

Frühe unspezifische systemische und lokale Therapieoptionen gegen COVID-19 ?

Downloadbar unter: <http://freepdfhosting.com/1c7f0ba1e1.pdf>

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

Das Expertenpanel des NIH (USA) kennt bisher keine empfohlene Therapie für Outpatienten (NGO und RENDELL; Stand Ende Mai). In ihrem systematischen Review zu laufenden klinischen Studien zur Therapie von COVID-19 fanden NGO und RENDELL unter 44 Studien mit mindestens 100 Probanden (unter Ausschluss von Studien zur TCM), die planen, die Rekrutierung bis zur Jahresmitte 2020 abzuschließen, lediglich 9 Studien (20,5 %) mit Outpatienten. NGO und RENDELL bringen die Problematik mit folgender Aussage auf den Punkt: *„We face a dilemma in having no currently approved prevention or treatment for outpatients with mild to moderate disease, the chief spreaders of SARS-Cov-2.“*

Eine spezifisch gegen COVID-19 gerichtete Therapie, sei sie nun antiviral, immunmodulierend oder bereits gegen COVID-Komplikationen wie Zytokinstürme, Koagulopathien oder Mangelversorgung mit Sauerstoff/Pneumonie/ARDS gerichtet, findet daher erst nach Hospitalisierung statt. Dies gilt auch in Südkorea (Seoul), wo es allerdings gelungen ist, durch sehr frühzeitige Hospitalisierung (durchschnittlich 3,5 Tage nach dem Beginn der ersten Symptome und durchschnittlich 4,3 Stunden nach Vorliegen eines positiven PCR-Tests) die Mortalität auf 0,32 % (und damit auf das Niveau einer durchschnittlichen Grippeepidemie) zu senken, indem man nach der Hospitalisierung unmittelbar mit einer „effektiven“ Therapie beginnt, deren Details die Autoren aber nicht verraten (NA et al.): *„to receive appropriate and effective treatment, which prevented patients from deteriorating and spreading the disease to others in an early stage, and reduced the number of critically-ill cases ...“*.

Basierend auf Realdaten von Patienten über die Entwicklung der Viruslast im Zeitverlauf zeigten verschiedene Studien, dass eine antivirale Therapie nur erfolgversprechend sein kann, wenn sie vor dem Maximum der Viruslast initiiert wird. Das Maximum der Viruslast geht aber ungefähr mit dem Beginn der Symptome einher; es kann bereits kurz vor Symptombeginn oder spätestens kurz danach liegen. Hohe maximale Viruslast geht aber auch mit dem Risiko verstärkter und damit potenziell überschießender Immunreaktion und Hyperinflammation einher. Ziel jeder antiviralen Therapie muss es daher sein, das Maximum der Viruslast zu senken, und das ist nur möglich, wenn die Therapie (möglichst) weit vor dem Maximum einsetzt. Wird eine antivirale Therapie erst nach dem Maximum der Viruslast begonnen, hat sie auf den weiteren Verlauf der Viruslast und die Dauer der Virusausschüttung keinen Einfluss mehr, unabhängig davon, wie stark ihr Hemmeffekt auf das Virus ist (in der Modellrechnung 99 % oder 50 %) (IWANAMI et al.). Das gilt selbstverständlich nur für rein antiviral wirksame Präparate; bei solchen mit zusätzlicher immunmodulatorischer Wirkung ist die Situation komplexer und auch eine spätere

Wirksamkeit und Einflussnahme auf den Verlauf der Viruslast denkbar. Reine Virushemmer müssen aber sehr früh eingesetzt werden, damit sie überhaupt sinnvolle Effekte (Senkung des Maximums der Viruslast, Beschleunigung der Clearance) bewirken können. IWANAMI et al. konnten in ihren auf Realdaten beruhenden Modellationen zeigen, dass eine antivirale Therapie idealerweise innerhalb des ersten halben Tages, mindestens ersten Tages nach Exposition (=Infektion) einsetzen sollte, um die gewünschten Effekte zu zeigen.

Hierzu passen Erfahrungen mit Remdesivir im Tierversuch (Rhesus-Affen): wird Remdesivir erstmals 12 Stunden nach Inokulation mit einer hohen Virusdosis eingesetzt, kann es das Virus zwar nicht mehr unmittelbar eradizieren, die Tiere erkranken aber an einem harmlosen, subklinischen, symptomlosen Verlauf (WILLIAMSON et al.). Der Einsatz von Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit Lungenbeteiligung verringerte die Mortalität in einer großen multinationalen Studie dagegen nur noch um 30 % (Hazard Ratio 0,7) (BEIGEL et al.).

Auch Erfahrungen mit Hydroxychloroquin (HCQ) in der Postexpositions-Prophylaxe bestätigen diesen Zeiteffekt. Zwar ist HCQ kein reiner Virushemmer, sondern wirkt auch immunmodulierend, in der frühen Infektions- und Krankheitsphase dürfte es aber primär auf seinen virushemmenden Effekt ankommen. Bei Beginn der HCQ-Gabe innerhalb der ersten vier Tage nach dem Expositionsrisiko zeigte HCQ nur einen schwachen und insignifikanten protektiven Effekt (11,8 % Infizierte unter HCQ vs. 14,3 % Infizierte unter Placebo; Risikoreduktion 17,5 %) (BOULWARE et al.), und dies unter bereits grenzwertig hoher Dosierung (800 mg Ladedosis, 600 mg 6 bis 8 Stunden später, danach 600 mg über vier Tage täglich). Eine weitere Dosissteigerung dürfte kaum vertretbar sein, schon gar nicht für Outpatienten wie in dieser Studie.

Schlüsselt man im Rahmen einer Subgruppenanalyse die Ergebnisse aber nach der Zeitspanne zwischen Exposition und Einnahme der Ladedosis (800 mg) HCQ auf, zeigt sich ein offensichtlicher zeitlicher Trend im protektiven Effekt: - 49 % bei erster Einnahme an Tag 1, - 29 % bei erster Einnahme an Tag 2, - 16 % bei erster Einnahme an Tag 3, keinerlei protektiver Effekt bei erster Einnahme an Tag 4.

Keine der Assoziationen auf Basis eines einzigen Tages ist signifikant, weil der (vorzeitig abgebrochene) placebokontrollierte RCT underpowered war, um den taggenauen Effekt der HCQ-Einnahme auf Signifikanzniveau zu prüfen. Da die Studie wegen scheinbarer Erfolglosigkeit abgebrochen wurde, verzichteten die Autoren auch auf eine Untersuchung der Signifikanz des zeitlichen Trends an sich, und sie führten keine multivariaten Regressionsanalysen durch, obwohl es auch einen starken Alterstrend gab (höhere Schutzeffekte von HCQ bei jungen Probanden, höheres Infektionsrisiko über 50 Jahre unter HCQ) und Haushaltskontakte viel stärker von dem Schutzeffekt profitierten als Medizinalpersonal. Auch alle diese Assoziationen blieben aber insignifikant, wobei auch der vorzeitige Studienabbruch eine Rolle gespielt haben könnte (underpowered). Eine multivariate Auswertung wäre dennoch hilfreich gewesen, um die Ergebnisse besser einordnen zu können. Trotz dieser Limitationen ist der zeitliche Effekt auffällig und entspricht den theoretischen Erwartungen aus den Modellationen von IWANAMI et al. sowie den Erfahrungen von WILLIAMSON et al. mit Remdesivir bei Rhesus-Affen.

SAVARINO und TAREK wiesen im Rahmen mathematischer Modellationen in Bezug auf HCQ darauf hin, dass die Virusclearance durch HCQ nicht wesentlich beschleunigt wird, wenn

HCQ nicht früh im Krankheitsverlauf (bei einer Viruslast von 1 bis 1000/ml) verabreicht wird. Das könnte den zeitlichen Trend bei BOULWARE et al. erklären.

IWANAMI et al. führen die Heterogenität und Widersprüchlichkeit von Studienergebnissen aus Therapiestudien zur antiviralen Therapie oder aus Therapien mit einer antiviralen Komponente (wie z.B. HCQ) darauf zurück, dass in Studien sowohl Patientengruppen mit unterschiedlicher Viruskinetik (schnelle Clearance, mittlere Clearance, langsame Clearance) wie mit unterschiedlichen Zeiträumen zwischen Symptom- und Therapiebeginn inkludiert werden. Diese Heterogenität macht es schwierig, signifikante und konsistente, d.h. reproduzierbare Ergebnisse herauszuarbeiten. Würde man beispielsweise nur Patienten am ersten Tag nach Symptombeginn inkludieren, um die antivirale Potenz eines Präparates zu testen oder Präparate untereinander zu vergleichen, würden viel geringere Teilnehmerzahlen ausreichen, um signifikante Effekte darstellen zu können, und es käme (im Gegensatz zu „späterem“ Therapiebeginn) nicht so stark darauf an, ob es sich um schnelle, mittlere oder langsame Virus-Eliminierer handelt.

GONCALVES et al. konnten, ebenfalls basierend auf realen Verlaufsdaten zur Viruslast bei Patienten, zeigen, dass die antivirale Wirksamkeit (Hemmeffekt) eines antiviralen Präparates umso schwächer sein darf, je früher es eingesetzt wird, um eine vorgegebene Senkung der maximalen Viruslast zu erreichen. Selbstverständlich kann auch das nur funktionieren, wenn es noch vor dem Maximum der Viruslast eingesetzt wird, also eigentlich vor Beginn der Symptome.

