauer um etwa 3 Tage verkürzt (WISCHMEYER et al.).

Die Ergebnisse sind nicht so überragend, dass sich die Lactobazillen für die Top-Positionen der Prophylaxe-Charts qualifizieren. Sie wurden aber gut vertragen, gelten allgemein als gesundheitsfördernd und immunitätssteigernd insbesondere hinsichtlich der Darmkomponente des Immunsystems, und reduzierten in dem RCT von WISCHMEYER et al. auch noch das Risiko für gastrointestinale Symptome im Vergleich zu den Placebo-Empfängern. Es ist also sehr ratsam, Probiotika zur PREP oder PEP zu nutzen, auch wenn ihr prophylaktischer Effekt nicht so stark ist, dass man sich auf sie "verlassen" kann. Sie eignen sich aber als Bestandteil einer Kombinationsstrategie zusammen mit einem anderen Prophylaktikum. Da letztendlich bis heute nicht bekannt ist, welche Arten von probiotischen Bakterien die günstigsten Effekte auf das Immunsystem bzw. COVID haben, sollten Kombinationspräparate mit mehreren Arten von Lactobazillen und Bifidobakterien

bevorzugt werden und beim Kauf bzw. Preis-Leistungs-Verhältnis auf die Menge der enthaltenen Bakterien geachtet werden (große Unterschiede!).

Schwarzkümmelöl zeigte in der frühen Therapie von COVID-Patienten erhebliche Erfolge (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04401202>): Erholung innerhalb von 14 Tagen nach Therapiebeginn (Randomisierung): 62.1 % statt 36.0 %; Krankenhausaufnahme: 0 statt 4.7 %. Die FLCCC empfiehlt die Anwendung von Schwarzkümmelsamen bereits zur Prophylaxe. Etwas problematisch ist deren Empfehlung zu sehen, die Samen in Kombination mit recht großen Mengen an Honig zu nehmen – gerade für Diabetiker. Auch Nicht-Diabetiker sollten Hyperglykämien unter einer COVID-Infektion vermeiden. Daher erscheint die Einnahme von Schwarzkümmelöl-Softgelkapseln (ohne Honig), wie in der o.g. therapeutischen Studie, die adäquatere Alternative. Die Anwendung zeigte in der Studie keine schweren Nebenwirkungen. Hier gilt wie für Probiotika, dass aufgrund der allgemein gesundheitsfördernden Maßnahmen des Schwarzkümmelöls eine prophylaktische Einnahme in Kombination mit anderen prophylaktischen Maßnahmen empfehlenswert ist. Da keine qualifizierte prophylaktische Studie zu Schwarzkümmelsamen bzw. –öl vorliegt, war ein Ranking in den Prophylaxe-Charts nicht möglich, die therapeutische Studie zeigt jedoch, dass Schwarzkümmel im Kontext von frühem COVID nicht völlig unwirksam ist.

Zusammenfassung

Betrachtet man die Zugänglichkeit in Deutschland, so sind nur fünf der Präparate (Bromhexin*, Iota-Carrageen-haltige Sprays, die Kombination aus Quercetin, Vitamin C und Bromelain, das Quercetin-Phytosom-Präparat Quevir und Neem-Kapseln) verfügbar – aber rezeptfrei und kostengünstig. EsteriFlu/Estericide sind nicht erhältlich, aber ähnliche Formulierungen von Nasensprays und Mundspüllösungen auf der Basis elektrolysierten Wassers mit geringem Gehalt an reaktiven Chlor- und Sauerstoffspezies (Problem ist hier eher die Lieferbarkeit). Da es sich aber nicht um identische Formulierungen wie in dem RCT von GUTIERREZ-GARCIA handelt, bleibt eine Restunsicherheit bestehen, ob die prophylaktische Wirksamkeit genauso hoch ausfällt.

Selbstverständlich sind auch Zink-Präparate verfügbar, für die kein Ranking festgelegt wurde, die aber auch prospektiven Studien zufolge (darunter auch ein RCT) einen prophylaktischen Effekt gegen eine symptomatische COVID-Erkrankung zu haben scheinen, wobei die Kombination mit resorptionsfördernden Supplementen (wie die Aminosäure L-Lysin) und Ionophoren (wie Quercetin oder Quinarinden-Tropfen) sinnvoll sein kann.

Probiotika, “sicherheitshalber” mit mehreren Arten von Lactobazillen und Bifidobakterien sind als Ergänzung prophylaktischer Maßnahmen trotz nur moderater prophylaktischer Wirksamkeit wegen ihrer allgemein gesundheitsfördernden Wirkung empfehlenswert, reichen aber als alleinige chemoprophylaktische Methode nicht aus. Selbiges gilt für Schwarzkümmelsamen oder Schwarzkümmelöl.

Für die Nutzung von Doxycyclin zur Kurzzeit-PEP für Hochrisikopatienten mit hohem Expositionsrisiko reicht die Evidenz bei weitem noch nicht aus. Für Bromhexin* ist aus den oben genannten Gründen ein Austausch durch Ambroxol* zu erwägen.

Aufgrund unterschiedlicher Wirkungsmechanismen ist eine Kombination denkbar: Bromhexin* (Ambroxol)* als Tablette (eher kurzzeitig als PEP oder kurzfristige PREP für eine Hochrisiko-Situation), ein quercetin-basiertes Präparat (entweder Kombination mit Vitamin C und Bromelain oder das Phytosom-Präparat Quevir) als längerfristige PREP (und natürlich auch zur PEP), und Iota-Carrageen zusätzlich als Nasenspray (PREP/PEP).