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

Da das Maximum der Viruslast zeitlich etwa mit dem ersten Auftreten von Symptomen einhergeht, setzt in der gelebten Realität eigentlich jede antivirale Therapie zu spät ein. Erstens kann beim ersten Auftreten von Symptomen das Maximum der Viruslast bereits überschritten sein; auf jeden Fall liegt es jetzt in naher Zukunft. Zweitens sind die ersten Symptome von COVID-19 typischerweise so unspezifisch, dass es selbst für Personen mit Expositionsrisiko nicht von vornherein wahrscheinlich ist, dass sie tatsächlich an COVID erkrankt sind, so dass man nicht gleich beim ersten Fieber oder Schnupfen eine COVID-spezifische antivirale Therapie einsetzen wird. Erst nach einigen Tagen lässt die Gesamtschau der Symptome im Verlauf (z.B. Hinzutreten von Geruchs- und Geschmacksstörungen, Fieberverlauf, trockener Husten usw.) mit höherer Sicherheit pro oder kontra COVID entscheiden.

Ein PCR-Test direkt nach erstem Auftreten der Symptome liefert dann meist ein schnelleres Ergebnis, und falsch-negative Ergebnisse sind zu diesem Zeitpunkt unwahrscheinlich, weil man sich (noch oder schon) in der Nähe des Maximums der Viruslast befindet. Auch hier stellt sich aber die Frage, wie schnell man nach zunächst sehr unspezifischen Initialsymptomen einen solchen Test aufsucht oder erhält, und wie schnell das Testergebnis

vorliegt. Freiverkäufliche, kostengünstige Heim-Schnelltests (die sich Risikopersonen womöglich schon vorsorglich für die Heimpothek anschaffen) wären hier eine Option, die aber auf absehbare Zeit als (biotechnisch) unpraktikabel oder zu aufwändig gilt, auch wenn erste Konzepte zur schnellen PCR „in der Thermoskanne“ schon auf Medrxiv publiziert wurden. Auch Sensitivität und Spezifität sind bei solchen Heimtestverfahren ein Problem. Antikörpertests, die sich eher zu Schnell- und Heimtests eignen, werden vermutlich viel früher als Antigen tests als Heimtests verfügbar werden, sind aber nutzlos bei der frühen Diagnose der COVID-Infektion bei erstem Symptombeginn, weil sie dann in der Regel noch falschnegative Ergebnisse anzeigen bzw. viele Infizierte zu diesem frühen Zeitpunkt noch kein oder nicht genügend IgM gebildet haben, dass es mit einfachen heimbasierten Verfahren detektierbar ist. IgM-Nachweis und eine Strategie der (sehr) frühen Therapie schließen sich eigentlich gegenseitig aus, auch wenn man dem IgM-Nachweis durchaus eine gewisse (akut)diagnostische Bedeutung zubilligt.

Selbst wenn – wie auch immer – ein positiver Virusnachweis vorliegt und dem Betroffenen kommuniziert ist, kann er aber noch immer nicht mit einer antiviralen Therapie beginnen. Wie immer diese Therapie aussähe (Hydroxychloroquin?– *nach neuen Erkenntnissen wohl eher nicht*; Favipiravir, Lopinavir/Ritonavir, Camostat, Interferon Spray/Inhalation, Doxycyclin, Azithromycin, Fluoxetin ...), also all das, was zumindest theoretisch zuhause einnehmbar wäre, weil es nicht infusionspflichtig ist, ist in Deutschland entweder zurzeit überhaupt nicht in der Apotheke erhältlich oder wäre verschreibungspflichtig. Damit kommt es zu einer weiteren Verzögerung bis zum Erhalt eines Rezeptes, da COVID-Infizierte nicht spontan in Arztpraxen gehen können.

Damit ist bereits offensichtlich, dass eine rechtzeitige antivirale Therapie, die, wie oben dargelegt, idealerweise am ersten Tag nach der Exposition/Infektion, spätestens aber direkt zu Symptombeginn einsetzen sollte (in der Hoffnung, dass im konkreten Fall das Maximum der Viruslast noch nicht erreicht ist), im realen Leben völlig unpraktikabel ist. Das heißt nicht, dass es danach keine Therapieoptionen mehr gibt (z.B. immunmodulierend, anti-hyperinflammatorisch, gegen Zytokinstürme, gegen Koagulopathien), aber die klinischen Effekte erst ab jetzt (oder noch später) eingesetzter rein antiviral wirksamer Mittel werden immer bescheiden sein, wie z.B. die begrenzten Erfolge von Remdesivir zeigen (z.B. BEIGEL et al.). Eine Senkung der Mortalität um 30 % bei hospitalisierten Patienten mit Lungenbeteiligung ist ein enttäuschendes Ergebnis für einen der Therapie-Favoriten, der im Tierversuch bei sehr frühzeitiger Gabe (12 Stunden nach Inokulation einer hohen Virusdosis) einen moderaten, schweren oder kritischen Verlauf mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit sicher verhindern kann (WILLIAMSON et al.).

Eine antivirale Therapie, die erst einige Zeit nach Symptombeginn einsetzt, muss deshalb aber nicht völlig nutzlos sein, und zeigt wie im Beispiel von Remdesivir auch noch gewisse Erfolge. Sie kann aber nur noch als adjuvante Therapie verstanden werden und muss um andere Therapiekomponenten ergänzt werden, die sich gegen Hyperinflammation, Zytokinstürme und Koagulopathien richten. Unter viruskinetischen Aspekten lässt sich die Krankheit jetzt allein mit antiviraler Therapie nicht mehr beherrschen. Kommt es nicht zu den Begleiterscheinungen wie Hyperinflammation, Zytokinstürme usw., nimmt die Krankheit dann sowieso einen gutartigen Verlauf, mit oder ohne Virostatica. Sind die Grundlagen für diese Begleiterscheinungen aber bereits gelegt (erkennbar an bestimmten Blutparametern ab etwa 4. Tag nach Symptombeginn, vgl. AGUILAR et al., vgl. auch HIPPCHEM et al.), sind diese mit antiviralen Mitteln allein jetzt definitiv nicht mehr beherrschbar, und den

antiviralen Mitteln kommt dann nur noch die o.g. adjuvante Rolle zu. Diese kann durchaus wichtig sein, wenn im Rahmen der Immunmodulation Präparate mit immunsuppressiver Wirkung eingesetzt werden. Beispielsweise finden sich unter Tocilizumab zahlreiche Begleitinfektionen (bakteriell und fungal) (SOMERS et al., KIMMIG et al.) und können zur Mortalität beitragen. Es ist naheliegend, dass auch virale Infektionen wieder aktiviert werden und auch die COVID-Viruslast wieder ansteigen könnte, so dass der Einsatz von Virostatica bei immunmodulierenden/-suppressiven Konzepten wieder große Bedeutung erlangt, wozu auch Corticosteroide gehören, deren Einsatz nach wie vor strittig ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass aus viruskinetischer Sicht eine (alleinige) virushemmende Therapie idealerweise innerhalb des ersten (halben) Tages nach Exposition/Infektion einsetzen sollte. Beginnt die Therapie erst einige Zeit nach Symptombeginn z.B. nach Erhalt des positiven Testergebnisses (ohne Schnelltest) und zeitraubendem Zugang zu einem Rezept (und möglicherweise einem Medikament, das in der Apotheke nicht vorrätig ist, sondern erst noch aus dem Großhandel beschafft werden muss), ist das Maximum der Viruslast bis dahin wohl in den meisten Fällen nicht nur erreicht, sondern überschritten, und eine antivirale Therapie kann den weiteren Verlauf der Krankheit dann allein nicht mehr wegweisend beeinflussen. Die antivirale Therapie kann im späteren Krankheitsverlauf dann noch einmal sehr wichtig werden, wenn die Behandlung von Komplikationen wie Hyperinflammation und Zytokinstürme (deren Entwicklung sich ab 4. Tag nach Symptombeginn in Blutuntersuchungen andeuten würde, *wenn man solche Blutuntersuchungen bei Risikopatienten als Outpatienten vornehmen würde*) (vgl. AGUILAR et al., sowie HIPPCHEM et al. für eisenbezogene Parameter wie Eisen und Ferritin) immunmodulierende und immunsuppressiv wirksame Therapien verlangt, unter denen die Viruslast erneut zunehmen könnte oder der natürliche Verlauf der allmählichen Clearance gestört werden könnte.

In der praktischen Realität bedeutet diese Gemengelage, dass auf absehbare Zeit nicht damit zu rechnen ist, dass hoch wirksame systemische Therapien an Outpatienten nach Diagnose und Symptombeginn verabreicht werden – auch wegen der oben genannten Verzögerungseffekte im Alltag, während es für die Wirksamkeit früher antiviraler Therapien sogar auf ein paar Stunden ankommen kann:

WU J et al. zeigten, dass schon eine Verzögerung von durchschnittlich 1,5 Tagen hinsichtlich des Beginns der antiviralen Therapie zu einer schlechteren Prognose führt. In ihrer Studie erwiesen sich drei Faktoren als signifikant mit dem Progressionsrisiko verbunden: (1) Alter jenseits 65 Jahre, (2) Komorbidität und (3) Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Beginn der antiviralen Therapie.

HUANG G et al. konnten in einer kleinen Gruppe von 25 Patienten zeigen, dass frühe pharmakologische Therapie (bis 3 Tage nach Symptombeginn) zu mildereren und viel schneller ausheilenden CT-Befunden führt (6 vs. 13 Tage) als ein Therapiebeginn nach mehr als 3 Tagen.

Auch die von einer Hongkonger Arbeitsgruppe um HUNG et al. empfohlene Kombinationstherapie aus Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin und Interferon beta (1b) erbringt gegenüber Lopinavir/Ritonavir allein nur dann deutliche Vorteile, wenn sie in den ersten sechs Tagen nach Symptombeginn (nicht: Hospitalisierung!) begonnen wird. Und CHAN KS et

al. konnten im Falle von MERS für Lopinavir/Ritonavir allein nachweisen, dass es nur bei frühzeitigem Einsatz einen Nutzen bringt und Intubationsrate und Mortalität senkt.

Unter diesen Rahmenbedingungen stellt sich die Frage, welche Alternativen es für häusliche COVID-Patienten nach Diagnose bzw. Symptombeginn gibt, wenn ein frühzeitiger und vor allem sehr schneller Zugang zu antiviraler Therapie innerhalb weniger Stunden nach Diagnose oder verdächtigen Symptomen nicht möglich ist, sei es weil er nicht evidenzbasiert empfohlen ist (vgl. Negativ-Empfehlungen des NIH oder auch die Ausführungen der STAKOB) oder einfach in dieser engen Zeitspanne nicht praktikabel ist.

Aus den o.g. viruskinetischen Gründen wäre es nämlich auch wünschenswert, dass Personen mit COVID-verdächtigen Symptomen, aber (noch) ohne COVID-Diagnose, bereits mit der Therapie beginnen. Für sie dürften aber rezeptpflichtige COVID-spezifische Therapien selbst dann unzugänglich sein, wenn sie *tatsächlich* (z.B. nach Empfehlungen der STAKOB, Zulassungen durch Arzneimittelbehörden bzw. Gesetzgebung) verfügbar wären (was zurzeit nicht der Fall ist).

Grundsätzlich gibt es inzwischen einige Ansätze, was häusliche COVID-Patienten unternehmen könnten, um damit eventuell ihr Risiko für einen ungünstigen Verlauf noch zu beeinflussen. Leider beruht keiner dieser Ansätze auf großen randomisierten Studien, sondern sie gehen entweder auf sehr kleine Studien oder theoretische Überlegungen in Verbindung mit Labordaten zurück. Alle diese Ansätze müssten daher in größeren randomisierten Studien evaluiert werden.

Der Vorteil dieser Ansätze besteht andererseits darin, dass sie ohne großen Aufwand zuhause praktikabel sind und dass sie auch bei anderen Erkältungskrankheiten oder influenza-artigen Erkrankungen hilfreich sein können. Sie sind also nicht (wie z.B. manche speziellen antiviralen Therapien) an eine COVID-Diagnose gebunden. Sie können daher schon bei ersten unspezifischen Symptomen zum Einsatz kommen, wenn nur der Verdacht besteht, dass es sich vielleicht um COVID handeln könnte, und ansonsten auch den Verlauf anderer respiratorischer Infektionen günstig beeinflussen. Zu beachten ist, dass einige dieser Methoden zu einer kurzfristigen Senkung der Viruslast führen dürften, so dass anschließende COVID-Abstriche zu falschnegativen Ergebnissen führen könnten.

1. Vitalstoffe

Vitamin D-Supplementation ist Gegenstand von Studien zur Präexpositionsprophylaxe; im Erfolgsfall könnte sie das Infektionsrisiko um bis zu 15 % senken, wobei vor allem aber Personen mit einem echten Vitamin-D-Mangel davon profitieren würden. Die Ergebnisse der Studien sind abzuwarten (Details s. <http://freepdfhosting.com/bedd8b1c79.pdf>, dort weitere Literatur).

TAN et al. untersuchten im Rahmen einer observationalen Kohortenstudie den Einsatz von Vitamin D (1000 IU/Tag), 150 mg Magnesium pro Tag und 0,5 mg Vitamin B12 pro Tag („DMB“) an hospitalisierten Patienten ab 50 Jahre in Singapur. Die Therapie begann direkt bei Aufnahme ins Krankenhaus; es wurden nur Patienten eingeschlossen, die noch keinen Sauerstoff benötigten. Daraus ergab sich die Möglichkeit, eine Verschlechterung, die einen

Bedarf nach Sauerstoffzufuhr auslöste, als einen Endpunkt zu wählen. Die mediane Therapiedauer mit DMB betrug 5 Tage (interquartil: 4 – 7 Tage).

Leider war diese Studie sehr klein; 17 Patienten erhielten DMB, 26 nicht. Zu Beginn waren beide Gruppen miteinander vergleichbar. In der DMB-Gruppe entwickelten 3/17 (17,6 %) einen Bedarf nach Sauerstoffzufuhr, in der Kontrollgruppe 61,5 % (16/26; $p = 0,006$). Die univariate Odds Ratio für Sauerstofftherapie und/oder Intensivstation unter DMB lag bei 0,13 (KI: 0,03 - 0,59), die Signifikanz blieb auch in der multivariaten Auswertung erhalten (OR 0,15; KI: 0,03 – 0,93).

Auch wenn sich diese Studie auf hospitalisierte Patienten bezog, spricht nichts dagegen anzunehmen, dass auch ein frühzeitiger Einsatz von DMB ab Diagnose oder ab Beginn COVID-verdächtiger Symptome hilfreich sein könnte, ggf. schon in der PREP und PEP.

2.Essigsäure-Inhalationen

PIANTA et al. berichteten von einer kleinen kontrollierten Studie, die die Wirksamkeit von häuslichen Essigsäure-Inhalationen untersuchte. 35 ml Weinessig mit 6 % Essigsäure-Gehalt wurden in 500 ml kochendes Wasser gegeben und täglich 2 mal 10 Minuten lang inhaliert, entweder mit einem Inhalationsapparat oder über dem Kochtopf mit einem Handtuch über dem Kopf (bei Verzicht auf einen Inhalationsapparat ist ein Augenschutz erforderlich). Die Autoren gehen von einer Essigsäure-Konzentration von 0,34 % in der Lösung aus.

Es handelte sich um (noch) mild erkrankte häusliche Patienten. Alle bekamen HCQ; die Kontrollgruppe, die keinen Essig inhalierte, bekam zusätzlich Lopinavir/Ritonavir. Faktisch werden damit Essig-Inhalationen mit Lopinavir/Ritonavir verglichen. Leider umfasste die Essig-Gruppe nur 14 Patienten, die Kontrollgruppe (Lopinavir/Ritonavir) nur 15 Teilnehmer. Es wurden keine Nebenwirkungen von den Essigsäure-Inhalationen berichtet.

	Essigsäure N = 14	Lopinavir/Ritonavir N = 15
Hospitalisierung	0	1
Verbesserung der Symptome nach 15 Tagen	100 %	92,9 %
PCR-negativ an Tag 15	80 %	53,8 %*
Anzahl Symptome kumuliert (aller Patienten)	47	50
davon am Tag 15 noch vorhanden	17 %	34 %
dto., ohne Geruchs-/Geschmacksstörung berechnet	12,5 %	34,1 %
		*von 13 Patienten

Die Fallzahlen reichten nicht für statistische Auswertungen, in der Gesamtschau zeigen die Daten aber eine Tendenz der Überlegenheit von Essigsäure-Inhalationen im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir.

3. Povidon-Jod-Nasen- und Rachenspülungen

LIANG et al. berichteten von sehr guter Verträglichkeit und zeit- und dosisabhängiger Wirksamkeit von Povidon-Jod gegen SARS-CoV-2 zur Lokalanwendung in Nase und Auge in gel-bildenden Zubereitungen. Die Autoren gehen davon aus, dass PVP-Nasenspray oder -spülungen die Viruslast im Nasenraum reduzieren und dadurch nicht nur die Infektiosität gegenüber Kontaktpersonen geschwächt wird, sondern auch die Ausbreitung der Viren und Infektion in die unteren Atemwege verhindert und damit bei frühzeitigem Einsatz auch der Verlauf der Erkrankung gemildert werden kann.

PELLETIER et al. beobachteten eine vollständig inaktivierende Wirksamkeit (100 %) *in vitro* bis hinab zu Verdünnungen von 0,5 % (d.h. 0,5 % wirkte nicht schlechter als konzentriertere Lösungen). Noch weitergehende Verdünnungen wurden nicht ausprobiert. Einwirkzeit waren 60 Sekunden. Verwendet wurden Nasenantiseptikum und Mundspüllösung.