Dies könnte dann noch ergänzt werden durch antiseptische Mundspülungen und schützende Nasensprays nach möglicher Exposition sowie Neem-Kapseln, letztere aber nur kurzzeitig und nicht als Dauer-Prophylaxe über Monate hinweg. Daneben sollte Zink-Supplementation erwogen werden, idealerweise in Kombination mit einem Quercetin-Präparat als Ionophor (und L-Lysin als Resorptionsverstärker).

***Die prophylaktische Wirksamkeit von Bromhexin und Ambroxol als TMPRSS2-Inhibitoren gegenüber Omicron muss allerdings inzwischen sehr infrage gestellt werden, da Omicron als erste SARS-CoV-2-Variante offenbar einen TMPRSS2-unabhängigen Weg nimmt, in die Zielzellen einzudringen. Der mögliche Verlust von Bromhexin/Ambroxol als Prophylaktika gegen Omicron würde einen schweren Schlag angesichts des ohnehin sehr begrenzten Zugriffs auf prophylaktisch wirksame Mittel in Deutschland darstellen. Die Frage ist aber noch nicht abschließend geklärt; eine Laborstudie fand eine im**

Vergleich zu Delta unveränderte Wirksamkeit der TMPRSS2-Hemmer Nafamostat und Camostat gegen Omicron, was auch ein Hoffnungssignal für das nicht untersuchte Bromhexin/Ambroxol sendet.

Empfehlungen zu den lokalen Maßnahmen (viruzides Gurgeln, Nasenspray) finden sich auch auf der Internetseite der Deutschen Krankenhausgesellschaft:

https://www.krankenhaushygiene.de/pdfdata/2020_12_02_Empfehlung-viruzides-gurgeln-nasenspray.pdf

Selbst wenn die prophylaktischen Maßnahmen im Einzelfall eine Infektion nicht verhindern können, dürften die damit verbundenen (lokal oder systemisch wirkenden) antiviralen Mechanismen die Viruslast im frühen Krankheitsstadium verringern. Da die bei der Infektion aufgenommene Viruslast sowie die im Rahmen der Replikation der Viren weiter ansteigende Viruslast die Schwere der Krankheit beeinflussen, dürften die prophylaktischen Maßnahmen in dem Fall, dass doch eine durch PCR- oder Antigen-Test bestätigte Infektion zustande kommt, dank der bereits nach Infektion und im frühen Krankheitsstadium verminderten Viruslast für einen relativ milderen Verlauf sorgen, als es ohne diese Maßnahmen der Fall gewesen wäre.

Quelle für die wissenschaftlichen Daten und Literaturreferenzen:

Early results from chemoprophylaxis trials against COVID-19

Verfügbar unter:

<http://freepdfhosting.com/863ed84c7f.pdf>

Kontakt: mpg.2011@t-online.de

R. Steinmeyer

Stand 22.1.2022

ANHANG

Empfehlungen für COVID-Prepper angesichts der bevorstehenden massiven Omikron-Infektionswelle

Ausgangssituation:

Es ist davon auszugehen, dass sich fast alle Menschen, die sich nicht effektiv isolieren können und keine Hyperimmunität haben (siehe unten), **vor allem Eltern schulpflichtiger Kinder oder Berufstätige mit Kontakten**, in der Omicron-Welle infizieren – sei es nun dank der Booster-Impfungen unbemerkt/asymptomatisch oder auch symptomatisch bis hin zu schweren Verläufen, auch wenn letztere statistisch bei Omicron seltener auftreten sollen als bei Delta, was inzwischen wissenschaftlich schon recht gut etabliert ist.

Selbstverständlich sind bis auf Weiteres auch noch Infektionen mit Delta möglich. Ein Infizierter sollte also bis zum Beweis des Gegenteils durch entsprechende Sequenzierung nicht davon ausgehen, dass er “nur” mit Omicron infiziert ist, was ja angeblich “nicht so schlimm” sei. Auch unter Omicron gibt es Todesfälle, und – wie gesagt – es kann auch (noch) das gefährlichere Delta-Virus sein.

Den besten Schutz vor Omicron haben genesene Personen, die geimpft sind (“Hyper-Immunität”), idealerweise nach Genesung von einer früheren VoC (je frischer die ausgeheilte Infektion, desto besser).

Geboosterte (Nicht-Genesene) haben einen relativen Schutz, vollständig Geimpfte ohne Boosterung (=“Aufgefrischte”) nur einen sehr geringen Schutz, der mit der Zeit seit der letzten Impfdosis noch weiter abnimmt.

Beunruhigend sind auch neue Erkenntnisse der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf, dass selbst milde oder gar asymptomatische Verläufe mit (wenn auch nur moderaten) Spätschäden an Lunge, Herz und Nieren verbunden sein können. Oberstes Ziel muss es also sein, eine Infektion ganz zu vermeiden und sich in die Zeit zu “retten”, bis es an Omicron angepasste Impfstoffe gibt, und an zweiter Stelle steht dann das Ziel, im Falle einer Infektion möglichst asymptomatisch oder so mild wie möglich zu erkranken.

Von einem an Omicron angepassten Impfstoff lässt sich zumindest unter theoretischen Aspekten ein wesentlich höherer Schutz erwarten als von den gegenwärtig verfügbaren Impfstoffen – hoffentlich kommt der angepasste Impfstoff daher nicht zu spät! Es ist zu bedenken, dass zurzeit gegen einen Virustyp bzw. eine Virusvariante geimpft wird (die Wuhan-Sequenz), die “draußen” schon längst ausgestorben ist und nur noch in Spezial-Sicherheitslaboren wie ein “lebendes Fossil” am Leben gehalten wird! Sie Sequenz, auf der die Impfstoffe beruhen, stammt aus dem Januar 2020.