Nach PARHAR et al. gelten Konzentrationen von 1 bis 10 % im Oropharynx als sicher, während beim Flimmerepithel mit einer Ciliotoxizität bei Konzentrationen ab 5 bis 10 % nach *in-vitro*-Daten zu rechnen ist (was möglicherweise die Anfälligkeit gegenüber Viren erhöhen könnte). Für die sinunasale Schleimhaut werden Anwendungen zwischen 0,5 und 5 % als sicher und nebenwirkungsfrei beschrieben (FRANK et al. setzen die Grenze für Cilientoxizität dagegen unter 2,5 % an; siehe unten). Gegenüber SARS-CoV-1 und MERS-CoV ist PVP-Jod bereits ab einer Konzentration von 0,23 % in 15 Sekunden wirksam (> 99,99 % Reduktion).

PARHAR et al. empfehlen die Verwendung einer Verdünnung von 1 : 3 bei einer PVP-Jod-Ausgangslösung mit 7,5 % PVP-Jod, d.h. $\frac{1}{4}$ PVP-Jod-Lösung und $\frac{3}{4}$ Salzlösung, wodurch die Konzentration knapp unter 2 % bleibt.

MADY et al. schlagen dagegen sicherheitshalber niedrigere Konzentrationen vor, um die mucociliäre Funktion und lokale Immunität nicht zu beeinträchtigen. Damit bleibt man dann mehr als eine Größenordnung unter der *in-vitro*-Grenze für Ciliotoxizität:

Nasenspülung:

0,4 % PVP-Jod, indem man 10 ml einer 10 % wässrigen PVP-Jod-Lösung in 240 ml Salzlösung auflöst (für übliche Nasenspülflasche/Nasendusche)

Mund-Rachen-Spülung:

0,5 % PVP-Jod; 10 ml einer 1 : 20 verdünnten 10 %-igen wässrigen PVP-Jod-Lösung

MADY et al. beschäftigen sich in ihrer Arbeit mit dem Einsatz von PVP-Jod zur lokalen Prophylaxe im Gesundheitswesen. Sie empfehlen die Anwendung vor und nach einem kritischen Patientenkontakt („Periexpositions-Prophylaxe“). Bei wiederholten Kontakten empfehlen sie die Anwendung alle 2 bis 3 Stunden bis zu viermal am Arbeitstag.

In einem klinischen Trial mit hoch exponiertem Medizinalpersonal wird PVP-Jod (Nasenspray und Gurgeln; 10 % PVP-Jod Lösung, die 1:30 verdünnt wird) zur PREP ausprobiert (vor der Schicht, in der Mitte und nach der Schicht). Außerdem erhalten es Patienten einmalig bei der Aufnahme ins Krankenhaus oder präoperativ (NCT04364802). In Australien wurde bereits ein Nasenspray mit 0,5 % PVP-Jod entwickelt (Nasidine) und *in vitro* als verträglich für das Nasenepithel bestätigt (RAMEZANPOUR et al.).

BIDRA et al. zeigten, dass eine 0,5 %ige PVP-Jod-Lösung (als Mundspül-/Gurgel-Lösung) innerhalb von 15 Sekunden Einwirkdauer SARS-CoV-2 vollständig inaktiviert; 70 % Alkohol benötigte im direkten Vergleich dazu 30 Sekunden.

FRANK et al. beschäftigten sich in ihrem Review (Basis: Pubmed, Cochrane) eingehend mit der Sicherheit nasaler und oraler PVP-Jod-Nutzung. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass PVP-Jod in der Nase in Konzentrationen bis zu 1,25 % und im Mund mit bis zu 2,5 % über fünf Monate hinweg ohne Sicherheitsbedenken genutzt werden könne. In ihrer Diskussion weisen sie aber darauf hin, dass auch 5 % PVP-Jod oral über 6 Monate sicher ist, empfehlen aber

- 1,25 % PVP-Jod in einer Menge von 0,5 – 2 ml zur nasalen Dekontamination und
 - 2,5 % PVP-Jod in einer Menge von 10 ml zur Mundspülung/Gurgeln
- ohne Einschränkungen der Häufigkeit: „as frequently as needed for decontamination“.

Die Grenze, unterhalb derer keine Beeinträchtigungen der Schlagfrequenz der Cilien oder andere Veränderungen der Flimmerepithelien des Respirationstraktes zu erwarten sind, setzen sie aber bei < 2,5 %. 1,25 % PVP-Jod hatte *in vitro* keinerlei Einfluss auf die Cilienaktivität. Demzufolge ist die Grenze für die nasale Anwendung von PVP-Jod irgendwo über 1,25, aber unter 2,5 % anzusetzen, mit der Folge, dass nasale PVP-Jod-Konzentrationen den Wert von 1,25 % nicht überschreiten sollten.

Auch chronischer Kontakt mit Konzentrationen bis 5 % führe nicht zu Schilddrüsenerkrankungen. Und die langfristige, aber nur zeitweise (unterbrochene) orale Anwendung von 10 % PVP-Jod bei Kindern blieb ebenfalls ohne Nebenwirkungen (FRANK et al.)

Beschäftigen sich die meisten Abhandlungen zu PVP-Jod im Kontext von COVID-19 mit dem lokalpräventiven Ansatz (im Sinne der PREP), Infektionen über das Nasenepithel bzw. das Epithel des Nasopharynx als wichtigste Eintrittspforte für SARS-CoV-2 zu vermeiden bzw. das Virus direkt vor Ort abzutöten, sehen LIANG et al. auch eine therapeutische Relevanz: Das Virus befällt im typischen Fall offenbar in der Mehrzahl der Fälle zunächst die oberen Atemwege und breitet sich von dort aus im Laufe der Zeit in die unteren Atemwege aus, was dann zum Lungenbefall und zur Pneumonie führt. Sie hoffen auf diese Weise, durch frühzeitigen lokalen Einsatz von PVP-Jod den Verlauf der Erkrankung zu mildern, indem sie diese Ausbreitung stoppen.

Kontraindikationen sind: Schwangerschaft, Jodallergie, aktive Schilddrüsen-Krankheit und laufende Radio-Jod-Therapie (TESSEMA et al.).

Zu beachten ist, dass wässrige Verdünnungen von PVP-Jod nicht lange stabil sind. Sie sollten lichtdicht aufgehoben werden und noch am gleichen Tag verbraucht werden.

4. Traditionelle herbale chinesische Medizin

Außerhalb Chinas nahezu unzugänglich, sei hier nur der Vollständigkeit halber kurz erwähnt, dass auch die herbale TCM eine komplexe Vielzahl von Optionen für eine frühe und stadienspezifische Therapie für Outpatienten bietet. Das Thema ist auch deshalb komplex, weil in verschiedenen Krankheitsphasen unterschiedliche Präparate zum Einsatz kommen. Es gibt inzwischen eine Fülle von Literatur zur TCM im Kontext COVID-19 mit stadienspezifischen Einsatzplänen der verschiedenen Präparate; als ein Beispiel seien hier aber nur die Empfehlungen von LI C et al. genannt:

- In der frühen (“observationalen”) Krankheitsphase: Huoxiang Zhengqi als Kapseln, Pillen oder Lösung, Jinhua Qinggan Granulat oder Kapseln, Lianhua Qingwen Granulat oder Kapseln, Shufeng Jiedu Granulat oder Kapseln, Fangfeng Tongsheng Pillen oder Granulat.
- Milde Infektion: Qingfei Paidu Decoction (QFPD), Sangju yin, Yinqiao
- Schwere/kritische Infektion: Xuebijing Injektion, Maxisng Shigan tang, Baihe Gujin tang

Die Empfehlungen für die observationale Krankheitsphase stimmen in den ersten vier Positionen mit der detaillierten Arbeit von ZHANG D et al. überein, während ZHANG et al. für die schwere und kritische Krankheitsphase differenziertere Angaben machen, die allerdings allesamt auf Injektionen beruhen.

LI Q et al. berichteten, dass Lianhua Qingwen Kapseln nicht nur die Symptome besserten und für schnellere Erholung sorgten, sondern auch das Risiko der Progression moderater Fälle zum schweren Krankheitsstadium minderten (basierend auf 129 Patienten aus 3 retrospektiven Studien aus Wuhan). Die Kapseln wirken sowohl antiviral wie antientzündlich.

Sinngemäß dasselbe gilt für Jinhua Qinggan Kapseln. In einer kontrollierten Studie mit 123 Outpatienten mussten 11,0 % der Patienten unter Jinhua Qinggan, aber 24,4 % der Kontrollgruppe hospitalisiert werden. Jinhua Qinggan hatte auch günstige psychische Auswirkungen und reduzierte die Ängstlichkeit.

Die Behandlungen erfolgten allerdings in Kombination mit der Routinebehandlung, die in China – anders als im Westen – umfassend ist und auch antivirale Mittel enthält. Das erschwert die Erkenntnis, ob die TCM-Präparate auch für sich allein so gut wirksam sind, oder nur in Kombination mit klassischen antiviralen Mitteln wie z.B. Umifenovir, die im

Westen – anders als im China – für Outpatienten nicht verfügbar sind (vgl. z.B. KHAN S et al. für den offenbar erfolgreichen Einsatz der Kombination aus Lianhua Qingwen Kapseln und Arbidol).

Xuebijing Injektionen sind späteren Krankheitsstadien vorbehalten und wirken gegen das systemische Hyperinflammations-Syndrom. In Kombinationen mit westlicher Medizin erhöhten sie die Erholungs- und Entlassungsraten bei schwer oder kritisch erkrankten Patienten und verringerten das Risiko der Progression von „schwer“ zu „kritisch“.