Angesichts der mildereren Verläufe von Omicron besteht Anlass zur Sorge, dass man womöglich auf eine Ausrollung an Omicron angepasster Impfstoffe doch verzichtet, oder diese (auch seitens der Zulassungsbehörden) stärker verzögert, als dies nötig wäre, weil es eben für nicht so dringend nötig angesehen wird oder nach Überschreiten des Maximums der Omicron-Welle “ohnehin zu spät käme”. Auf die Anpassung des Impfstoffs an Delta hat man ja auch verzichtet – obwohl das Zeitfenster zwischen der Delta-Welle in Indien im Frühjahr und der Delta-Welle in Europa im Spätherbst hierzu gut gereicht hätte. Passiert dasselbe nun auch mit Omicron, weil es “harmloser” ist?

Das wäre sehr gefährlich. Wie dargestellt, impft man zurzeit gegen ein ausgestorbenes Virus. Was, wenn Omicron weiter mutiert und diese abgeleitete Variante dann wieder zu schwereren Krankheitsverläufen führt – etwa so wie bei Delta oder noch schlimmer? Die Chance, dass auf dem Ur-Virus, also dem lebenden Fossil aus dem Labor, beruhende Impfstoffe dann noch wirken, ist dann noch geringer, während ein an Omicron angepasster Impfstoff dann immer noch sehr gut wirken würde, weil die von Omicron abstammende krankmachendere Variante phylogenetisch dann immer noch nahe verwandt ist mit Omicron – viel näher als mit dem “draußen” längst ausgestorbenen Wuhan-Virus.

Wir wären jetzt in der Omicron-Welle sicherlich in einer relativ günstigeren Situation, wenn wir alle schon mit einem an eine der VoCs (eigentlich egal, welche) angepassten Impfstoff aufgefrischt oder geboostert worden wären, weil damit eine “breitere” Immunität gegeben wäre, die auch auf (andere) VoCs besser wirkt, als Impfstoff, der auf dem in der “Wildnis” (außerhalb des Labors) ausgestorbenen Wuhan-Virus basiert.

Schließlich entfernen sich die VoCs – wie Omicron – genetisch und phylogenetisch immer weiter vom Wuhan-Virus, weshalb es ja auch schon Vorschläge gibt, Omicron als neue “Virusart” – Sars-CoV-3 – zu bezeichnen.

Empfehlungen für COVID-PREPPER

I. Maßnahmen zur frühe Feststellung der Infektion

Wichtig ...

- zur unmittelbaren Ergreifung antiviraler Maßnahmen bei der infizierten Person selbst
- zur Ergreifung verschärfter prophylaktischer Maßnahmen bei engen Kontaktpersonen wie z.B. Haushaltsangehörigen

I.1 Antigen-Schnelltests:

Weiterhin wichtig, auch unter Omicron. Allerdings wird aus den USA berichtet, dass Schnelltests bei Omicron nicht mit derselben Zuverlässigkeit funktionieren wie bisher gewohnt. Dies ist auch theoretisch durchaus nachvollziehbar, weil das Omicron-Virus inzwischen von den frühen Wildtypen von SARS-CoV-2 sehr weit abgeleitet ist, so dass manche es schon als eigenes Virus SARS-CoV-3 bezeichnen möchten. Je phylogenetisch weiter entfernt von dem Virus, auf das die Schnelltests hin entwickelt wurden, umso größer das Risiko, dass die Tests weniger empfindlich sind. Hinzu treten Berichte von einer geringeren Viruslast im Nasen- oder Nasen-Rachen-Bereich unter Omicron, und von den Schnelltests ist bekannt, dass sie höhere Viruslasten im Abstrich benötigen als PCR-Tests, um positiv anzuschlagen. Studien zeigten inzwischen, dass Omicron-Infizierte schon einige Tage vorher infektiös sind, bevor der Antigen-Schnelltest positiv wird!

Außerdem soll bei Omicron eine relativ höhere Viruslast im Mund/Speichel zu finden sein als in der Nase, die meisten Schnelltests sind aber auf Proben aus der Nase angelegt, weil diese bisher zuverlässiger waren. Ein Paradigmenwechsel hin zu kostengünstigen Speicheltests (für Omicron) muss erst noch stattfinden. Auch ein systematischer Vergleich der Empfindlichkeit der verschiedenen Tests gegen Omicron steht noch aus. Es gibt auch Empfehlungen aus den USA, in Omicron-Zeiten gleichzeitig zwei Schnelltests zu machen: einen mit einem Nasenabstrich, den anderen mit einem Rachenabstrich.

Berichte, bisherige Schnelltests seien bei Omicron nicht mehr so zuverlässig, sind daher keinesfalls *a priori* abwegig. Zwar wurde in Deutschland das schnell dementiert, aber das PEI hat bisher noch keine Studie vorgelegt, wie zuverlässig Schnelltests bei Omicron wirklich sind. Hinter der Beschwörung, die Schnelltests seien weiterhin genauso empfindlich, kann auch politisches Kalkül stehen. Schließlich ist das Offenhalten der Schulen trotz der absehbaren Omicron-Katastrophe im Wesentlichen mit den vielen Testungen in den Schulen begründet – das Offenhalten der Schulen könnte bei Versagen von Schnelltests schnell infrage gestellt werden müssen, was aber auf jeden Fall vermieden werden muss, denn prophylaktische

Schulschließungen sind ein Tabu und nach dem aktuell gültigen Infektionsschutzgesetz (Stand Anfang Januar 2022) auch gar nicht erlaubt – wären also illegal.

Auch das G2+-Konzept für das Offenhalten verschiedener Angebote z.B. im Freizeitbereich würde mit dem Versagen der Schnelltests zusammenbrechen. Am Ende stünde wieder ein totaler Lockdown – und noch mehr Proteste, Bürgerunruhen, Demos, Verletzte, Klagen bei Gericht ..., womöglich bürgerkriegsähnliche Zustände. Vor diesem Hintergrund sollte man die beruhigenden Aussagen zur Wirksamkeit von Schnelltests bei Omicron relativieren ... und unabhängig davon: Schnelltests waren noch nie wirklich gut empfindlich bei mittlerer oder niedriger Viruslast und damit in den frühesten Stadien, wo aber frühe antivirale Maßnahmen besonders effektiv sein dürften. Antigen-Schnelltests funktionieren eher in der Phase der frühen Symptome, wenn die Viruslast im Nasen- oder Nasenrachenraum gerade auf dem Maximum liegt.

So wichtig Schnelltests dennoch weiterhin sind ... daher sollte der Corona-Prepper neben Schnelltests noch weitere Maßnahmen der frühen Diagnostik zuhause bereithalten:

I.2 Fieberthermometer

– am besten ein schnell messendes (berührungsfreies Stirnthermometer – ein einziges kontaktfreies Thermometer für die ganze Familie reicht, Kosten ca. 20 Euro). Als eines der frühesten Symptome wird von einem Anstieg der Körpertemperatur um ca. 1 Grad oder mehr berichtet (auch bei Omikron).

Allerdings sollte jedes Familienmitglied schon mal im gesunden Zustand seine Fieberkurve über den Tagesverlauf dokumentieren (geht ja mit einem solchen Gerät, wo die Messung nur wenige Sekunden dauert, schnell), um Referenzwerte zu haben, auch wegen der üblichen Temperaturschwankungen im Tagesverlauf.

Betriebsanleitung des Gerätes genau beachten (Umgebungstemperatur, Messung nur in Innenräumen; zu messende Person sollte vorher 10 min ruhen usw.), um Fehlmessungen zu vermeiden.

I.3 Fingerpulsoximeter beschaffen!

Dieses hat im Kontext von COVID eine doppelte Funktion. Ist man erkrankt, kann man so die Sauerstoffsättigung im Blut (ein Indiz für mögliche Beeinträchtigungen der Atmung und der Lungenfunktion) überprüfen, was bei sinkenden Werten Einfluss auf (vom Arzt zu verordnende) Medikation haben kann oder sogar mit darüber entscheiden kann, ob man doch ins Krankenhaus muss oder einen Arzt kommen lassen bzw. zu einer ambulanten Corona-Praxis fahren muss. Problematisch sind auch die Fälle mit stummer Hypoxie, die ihre geringe Sauerstoffsättigung unter COVID gar nicht merken (z.B. keine Atemnot, keine beschleunigte Atmung) und bei denen dann ein weitergehender Behandlungsbedarf ohne Pulsoximeter verpasst würde. Allein schon das Risiko der stummen Hypoxie macht ein Pulsoximeter zuhause so wichtig.

Es spielt aber auch eine Rolle in der sehr frühen Diagnostik, also in einer Phase, in der die Sauerstoffsättigung noch normal ist, da die Lunge noch nicht vom Virus in klinisch relevantem Umfang befallen ist: der Ruhepuls erhöht sich zu Beginn der Infektion um etwa 10 Einheiten. Die Pulsoximeter überwachen parallel zur Sauerstoffsättigung auch den Puls. Wer also mit einem solchen Gerät seinen Puls überwacht (auch hier sind wieder Referenzwerte in Ruhe im gesunden Zustand vonnöten), kann schon sehr früh eine COVID-Infektion „entdecken“ (vermuten). Allerdings funktioniert das nur mit dem Ruhepuls, da nur dieser wirklich vergleichbar ist. Auch hier sind mögliche Schwankungen im Tagesverlauf zu beachten.

I.4 Riechtests

Verlust oder Veränderungen des Geruchssinns (was auch bedeuten kann, dass nur bestimmte Gerüche nicht mehr oder verändert wahrgenommen werden) galten lange Zeit als eines der frühesten, aber auch am längsten anhaltenden Symptome. Hier eignet sich ein Satz Riechfläschchen mit verschiedenen Gerüchen (z.B. verschiedenen ätherischen Ölen), an denen man natürlich auch schon im gesunden Zustand mal geschnuppert haben sollte, um wiederum Referenzwerte zu haben (Kosten ca. 10 – 20 Euro). Auch als Gesunder riecht man nämlich das eine stärker, das andere nur schwach. Das muss als Ausgangszustand schon klar sein, um nicht im Fall eines Infektionsverdachtes zu Unsicherheiten und unnötiger Beunruhigung zu führen. Allerdings wirkt sich Omicron viel schwächer auf den Geruchssinn aus, und unter Omicron dürfte der Riechtest als frühe Diagnosemaßnahme ausgedient haben, allenfalls noch eine kleine ergänzende Rolle spielen können. Umso wichtiger sind die Temperatur- und Ruhepuls-Messungen.