Auf Kräuterabkochungen (Decoction) wie Huashi Baidu und Qingfei Paidu wird hier nicht näher eingegangen, weil diese im Westen noch schwieriger nachvollzuziehen sind. Vor allem Qingfei Paidu gilt als besonders vielversprechend; keiner von 57 Patienten mit schweren Symptomen progredierte (LI Q et al.).

KAGEYAMA et al. weisen darauf hin, dass Qingfei Paidu Tang (QFPDT) bei Gesunden selbst in Dosen unterhalb der therapeutisch empfohlenen Mengen zu einer erhöhten Freisetzung von IL-1 β , IL-18, TNF- α , und IL-8 führt, also Mediatoren der Hyperinflammation. Trotz der guten klinischen Erfahrungen mit QFPDT in verschiedenen Krankheitsstadien (von mild bis kritisch) spricht dies für eine Zurückhaltung in der Anwendung, bis weitergehende Erkenntnisse zu diesem Paradox vorliegen.

Leider sind viele Originalstudien zur TCM nur auf Chinesisch publiziert, so dass man nicht die Details analysieren kann, sondern nur die summarischen Ergebnisse aus Übersichtsarbeiten chinesischer Autoren aufgreifen kann.

5.Zinksupplementation

Es gibt erste Hinweise, dass hohe Dosen von Zink-Supplementation den Verlauf der COVID-Krankheit günstig beeinflussen könnten. Der theoretische Hintergrund für diese Annahme ist bei RAZZAQUE beschrieben (u.a. Reduktion der viralen Replikation, Reduktion der Anheftung der Viren an die Schleimhaut, verbesserte Immunantwort). Gewöhnliche Erkältungskrankheiten verkürzen sich – einer Metaanalyse aus 7 RCTs zufolge - unter Zinksupplementation um ein Drittel (FINZI). Es laufen bereits mehrere klinische Studien im Kontext von COVID-19, deren Ergebnisse aber noch ausstehen.

FINZI selbst berichtete von einer kleinen Fallserie von vier Patienten, denen hohe Zink-Dosen in Form von Zinksalz-Lutschtabletten kurzfristig Linderung verschafften, in einem Fall durch engmaschige orale Fiebmessung und in einem zweiten Fall durch engmaschige Messung der Sauerstoffsättigung (die vor der Zinkeinnahme auf 93,5 % abgesunken war) dokumentiert. Die Patienten nutzten drei verschiedene Sorten von Zinksalz-Lutschtabletten. FINZI empfahl eine sorgfältige Auswahl der Lutschtabletten, damit genügend Zink-Ionen freigesetzt werden, sowie eine Tagesdosis nahe 200 mg/Tag, wobei alle 2 bis 4 Stunden eine Tablette auf die Zunge gelegt werden sollte, zum langsamen Zergehenlassen. Der Zeitablauf des Auflösens der Lutschtablette soll dabei eine wichtige Rolle spielen, und dieser Prozess sollte 20 bis 30 Minuten pro Tablette dauern (FINZI).

Bei gewöhnlichen Erkältungen gilt Zinkacetat am wirksamsten: Zinkacetat > Zinkgluconat > Zinkcitrat. Zwei der Patienten hatten aber Citrat genommen, einer Citrat und Gluconat, und nur einer Acetat. Abgesehen von einem kalkigen Geschmack wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Dosisangaben bei FINZI beziehen sich auf elementares Zink; das ist unbedingt zu beachten, so enthalten beispielsweise 220 mg Zinksulfat nur 50 mg elementares Zink. Da Zink im Körper nicht gespeichert wird, korreliert der freie Zinkgehalt im Körper direkt mit der aktuellen Aufnahme durch Nahrung und Supplemente.

Die Behandlung dieser Patienten erfolgte ausschließlich mit Zink, d.h. es wurde kein Synergismus mit Ionophoren wie z.B. HCQ oder Doxycyclin genutzt wie z.B. im Falle von CARLUCCI et al., wo die Kombination von HCQ, Azithromycin und Zink (220 mg Zinksulfat 2 x am Tag, entspricht 100 mg elementares Zink pro Tag, über 5 Tage) bei hospitalisierten Patienten im Vergleich zu „HCQ + Azithromycin allein“ erhebliche Vorteile in Bezug auf Endpunkte wie ICU-Bedarf, mechanische Beatmung oder Tod (bei Patienten, die baseline nicht auf ICU lagen) erbrachte. Bei Patienten auf ICU konnte die Kombinationstherapie die (hohe) Mortalität nicht mehr absenken. Für die Heimtherapie von Outpatienten ist diese Dreierkombination aber ohnehin irrelevant. Daher ist es durchaus relevant, dass FINZI Hinweise darauf liefert (von einer Studie kann man in dieser kleinen Fallserie nicht sprechen), dass auch die alleinige Zinktherapie in Abwesenheit von Ionophoren offenbar erfolgversprechend ist.

So hohe Zinkdosen dürfen allerdings nicht über längere Zeit eingenommen werden; normalerweise liegt der tägliche Bedarf bei 8 – 16 mg (Männer etwas mehr als Frauen). Daher kommt die Einnahme hoher Zinkdosen (in der Größenordnung, wie FINZI sie zur Therapie empfiehlt) auch nicht zur PREP infrage.

DOBOSZWESKA et al. publizierten im Juli 2020 einen detaillierten Überblick über die Rolle von Zink im Zusammenhang mit COVID-19, einschließlich der Bedeutung von Zink-Ionophoren und laufende Studien zu Zink in Prophylaxe und Therapie von COVID-19. Basierend auf der Studienlage zum Zeitpunkt ihres Berichts schreiben sie aber auch: *„Currently, there is no evidence that administration of zinc will be beneficial with regard to COVID-19, in terms of prophylaxis and treatment“*.

6.Extrakt aus *Tinospora cordifolia* (Herzblättriger Moonseed) – Guduchi Ghan Vati (ayurvedisch)

KUMAR et al. berichteten in einer retrospektiven Studie über asymptomatische COVID-Patienten in Indien, die dieses Extrakt erhielten (2 x täglich 500 mg wässriger Auszug aus *Tinospora cordifolia* für zwei Wochen). Auch asymptomatische Patienten wurden in der betreffenden Region innerhalb von zwei Tagen nach COVID-Diagnose zwecks Isolation ins Krankenhaus aufgenommen. Man verglich dann den Verlauf bei denjenigen, die Guduchi Ghan Vati (Abk.: GGV) erhielten (N = 40) mit 51 asymptomatischen Patienten, die dies nicht erhielten. Beide Gruppen waren gut vergleichbar (Durchschnittsalter: 47,3 und 46,7 Jahre). Sie erhielten ansonsten keine andere antivirale oder antibiotische Therapie. Allerdings hatte die GGV-Gruppe eine geringere Sauerstoffsättigung bei Krankenhausaufnahme (92,2 % statt 94,4 %), obwohl beide Gruppen bei Aufnahme vollständig asymptomatisch waren. Laborparameter zeigten aber keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Von den 40 Patienten unter GGV entwickelte keiner Symptome, unter den Patienten ohne GGV entwickelten 11,7 % milde Symptome; einer musste auf ICU verlegt werden. Viel interessanter sind aber die Abstrichergebnisse (nasopharyngeal):

Nach 3 Tagen (bezogen auf den Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme) waren 70 % der GGV-Gruppe, aber nur 9 % der Kontrollen negativ.

Nach 7 Tagen waren 97,5 % der GGV-Gruppe und 11,7 % der Kontrollen negativ. Beide Unterschiede sind hoch signifikant (p jeweils 0,000).

Nach 14 Tagen waren dann 100 % der GGV-Gruppe und 82,3 % der Kontrollen PCR-negativ ($p < 0,001$).

Die Patienten unter GGV mussten daher nur halb so lang im Krankenhaus bleiben wie die Kontrollgruppe (6,4 statt 12,8 Tage) ($p = 0,0002$). Mediane Zeit bis zur Virusclearance nach Kaplan-Meyer (ab Zeitpunkt der Diagnose berechnet, *nicht* der Krankenhausaufnahme) waren 5 statt 12 Tage ($p = 0,001$). GGV machte keine Nebenwirkungen und wurde gut vertragen. Als Kontraindikationen gelten aber: Schwangerschaft, Stillen, geplante chirurgische Eingriffe, Autoimmunerkrankungen und Immunsuppression.

Ging man bisher davon aus, dass GGV allgemein antimikrobiell und immunmodulierend wirkt, konnten KRUPANIDHI et al. *in silico* im Rahmen einer Molekül-Bindungs-Studie zeigen, dass Tinosponon, ein Bestandteil des Extrakts, die 3CLpro Main Protease von SARS-CoV-2 hemmt und damit auch eine direkte antivirale Wirkung entfalten könnte.