II. Frühzeitige grundsätzliche vorbereitende Maßnahmen

II.1 Booster-Impfung mit mRNA-Impfstoff, sofern noch nicht geschehen

Ganz wichtig! (s. oben, „Ausgangssituation“)

II.2 Heterologe Impfungen

II.2.1 Aktuelle Grippe-Impfung, sofern noch nicht geschehen, nachholen (heterologe Effekte der Grippe-Impfung auf COVID-19: höhere Chance auf einen leichteren oder asymptomatischen Verlauf im Falle einer SARS-CoV-2 Infektion). Aber Impfabstände zu COVID-Booster beachten, COVID-Booster hat Vorrang!

II.2.2 Alternativ oder zusätzlich: Masern-Mumps-Röteln-Impfung zur Stärkung der trainierten angeborenen Immunitätslage (heterologer Effekt): wie nach Grippe-Impfung Chance auf einen milderen COVID-Verlauf. Aber Impfabstände zu anderen Impfungen beachten, COVID-Booster hat immer Vorrang!

II.3 Vitamin-D-Unterversorgung vermeiden

Frühzeitig mit Vitamin-D-Supplementen beginnen (DGE-Empfehlung: 800 IU/Tag). Bei Messung im Labor ist ein Spiegel von mindestens 50 ng/ml anzustreben; bei weit darunter liegenden Werten sind dann auch vorübergehend höhere tägliche Supplementdosen erforderlich, sofern nicht Nierenerkrankungen dem entgegenstehen. Vitamin-D-Supplementation sollte im Idealfall auch von Vitamin K2-Supplementation begleitet werden (es gibt Kombi-Präparate).

III. Situationsbedingte prophylaktische Maßnahmen der PREP / Peri-EP / PEP („intensivierte Prophylaxe“)

Prophylaktische Maßnahmen für Personen (z.B. Haushaltsangehörige) mit hohem Infektionsrisiko, bei denen aber nach o.g. Diagnosekriterien noch keine Infektion besteht (d.h. Maßnahmen im Sinne der Perie xpositionsprophylaxe / kurzfristige Präexposition s-Prophylaxe oder Postexposition s-Prophylaxe):

Nasale Maßnahmen:

Carrageenhaltige Nasensprays (wie z.B. Algovir Effekt) mehrfach täglich einsprühen und dabei einatmen/„hochziehen“, dass man merkt, dass es durch die Nasenwege bis in den Nasenrachen gelangt

Unmittelbar nach Hochrisiko-Kontakten: 0,5 – 1,0 % Povidon-Jod als Nasenspray oder Nasenspülung. Z.B. indem man Betaisodona-Mundantiseptikum von 7,5 % auf 0,5 – 1,0 % verdünnt und in ein leeres Nasensprühfläschen (z.B. bei Amazon erhältlich) füllt.

Alternativ oder ergänzend (mit Zeitabstand), da schleimhautfreundlich (nicht irritierend): Nasenspray mit pH-neutralem elektrolysiertem Wasser mit reaktiven Chlor- und Sauerstoffspezies (Studienpräparat: EsteriFlu in Europa nicht erhältlich, aber Nasensprays mit ähnlicher, allerdings nicht absolut identischer Zusammensetzung)

Orale Maßnahmen: Mundspülungen/Rachen gurgeln

Eine Vielzahl von Mundspüllösungen – aber nicht alle – erwiesen sich im Labor als hoch wirksam gegen SARS-CoV-2. Spülungen auf Basis von PVP-Jod (wie verdünntes Betaisodona Mundantiseptikum, auf 0,5 – 1 % verdünnt) sowie kommerziell als fertige Lösungen erhältliche Präparate wie z.B. Listerine Cool Mint, Dequonal, Octenisept (wegen anhaltendem bitteren Geschmack wenig empfehlenswert), CPC-haltige Produkte (CPC = Cetylpyridinium-Chlorid), Mundspüllösungen auf Basis pH-neutralen elektrolysierten Wasser mit reaktiven Chlor- und Sauerstoffspezies wie Estericide Bucofaringeo (letzteres ist in Europa nicht erhältlich, es gibt aber Mundspüllösungen mit ähnlicher, allerdings nicht ganz identischer Zusammensetzung)

Nicht empfehlenswert: Chlorhexidin, Wasserstoff-Peroxid (wirken recht schwach)

(s. auch Liste auf Seite 14/15)

Systemische Maßnahmen (Tabletten, Kapseln usw.):

- Ob **Bromhexin** oder das besser geeignete (und verträglichere) **Ambroxol** noch in der Prophylaxe von Omicron wirken, ist unklar, da einer ihrer Wirkmechanismen beim TMPRSS2-Protein ansetzt, das Omicron im Gegensatz zu den früheren SARS-CoV-Varianten gar nicht zur Infektion der Zellen nutzt. Hier bleiben weitere Laborstudien abzuwarten, die Situation ist zurzeit (Anfang Januar 2022) noch offen.

Dennoch können diese Präparate im Infektionsfall eine symptomlindernde Wirkung im Rahmen ihrer üblichen Wirkung bei bronchialen Infekten haben, unabhängig von ihrer konkreten antiviralen Potenz gegen Omicron. Zu bedenken ist aber auch, dass zurzeit (Januar 2022) auch noch die Delta-Variante zirkuliert, für die die o.g. Bedenken nicht zutreffend sind und die den klassischen Eintrittsweg in die Zellen nimmt wie alle vorausgehenden VoCs auch.

- **Zink** (möglichst in Verbindungen wie Picolinat, Bisglycinat, Histidin wegen besserer Bioverfügbarkeit; beim Kauf darauf achten, ob die mg-Menge des elementaren Zinks oder der zinkhaltigen Gesamtverbindung angegeben ist). Die prophylaktische Dosis elementaren Zinks ist unklar; FLCCC empfiehlt 30 – 40 mg/Tag (weit über den Empfehlungen der DGE: Frauen 7 – 10 mg; Männer 11 – 16 mg/Tag). Zu bedenken ist aber, dass sich die hohen Empfehlungen der FLCCC auf einen zeitlich eng umschriebenen Prophylaxe-Zeitraum und nicht auf eine Dauermedikation beziehen, die DGE-Empfehlungen auf die dauerhafte Einnahme. (Langfristige Einnahme hoher Zinkdosen führt u.a. zu Kupfermangel!)

- Resorptionsförderer von Zink: **Aminosäure L-Lysin** 500 mg/Tag (dadurch verbesserte Aufnahme im Darm). Zinkpräparate sollten auch nicht im engen zeitlichen Zusammenhang mit Calcium- oder Eisenpräparaten genommen werden.

- **Quercetin** als Zinkionophor (auch als Kombination mit Bromelain) (Empfehlung der FLCCC: 250 mg/Tag Quercetin für Prophylaxe, 2 x 250 mg/Tag im Infektionsfall). Die Bioverfügbarkeit von Quercetin ist sehr variabel; daher ist eine Kombination mit Vitamin C zur Verbesserung der Resorption empfehlenswert. In einer PREP-Studie aus der Türkei führte die Kombination aus **500 mg Quercetin, 500 mg Vitamin C und 50 mg Bromelain pro Tag** (auf zwei Dosen aufgeteilt) zu hervorragenden Ergebnissen (ARSLAN-Studie).

Ideal gilt das Präparat **Quevir** aus Italien wegen seiner speziellen Formulierung, die in einer Studie an COVID-Erkrankten in Pakistan untersucht wurde (Quevir darf als Nahrungsergänzungsmittel nach Deutschland legal bestellt werden – es ist also kein Arzneimittel, das nicht per Post bestellt werden dürfte). Dosis: 500 mg am Tag, falls möglich als 2 x 250 mg. (RONDANELLI-Studie).

- Evtl. zusätzlich einige Tropfen **Quinarindenbaum-Tropfen** als weiteres Zinkionophor (ca. 10 Tropfen/Tag; ggf. mit einem Tropfen beginnen und dann hochtitrieren)

- **Vitamin C**, bevorzugt in liposomaler Form, weil es dann besser resorbiert wird (500 – 1000 mg 2 x am Tag)

- **Melatonin** (schützt Gehirnzellen vor SARS-CoV-2) (FLCCC empfiehlt 6 mg /Tag zur Prophylaxe; Einnahme kurz vorm Schlafengehen – macht müde)

- **Vitamin D** ca. 800 Einheiten pro Tag (wer schon seit längerem Vitamin D supplementiert); wer jetzt erst mit Vitamin D anfängt, sollte etwas höher dosieren, um aufgelaufene Defizite („leere Speicher“) aufzufüllen. Möglichst auch Vitamin K2 dazu sowie Omega3-Fettsäuren (es gibt

Kombinations-Kapseln mit allen drei Stoffen) (FLCCC empfiehlt sogar 1000 – 3000 Einheiten Vitamin D pro Tag zur Prophylaxe).

- **Schwarzkümmelsamen (*Nigella nativa*)** 40 mg/kg täglich (gemäß FLCCC) – wird von FLCCC als eine (wenn auch nachrangige) Alternative zu Ivermectin gesehen. Alternativ Schwarzkümmelöl (2 x 500 mg/Tag).
- Wenn verfügbar (durch Kontakte mit z.B. Russland): **Umifenovir (Arbidol)** 3 x täglich 200 mg (kann zumindest für 2 Wochen genommen werden – keine Langzeiterfahrungen über monatelangen Gebrauch; daher nur zur Kurzzeit-PREP oder PEP geeignet). Wenn nur in geringer Menge vorhanden, dann kann auch 3 x 100 mg pro Tag dosiert werden; der Schutzeffekt ist dann aber schwächer als bei 3 x 200 mg pro Tag.
- **Tinospora cordifolia Extrakt:** recht starke antivirale Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2; senkt die Viruslast rasch. Da noch keine prophylaktischen Studien vorliegen, sondern nur Studien in frühen Krankheitsstadien, konnte das Extrakt nicht in den Prophylaxe-Charts gelistet werden. Die starke antivirale Wirksamkeit im frühen Krankheitsstadium spricht aber auch für eine Rolle in der PREP/PEP. Langzeitanwendung eventuell kritisch; unter Langzeitanwendung wurden in Indien wenige Einzelfälle von toxisch bedingter Hepatitis (mit Gelbsucht) beschrieben, die nach Absetzen von Tinospora aber wieder abklungen.
- **Probiotika mit Laktobazillen** (da man nicht genau weiß, welche Arten am besten wirksam sind, eignen sich Kombinationspräparate mit mehreren Arten; *Lactobacillus rhamnosus* sollte aber auf jeden Fall enthalten sein). Wegen der günstigen Auswirkungen auf Darm und Darmflora könnten die Laktobazillen auch zur besseren Darm-Verträglichkeit der anderen eingenommenen Mittel beitragen, also z.B. Durchfallrisiken senken.