Zu berücksichtigen ist, dass die Dauer der Virusausschüttung bei SARS-CoV-2 eine U-förmige Beziehung zur Krankheitsschwere hat. Asymptomatische oder sehr mild symptomatische Patienten sowie sehr schwer erkrankte Patienten scheiden das Virus länger aus (nasopharyngeal PCR-positiv) als solche mit mittlerem Erkrankungsgrad. Eine so rasche Virusclearance gerade in der Gruppe der Asymptomatischen wie unter GGV ist bemerkenswert und wird selbst von Präparaten wie Umifenovir (Arbidol), die sich in der Chemoprophylaxe sehr bewährt haben, nicht erreicht. Damit stellt sich auch direkt die Frage einer möglichen Rolle von GGV in der Chemoprophylaxe (PREP oder PEP), und eine entsprechende große Studie mit 12000 Teilnehmern ist bereits in Indien initiiert (CTRI/2020/05/025488). Die Autoren sehen den Einsatz aber vor allem zwecks schneller Virusclearance zur Vermeidung von Infektionen bei Kontaktpersonen.

Die Studie gibt erste Hinweise auf eine mögliche Rolle von GGV in der frühen und auch in der adjuvanten Therapie. Da sie nur primär asymptomatische Patienten kurz nach der Diagnose einschloss, erlaubt sie keine Aussagen zur Wirksamkeit bei bereits symptomatischen Personen bzw. ob das Progressionsrisiko unter GGV verringert wird. Es sind dringend weitere Untersuchungen erforderlich, aber es könnte sich um einen interessanten Kandidaten für eine frühe häusliche antivirale Therapie (direkt nach Diagnosestellung oder Auftreten verdächtiger Symptome) oder auch zur Chemoprophylaxe handeln, falls es sich bestätigt, dass GGV wirklich zu einer raschen Virusclearance führt. Untersuchungen zur Viruslast (Ct-Wert) waren nicht Gegenstand der KUMAR-Studie, wären aber ebenfalls wichtig, um das Potenzial von GGV besser einschätzen zu können. Eine frühzeitige und rasche Senkung der Viruslast direkt nach Diagnose bzw. nach Auftreten verdächtiger Symptome (noch vor der

Diagnose/Abstrichnahme) dürfte nach pathophysiologischen Überlegungen die Entwicklung von Zytokinsturmsyndromen verhindern oder dämpfen, da die Immunantwort dann schwächer ausfällt und nicht in die bei COVID-19 gefürchteten Selbstverstärkungs-Mechanismen abgeleitet. Als nebenwirkungsfreies Naturpräparat kann GGV in der empfohlenen Dosierung (2 x 500 mg am Tag) daher auch schon im Verdachtsfall eingenommen werden, vor Bestätigung der COVID-Diagnose, d.h. in einem sehr frühen Zeitfenster, das noch die Möglichkeit bietet, auf den Verlauf der Viruslast Einfluss zu nehmen.

7. Liposomales Lactoferrin

In Spanien wurden in einer vom Hersteller durchgeführten Studie 75 häusliche Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen mit liposomalen Lactoferrin-Produkten (LLF) behandelt (SERRANO et al.):

- 64-96 mg LLF (20 – 30 ml) alle 6 Stunden (256 – 384 mg/Tag); die Dosis konnte auf 128 mg/alle 6 Stunden (512 mg/Tag) erhöht werden.
- Zinc Defense Syrup: 10 mg/10 ml, 2 – 3 x am Tag
- Bei Kopfschmerzen, trockenem Husten, Nasenverstopfung: 4 x am Tag LLF-Nasentropfen und Mundspray
- Bei Atemschwierigkeiten: SES Nanomist

Bereits nach 48 Stunden verbesserten sich die Symptome deutlich, am 5. Tag waren die meisten Symptome verschwunden, wenige Restsymptome mild, nur die Erholung von Geschmack und Geruch dauerte länger. Es gibt keine Hinweise, dass auch nur ein einziger Patient hätte hospitalisiert werden müssen. Kein Patient verstarb binnen 30 Tagen. Behandlungsdauer: 10 Tage.

27,8 % der Patienten hatten anfangs an Atemstörungen gelitten; diese waren schon nach 48 Stunden verschwunden. Ein Symptomscore, bei dem mittelschwere Symptome (im Vergleich zu mild) mit Faktor 3 und schwere Symptome mit Faktor 5 bewertet wurden, verbesserte sich von 1094 auf 339 nach 48 Stunden und auf 144,5 nach 4 Tagen (ohne Geschmack und Geruch berechnet, die sich bekanntermaßen langsamer regenerieren).

Kritisch ist allerdings anzumerken, dass es keine Kontrollgruppe gab und alle Patienten vor Inklusion positiv auf IgM/IgG getestet worden waren. Es wurde nicht untersucht bzw. nicht angegeben, wie lange die Patienten schon vor Therapiebeginn mit LF Symptome gehabt hatten. Das lässt die Frage offen, in wieweit sie sich ohnehin schon in der Erholungsphase befanden und welchen Anteil an dem erfreulichen Ergebnis die natürliche Erholung im Vergleich zur Wirksamkeit des LF hatte.

Problematisch ist auch, dass in dieser industrie-gesponserten Studie ein komplexer Mix von Präparaten eingesetzt wurde, der in anderen Ländern unter Zeitdruck nicht erhältlich ist. Lactoferrin als solches ist zwar überall erhältlich, aber die Liposomisierung erhöht die

antiinflammatorische Wirkung (ISHIKADO et al.) und ermöglicht auch erst die feine Nebulisierung im SES Nanomist. Es ist damit unklar, ob andere (nicht-liposomale) LF-Präparate, wie sie problemlos erhältlich sind, wirksam sind. Es besteht daher weitgehender weiterer Forschungsbedarf für diesen sehr interessanten Ansatz, einerseits (a) mit COVID-Index-Patienten in einem früheren Stadium, (b) zweitens mit Kontrollgruppe, und (c) drittens – angesichts der schwierigen internationalen Verfügbarkeit von liposomalem Lactoferrin – auch mit konventionellen, überall erhältlichen magensaftresistenten Lactoferrin-Zubereitungen.

Die Nachteile fehlender Liposomisierung könnten also auch durch höhere Dosen kompensiert werden, und es sind in Deutschland zahlreiche hochdosierte Lactoferrin-Produkte zur oralen Aufnahme auf dem Markt. Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern, sollte man aber unbedingt darauf achten, dass das Lactoferrin in einer magensaftresistenten Weise zur Verfügung steht (z.B. Verkapselung, „enteric coating“). Die magensaftresistente Kapsel sollte nüchtern genommen werden, damit sie schnell genug den Magen passiert, da die Kapsel etwa eine Stunde der Magensäure standhält. Daher sollte auch ein Abstand zum Essen (mindestens eine halbe Stunde) gewahrt werden. Unter dem Einfluss der Magensäure würde Lactoferrin mehr oder weniger zersetzt. Nach Passage des Magens in einer magensaftresistenten Zubereitung erfolgt die Freisetzung dann erst (wie gewünscht) im Darm.

Referenzen zu Lactoferrin:

AIKHAZINDAR M, ELNAGDY SM Can lactoferrin boost human immunity against COVID-19? Pathog Glob Health 2020 Jul;114(5):234-235. doi: 10.1080/20477724.2020.1779514.

CAMPIONE E et al., Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation. Int J Mol Sci 2020 Jul 11;21(14):E4903. doi: 10.3390/ijms21144903.

CHANG R et al., Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020 Jul 30;106118. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106118.

MIRABELLI C et al., Morphological Cell Profiling of SARS-CoV-2 Infection Identifies Drug Repurposing Candidates for COVID-19. bioRxiv 2020 Jun 10;2020.05.27.117184. doi: 10.1101/2020.05.27.117184. Preprint

KAWAKAMI H et al. Effects of enteric-coated lactoferrin supplementation on the immune function of elderly individuals: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Int Dairy J. (2015) 47:79–85. doi: 10.1016/j.idairyj.2015.02.001

KELL DB et al., The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. Front Immunol. 2020 May 28;11:1221. doi: 10.3389/fimmu.2020.01221. eCollection 2020.

LANG J et al., Inhibition of SARS Pseudovirus Cell Entry by Lactoferrin Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans. PLoS One. 2011; 6(8): e23710.

MAITI BK et al., Potential Role of Peptide-Based Antiviral Therapy Against SARS-CoV-2 Infection. ACS Pharmacol Transl Sci 2020 Jul 24;3(4):783-785.
doi: 10.1021/acspsci.0c00081. eCollection 2020 Aug 14.

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

(8. N-Acetyl-Cystein)

Auch **N-Acetyl-Cystein** gilt aufgrund mehrerer theoretischer Arbeiten und auch guten Erfahrungen mit Influenza und influenza-artigen respiratorischen Infektionen als sehr vielversprechender Kandidat sowohl für Prophylaxe wie Therapie (vgl. z.B. DE FLORA et al., dort auch detaillierte Darlegung der Wirkmechanismen). Leider sind noch keinerlei klinische Studienergebnisse im Kontext COVID-19 bekannt. Da die Anwendung im Rahmen respiratorischer Infektionen aber innerhalb des üblichen Indikationsspektrums für N-Acetyl-Cystein liegt, spricht zunächst einmal nichts gegen eine Anwendung im Fall einer COVID-Erkrankung im Rahmen der üblichen Dosierung.

Diskussion

Es wurden bisher sechs verschiedene Ansätze (ohne TCM gezählt) der unspezifischen frühen Therapie vorgestellt, die unterschiedliche Zielrichtungen haben und daher auch miteinander kombiniert werden können.

Im Gegensatz zur **Zink-Supplementation** stellt die Kombination von **Vitamin D, Magnesium und Vitamin B 12 (DMB)** etwas stärker auf verschiedene indirekte Effekte im Krankheitsgeschehen ab: Vitamin D gilt als protektiv gegenüber Infektionen des Respirationstrakts und hemmt die Ausschüttung verschiedener proinflammatorischer Cytokine; Magnesium verstärkt diesen Effekt, indem es bei der Synthese und Aktivierung von Vitamin D eine Rolle spielt, und wirkt außerdem als Broncho- und Vasodilatator, und Vitamin B 12 nimmt über seinen günstigen Einfluss auf das Darm-Mikrobiom Einfluss auf die angeborene und erworbene Immunitätslage, wobei schwere Krankheitsverläufe von COVID-19 mit intestinaler Dysbiose assoziiert sind (TAN et al.).

Das Konzept der DMB könnte man somit als einen indirekten immunmodulierenden Ansatz beschreiben, der an mehreren Hebeln angreift, ohne direkt (wie z.B. ein Immunstimulans oder –suppressivum) ins Immunsystem einzugreifen. Daher kann dieser Ansatz in jedem Krankheitsstadium sinnvoll sein. Auch wenn die Studie von TAN et al. an hospitalisierten Patienten durchgeführt wurde, dürfte ein frühzeitiger Einsatz (ggf. schon in der PEP) sinnvoll sein, um Speicher aufzufüllen und eventuell längerfristig entstandene Mangelzustände auszugleichen, angesichts der langen Halbwertszeiten der beteiligten Substanzen.

Für keinen der drei Stoffe handelt es sich bei den angegebenen Dosierungen um exzessive Supplementdosen, deren zeitlich befristeter Einsatz im Sinne von Hypervitaminosen oder anderen Nebenwirkungen als kritisch zu beurteilen wäre. Allerdings wären viel größere

Studien erforderlich, um die Ergebnisse zu replizieren und auch andere Endpunkte (Intensivstation, mechanische Beatmung, Tod) einzubeziehen. Es erscheint schon fast zu banal, dass eine simple Gabe von Vitalstoffen in gängigen, keineswegs hohen Supplement-Dosen einen so starken Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnte. Da das Ergebnis in Bezug auf den gewählten Endpunkt aber signifikant war, ist dies zumindest ein Weg, der in der Forschung weiter verfolgt werden sollte.

Die **Essigsäure-Inhalationen (als intranasales Aerosol)** nach PIANTA et al. beruhen auf einem alten italienischen Hausmittel bei Erkältungskrankheiten mit antibakterieller und antiviraler Wirksamkeit, unter anderem wegen des niedrigen pH-Wertes. Der pH-Wert selbst kann aber im Fall von SARS-CoV-2 keine Rolle spielen, denn CHIN et al. konnten zeigen, dass das Virus bis herunter zu einem pH von 3,0 stabil bleibt – niedrigere pH-Werte als 3,0 wurden in der Studie nicht untersucht.

Um die Mechanismen zu verstehen, wäre es daher wichtig, die Wirkung von essigsäurehaltigen Dämpfen auf geeignete Zellen (z.B. Vero-Zellen) *in vitro* zu untersuchen. Wichtig wäre auch an kultivierten primären Nasenepithelzellen zu klären, ob (bzw. wenn ja, unter welchen Bedingungen) Weinessigdämpfe einen ungünstigen Einfluss auf die Cilien-Funktion (z.B. Schlagfrequenz) haben.

Weinessig hat offenbar die Funktion eines Desinfektionsmittels: RABENAU et al. berichteten im Jahr 2005, dass Weinessig aus Deutschland (mit 6 % Essigsäure und 5 % Zucker) SARS-CoV innerhalb von 60 Sekunden um mehr als 3 Log-Stufen (also mehr als Faktor 1000) reduzierte und damit durchaus mit verschiedenen getesteten Desinfektionsmitteln konkurrierte. Schon RABENAU et al. erwähnten Weinessig als potenzielles Spray zur Inhalation (neben der möglichen Nutzung zur Händedesinfektion).

Die Therapie wendet sich gezielt an frühe Stadien der COVID-Krankheit; PIANTA et al. hoffen auf diese Weise den natürlichen Verlauf einer COVID-19 Infektion günstig zu beeinflussen. Aufgrund der desinfizierenden Wirkung dürfte Essigsäure auch die Viruslast auf den Atemwegen, damit aber auch in der ausgeatmeten Luft und den zum Beispiel beim Sprechen generierten Tröpfchen reduzieren und damit zur Senkung der Infektiosität beitragen.

Außerdem wird angenommen, dass das Einatmen heißer Dämpfe über verschiedene Mechanismen (z.B. Hitzeschock-Proteine) die Immunitätslage im Respirationstrakt verbessert, was die günstige Wirkung von Dampf- und Saunabädern bei Erkältungskrankheiten erklärt (NORDEN et al.)

Die antivirale Wirksamkeit von **PVP-Jod in hohen Verdünnungen** – im Sinne eines Desinfektionsmittels – gegen Coronaviren steht außer Frage. Zellen des Nasenepithels gelten als Haupteintrittspforten, da sie große Mengen an ACE2- und TMPRSS2-Proteinen exprimieren, ebenso Zellen der Hornhaut. Leider besteht nur eine kurze Kontaktzeit zwischen wässrigen PVP-Jod-Lösungen mit der Nasenschleimhaut und dem Auge, weshalb LIANG et al. PVP-Jod in einer sowohl für die Anwendung als Nasenspray wie als Augentropfen nutzbaren Gelformulierung (IVIEW 1201 und 1503 mit 1,0 bzw. 0,6 % PVP-Jod) auf den Hemmeffekt von SARS-CoV-2 an Vero-Zellen untersuchten. Die gelbildenden Formulierungen wurden von den Autoren selbst hergestellt. Die fertigen Präparate sind auf dem Markt bisher nicht verfügbar. Zielsetzung war, durch die Gelbildung eine Depotwirkung (längere Verweildauer) zu erreichen und damit häufige Wiederholungen der Applikation

PVP-Jod-haltiger Lösungen zu umgehen, d.h. die Praktikabilität der Anwendung zu verbessern.

Je nach Formulierung wurde komplette Virusaktivierung mit Konzentrationen zwischen 0,9 und 0,54 % PVP-Jod erreicht; 0,5 bis 0,3 % reduzierten die Viruskonzentration bis in die Nähe der Detektionsgrenze. Auch 0,28 % bis 0,17 % hemmten die Viruskonzentration noch in erheblichem Umfang, erst Konzentrationen von 0,10 bis 0,05 % erwiesen sich auch bei längerer Einwirkungszeit als schwach wirksam (Reduzierung nur um 1 – 2 Log-Stufen, also Faktor 10 bis 100). Bei einer Einwirkungszeit von 10 Minuten erreichten alle höheren Konzentrationen (ab 0,17 %) eine Hemmung bis unter die Detektionsgrenze, nach 30 Sekunden schaffte das nur 0,9 % PVP-Jod. Es besteht insofern eine Dosis-Zeit-Beziehung. Je länger die Einwirkzeit, umso wirksamer sind auch niedrigere Dosierungen, wobei dieses Prinzip aber irgendwo zwischen 0,17 und 0,10 % seine Grenze findet.

KHAN et al. empfehlen eine Konzentration von 0,5 % sowohl für Nasentropfen, Nasenspülungen wie Mundspülen/Gurgeln. Sie sehen den Einsatz sowohl bei Patienten wie zur Prophylaxe bei HCWs im Zusammenhang mit Untersuchungen und Eingriffen im HNO-Bereich und gehen davon aus, dass SARS-CoV-2 nach Benetzung mit PVP-Jod für mindestens 20 Minuten in der betreffenden Region inaktiviert ist. Diese Konzentration wird von Patienten und HCWs gut vertragen; in ihrem Probandengut traten keine allergischen Reaktionen auf.

Nach FRANK et al. sollte bei nasaler Anwendung die PVP-Jod-Konzentration von 1,25 % nicht überschritten werden, weil irgendwo über 1,25 %, aber unter 2,5 % die Grenze liegt, ab der die Funktion der Cilien des Flimmerepithels beeinträchtigt wird. Hohe Konzentrationen bedingen aber bei PVP-Jod nicht zwangsläufig eine bessere antimikrobielle Wirksamkeit. Hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit mit der Verdünnung zwischen 10 und 1 % ansteigt, zwischen 1 und 0,1 % ein Plateau erreicht, und unterhalb von 0,1 % abfällt. Gegenüber SARS-CoV-2 sind 0,1 % definitiv zu wenig, aber dieses Beispiel zeigt, dass es nicht unbedingt vorteilhaft ist, die Konzentrationen im oberen Grenzbereich der empfohlenen Dosierungsspanne zu überschreiten.

Zielsetzung ist eine Reduktion der Viruslast im frühen Krankheitsverlauf; erstens zur Reduktion der Infektiosität gegenüber anderen Personen, zweitens in der Hoffnung, auf diese Weise die weitere Verbreitung des Virus in den Atemwegen zu unterdrücken und damit den Verlauf der Krankheit günstig zu beeinflussen, z.B. durch Verhinderung von Pneumonien.