(Die Verwendung von **100 mg Doxycyclin** pro Tag zur Kurzzeit-Prophylaxe ist zurzeit noch nicht ausreichend untersucht und wäre off label, auch nicht frei zugänglich, hat aber möglicherweise erhebliches Potenzial, vor allem in Kombination mit Zink, da Doxycyclin ebenfalls als Zink-Ionophor wirkt).

IV. Nach positiver SARS-CoV-2-Diagnose (vor oder nach Symptombeginn)

- Wenn ein positives Schnelltest-Ergebnis vorliegt und auch sonst einiges dafür spricht, dass man sich mit SARS-CoV-2 infiziert haben kann, z.B. weil man riskante Kontakte hatte, sollte man mit der Einleitung therapeutischer Maßnahmen nicht abwarten, bis das Ergebnis des Schnelltests durch PCR bestätigt wurde, denn sonst verliert man ein, zwei oder drei Tage an wertvoller Zeit, in denen es besonders wichtig ist, antiviral einzugreifen, um die Viruslast gar nicht erst auf Maximalwerte ansteigen zu lassen und vor allem die Ausbreitung des Virus im Körper – z.B. in die Lungen – zu schwächen bzw. zu reduzieren.

- Fiebersenkende Mittel zumindest bis zu einer Temperatur bis an 39,5 - 40 Grad heran vermeiden, weil das Fieber auch Ausdruck der Immunreaktion gegen das Virus ist und eine künstliche Senkung des Fiebers auch die frühe immunologische Abwehr einschl. Antikörperbildung abschwächen würde. Dies gilt besonders für Paracetamol, das kaum ein eigenes antientzündliches Potenzial hat und bei COVID nur dann verwendet werden sollte, wenn das Fieber so hoch steigt (gegen 40 Grad), dass fiebersenkende Interventionen nötig werden. Ggf. besser erstmal mit Hausmitteln wie z.B. Wadenwickeln versuchen.

Fortsetzung (ggf. Dosissteigerung) der oben schon als Prophylaxe beschriebenen Maßnahmen:

- Antivirale **nasale, orale und rachenbezogene Maßnahmen (Gurgeln)** jetzt besonders wichtig! PVP-Jod-Nasenspray 0,5 – 1 % 3-4 x täglich, dazwischen kann Carrageen angewendet werden (wie z.B. Algovir Effekt).

- **Mundspülungen und Gurgeln** mit den genannten Mitteln.

- **Zinksupplementation** kurzfristig auf ca. 100 mg/Tag elementares Zink erhöhen (so hohe Dosen sind allein schon wegen des damit entstehenden Kupfermangels nicht auf Dauer tolerierbar, hier geht es aber nur um eine Therapie von wenigen Tagen). Dabei sollten neben den üblichen Supplementen auch Zinktabletten mit organischen Zinkverbindungen gelutscht werden (langsam auf Zunge zergehen lassen). Es ist nochmals zu betonen: bei dieser hohen Tagesdosis an Zink geht es um wenige Tage und nicht um eine Dauer-Supplementation! Die Aminosäure **L-Lysin** (500 mg/Tag) kann die Resorption von Zink im Darm erhöhen.

- **Quercetin**, FLCCC empfiehlt 2 x täglich 250 mg (möglich auch in Kombination mit Bromelain), oder alternativ als Formulierung Quevir (Quercetin Phytosom), die in einer Studie an frühen COVID-Patienten mit sehr gutem Ergebnis getestet wurde (wenn man das nicht hat, geht aber auch anderes Quercetin aus dem lokalen Handel – dann aber möglichst mit Bromelain und Vitamin C kombinieren –, denn die Lieferung aus Italien dauert einige Tage!).

Die ÖNAL-Studie aus der Türkei arbeitete im therapeutischen Kontext aber mit höheren Dosen: 1000 mg Quercetin, 1000 mg Vitamin C und 100 mg Bromelain pro Tag, auf zwei Dosen aufgeteilt – also das Doppelte der PREP-Studie derselben Arbeitsgruppe (ARSLAN-Studie). Quercetin dient auch als Ionophor für Zink und verstärkt die Wirksamkeit von Zink.

- **Tinospora cordifolia** Extrakt Kapseln (Dosis nach jeweiliger Hersteller-Empfehlung)

- **Quinarindenbaum-Tropfen** als weiterer Ionophor für Zink

- **Vitamin C**, 2 x täglich 500 – 1000 mg; bevorzugt in liposomaler Form, weil es dann besser resorbiert wird. Vitamin C verbessert auch die Resorption von Quercetin

- **Melatonin** (schützt Gehirnzellen vor SARS-CoV-2) jetzt höher dosieren (10 mg vorm Schlafengehen gemäß FLCCC)

- **Vitamin D** (Dosis je nachdem, ob schon seit längerer Zeit oder nur akut supplementiert); Kombination mit Omega-3-Fettsäuren und Vitamin K2. FLCCC empfiehlt 5000 IE/Tag Vitamin D („Bevorzugte Form, wenn verfügbar: Calcitriol 0,5 microgramm an Tag 1, dann 0,25 microgramm täglich für 7 Tage“).

- **Probiotika mit Laktobazillen** (da man nicht genau weiß, welche Arten am besten wirksam sind, eignen sich Kombinationspräparate mit mehreren Arten; *Lactobacillus rhamnosus* sollte aber auf jeden Fall enthalten sein). Wegen der günstigen Auswirkungen auf Darm und Darmflora könnten die Laktobazillen auch zur Darm-Verträglichkeit der anderen eingenommenen Mittel beitragen, z.B. Durchfall-Risiken senken.

- Eventuell zusätzlich: **Curcumin** in gut resorbierbarer Form (z.B. mit Piperin oder liposomales Curcumin), **Schwarzkümmelsamen** (80 mg/kg Körpergewicht pro Tag) in Kombination mit **Honig** (nicht bei Diabetikern!); alternativ Schwarzkümmelöl (2 x 500 mg/Tag).

Bromhexin oder Ambroxol mit fraglicher Wirkung bei Omicron (ob diese TMPRSS2-Inhibitoren auch gegen Omicron wirken, ist noch offen; gegen Delta sind sie nach Labortests aber wirksam). Ambroxol auch inhalierbar. Zur symptomatischen Therapie respiratorischer Symptome aber auf jeden Fall geeignet, auch wenn sie nicht mehr direkt (über die TMPRSS2-Inhibition) antiviral wirken würden (bei Omicron)

Arbidol/Umifenovir (falls vorhanden), mindestens 3 x 200 mg/Tag, wenn möglich, kann auch auf 4 x 200 mg/Tag gesteigert werden

FLCCC empfiehlt zusätzlich **325 mg Aspirin (ASS)** pro Tag als selbstgemanagte „primitivste“ Form der Thromboseprophylaxe, falls niemand kommt, der einem eine „echte“ Thromboseprophylaxe z.B. mit prophylaktischem oder je nach Situation sogar therapeutischem Enoxaparin spritzt oder

zur Selbstanwendung (s.c.) zur Verfügung stellt. Bei Bedarf auf Magenschutz (Protonenpumpen-Hemmer) achten. In Deutschland wird man diese FLCCC-Empfehlung sehr kritisch sehen. Wer aber sowieso schon 100 mg Aspirin einnimmt, soll das unbedingt weiter nehmen. Andererseits wird Aspirin sogar in höheren Dosierungen (500 mg) zur Symptomlinderung bei anderen Erkältungskrankheiten relativ unkritisch in der Selbstmedikation eingesetzt.

Verschreibungspflichtige Medikamente

- **Fluvoxamin**; möglichst früher Einsatz, wird von der STAKOB nicht mehr kategorisch abgelehnt. 100 mg/Tag oder 150 mg/Tag, evtl. ansteigend von 100 auf 150 mg.

STAKOB: „Fluvoxamin als frühzeitige Therapie (max. 7 Tage nach Symptombeginn) kann im Einzelfall nach individueller Abwägung diskutiert werden, ohne den Einsatz anderer, zugelassener Medikamente, zu erschweren“.

- **Budesonid-Inhalationen:** hier ist unklar, wann der beste Zeitpunkt für einen Behandlungsbeginn mit Budesonid ist. STAKOB ist noch abwartend (keine positive STAKOB-Empfehlung). Als zu inhalierendes Corticosteroid kann ein zu früher Einsatz (d.h. direkt nach Diagnose oder Beginn milder Symptome) auch sehr kontraproduktiv sein (Suppression der lokalen Immunantwort, daher verstärkte Virusvermehrung), daher keinesfalls schon in den ersten Tagen einsetzen. Das Maximum der viralen Phase sollte bei Einsatz von Budesonid überschritten sein, und die entzündliche Phase dominieren.

Lungenbezogene Symptome oder ein Absinken der Sauerstoffsättigung könnten aber ein Indiz sein, jetzt mit Budesonid zu beginnen. Der Einsatz von Budesonid wäre off label und nicht STAKOB-konform.

Verschreibungspflichtige Präparate für die frühe Therapie, die streng rationiert sind und für die meisten von uns völlig unerreichbar sein werden (dank extremer Knappheit und hoher Preise richten sie sich eher an die „Ungeimpften mit Vorerkrankungen“)

- **Paxlovid** (Pfizer) (das Alternativpräparat Molnupiravir wegen viel geringerer Wirksamkeit dagegen nicht wirklich empfehlenswert). Nach Labortests auch gegen Omicron wirksam!
- **Antikörpertherapie (Sotrovimab)** – alle anderen bereits zugelassenen monoklonalen Antikörpertherapien sind bei Omicron nutzlos; BR1196/BR1198 mit sehr guter Wirksamkeit gegen Omicron *in vitro* ist nur in China zugelassen!

Es empfiehlt sich, sowohl zur intensivierten Prophylaxe wie zur Therapie einen Medikationsplan zu erstellen (z.B. ausgedruckte Excel-Liste), wo man immer abhakt, wenn man etwas eingenommen hat, um den Überblick nicht zu verlieren und vor allem Überdosierungen zu vermeiden, die entstehen können, wenn man sich unsicher ist, ob man diese oder jene Kapsel schon heute eingenommen hat.

REFERENZEN

***Early results of chemoprophylaxis trials against COVID-19**

URL for download: <http://freepdfhosting.com/863ed84c7f.pdf>

***Early systemic and local therapeutic options in COVID-19 disease**

URL for download: <http://freepdfhosting.com/35f285c9f2.pdf>

COVID-19 Chemoprophylaxe Charts - Top 8 Ranking der erfolgreichsten Prophylaxe-Kandidaten

URL for download: <http://freepdfhosting.com/f04a0b13fa.pdf>

FLCCC-Empfehlungen:

https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC_Alliance-I-MASKplus-Protocol-DEUTSCH.pdf

STAKOB-Empfehlungen (RKI):

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile

***dort umfangreiche Literaturverzeichnisse**

Stand 22.1.2022

R. Steinmeyer

Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.