Da gelförmige PVP-Jod-Formulierungen noch nicht marktgängig sind, bleibt zurzeit nur die Möglichkeit der Anwendung in wässriger Lösung als Nasentropfen, Nasenspray, Nasenspülung sowie – als ergänzende Maßnahme neben den auf die Nase fokussierten Maßnahmen – die Rachenspülung oder Rachenspray bei Konzentrationen im Bereich um 0,5 bis 1 %. Für Rachenspülungen/-spray reicht die Verdünnung in Leitungswasser.

Der Effekt von PVP-Jod auf den Virusgehalt im Speichel ist überraschend lang-anhaltend: in einer kleinen Studie mit 4 Patienten fand sich bei zwei Patienten mit geringer Viruslast im Speichel (100 bis < 1000 Kopien/ml) kein Effekt von PVP-Jod auf die Viruslast an den Zeitpunkten 5 min, 1 h, 2 h (minimaler Rückgang) und 3 h (LAMAS et al.). Bei zwei Patienten mit hoher Viruslast (> 10.000 und < 1.000.000 Kopien) vor der Spülung fand sich ein

anhaltender Rückgang über mindestens 3 Stunden (auf etwa ein Zehntel bei > 10.000 Kopien und auf die Nachweisgrenze bei < 1.000.000 Kopien). Während sich nach 5 Minuten noch kein deutlicher Effekt zeigte, nahm dieser im Zeitverlauf zu; nach 3 Stunden wurde die stärkste Reduktion erreicht. Da der Versuch nach 3 Stunden abgebrochen wurde, bleibt unklar, ob im weiteren Zeitverlauf die Viruslast noch weiter abgenommen hätte, und nach welcher Zeit die Viruslast wieder ansteigt.

Allerdings trifft diese Studie keine Aussage zu den zeitlichen Auswirkungen der PVP-Jod-Applikationen im Nasentrakt (z.B. nach Nasentropfen, Nasenspray oder Nasendusche mit PVP-Jod). Zudem fand sich (vor der Jod-Anwendung) keine Korrelation zwischen der Viruslast in Abstrichen aus dem Nasopharynx und im Speichel.

Erstaunlich ist der fehlende Effekt von PVP-Jod nach 5 Minuten. Allerdings wurden keine Viruskulturen angelegt, um zu überprüfen, ob es sich überhaupt um lebenden Virus handelt. Bei der nach 5 Minuten gemessenen Viruslast könnte es sich auch um RNA von durch PVP-Jod inaktiviertem Virus handeln. Der Langzeit-Effekt von PVP-Jod dürfte allerdings darauf beruhen, dass PVP-Jod auf irgendeine Weise die Virusausschüttung in den Speichel längerfristig hemmt. Dies ist insofern erstaunlich, da es die Speicheldrüsen selbst nicht erreicht (Speicheldrüsen weisen mehr ACE2-Rezeptoren als Lungengewebe auf und werden als wichtige Quelle für SARS-CoV-2 im Speichel vermutet). Allerdings sind Studien an weiteren Patienten erforderlich, bevor endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Jedenfalls deutet sich an, dass PVP-Jod eine weitergehende Rolle hat, als nur aktuell vorhandene Viruspartikel zu inaktivieren. Um dies zu verstehen, wäre sowohl die Kinetik der Viruslast nach PVP-Jod-Applikation auch im Nasentrakt – im Vergleich zum Speichel – zu untersuchen, als auch mit Kulturen zu arbeiten, um Virus aus den Abstrichen und Speichelproben anzuzüchten und damit zwischen „toter“ RNA im PCR-Test nach PVP-Jod-Einwirkung und lebendem Virus zu unterscheiden. Dies ermöglicht dann auch ein Verständnis über den Zeitablauf erneuter Virusausschüttung lebensfähiger Viruspartikel nach PVP-Jod-Applikation.

Man geht nach Modellierungen von Aerosolgrößen, Atemparametern usw. in einem stochastischen Lungenmodell davon aus, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass die unteren Atemwege direkt von SARS-CoV-2 infiziert werden, selbst wenn eine benachbart stehende Person hustet. Die Anzahl der Pathogene, die in den extrathorakalen Atemwegen deponiert werden, erwies sich als ca. 10 mal höher als in den thorakalen Atemwegen (MADAS et al.). Daraus folgert man, dass die meisten Fälle von Pneumonie sekundär entstehen, ausgehend von Infektionen aus den oberen Atemwegen als Infektionsquelle für die unteren Atemwege. Ohne die Vermehrung des Virus in den oberen Atemwegen wäre die COVID-Infektion somit viel weniger gefährlich (MADAS et al.).

Die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der möglichen klinischen Verschlechterung durch Ausbreitung in die unteren Atemwege und Entwicklung einer Pneumonie bietet nach MADAS et al. eine Gelegenheit, den Transport der Viren in Richtung auf die unteren Atemwege zu behindern oder zumindest zu reduzieren. MADAS et al. empfehlen dazu, selbst wenn man allein ist, in ein Gewebe oder Tuch zu husten, um Aerosol zu absorbieren und die Re-Inhalation des eigenen Hustens zu vermeiden.

Dies ist ein nicht-pharmakologischer Ansatz, wobei sich die Frage stellt, ob es nicht als zusätzliche Maßnahme besser wäre, nach dem Husten in ein Tuch die Luft anzuhalten und sich bis zum nächsten Atemzug vom Ort des Hustens 1,5 bis 2 m weit zu entfernen?

Nichtsdestotrotz verfolgt dieser nicht-pharmakologische Ansatz ein ähnliches Konzept wie die Ansätze von PIANA et al. und LIANG et al., die darauf abzielen, durch Senkung der nasalen Viruslast und –replikation durch antiseptische Maßnahmen eine Ausbreitung der Infektion in Richtung auf die Lunge zu unterbinden.

Bei Patienten, die bereits Husten haben, dürfte sich die Infektion aber schon über das Epithel der Nase und des Nasenraums hinaus weiter nach unten ausgebreitet haben. Der Therapieansatz mit Essigsäure-Inhalationen und PVP-Jod greift somit bereits früher ein, und das von MADAS et al. beschriebene Hustenverhalten wäre dann eine zusätzliche Maßnahme, um das Risiko einer Pneumonie (oder deren Schwere) noch zu minimieren, wenn die Infektion sich schon in den obersten Abschnitt der mittleren Etage des Respirationstraktes ausgebreitet hat, wo sie mit wässrigen Lösungen (Rachengurgeln mit PVP-Jod-Lösung) nur noch bedingt oder gar nicht mehr erreicht werden kann – am ehesten noch mit tiefen Inhalationen.

Ohne randomisierte größere Studien bleibt der Nutzen der beschriebenen Maßnahmen aber spekulativ. Aber auch die Bedeutung der o.g. registrierten US-amerikanischen Studie (NCT04364802) sollte nicht überschätzt werden, da es nur 250 Teilnehmer gibt, die Studie nicht randomisiert ist und erst im Mai 2021 beendet werden soll. Es ist zu hoffen, dass bis dahin Ergebnisse aus nicht registrierten Studien bzw. aus Anwendungserfahrungen berichtet werden.

Erreichbarkeit verschiedener Regionen des oberen Respirationstraktes

Eine wichtige Frage besteht auch darin, mit welchen Anwendungen man welche Abschnitte des oberen Respirationstraktes am besten erreicht? Für die Nasenschleimhaut und Schleimhaut des Nasopharynx kommen als einfache Methoden vor allem Nasenspray und Nasenspülung (-dusche) infrage. Der Antisepsis in diesem Bereich dürfte die größte Bedeutung zukommen, da angesichts der starken Expression von ACE2 und TMPRSS2 in dieser Region die Primärinfektion in den meisten Fällen in diesem obersten Abschnitt des Respirationstraktes stattfinden dürfte, und von hier aus erfolgt dann im weiteren Infektions- und Krankheitsverlauf die weitere Ausbreitung auch in Richtung auf die Lunge.

Daran schließt sich der Oropharynx an; seine Bedeutung bei der Primärinfektion ist weniger klar (hier ist z.B. auch an Mundatmer zu denken), auf jeden Fall muss dieser kleine Abschnitt des Respirationstraktes von der Infektion bzw. Viren passiert werden, wenn sie sich von der Nase oder dem Nasenrachen weiter nach unten ausbreitet. Auch in dieser Etage des Respirationstraktes besteht noch Interventionspotenzial, auch im Falle von Hustensymptomen. Die weiter unten liegenden Abschnitte können dann nur noch mit (tiefen) Inhalationen erreicht werden, so dass den Essig-Inhalationen hier eine besondere Bedeutung zukommt, auch in Ergänzung zu PVP-Jod-basierten Verfahren.

Oropharynx

Weniger klar ist dabei, wie man den Oropharynx am besten erreicht, wo vor allem der Rachenhinterwand insofern eine Bedeutung zukommt, da sie die einzige kontinuierliche schleimhautausgekleidete Verbindung zwischen dem Nasopharynx und den weiter zentral gelegenen Atemwegen darstellt.

Wegen Würgereflex und Schluckreflex ist die Erreichbarkeit der hinteren Abschnitte des Oropharynx mit Gurgellösungen eingeschränkt.

Im direkten Vergleich von gefärbten Gurgel- und Spraylösungen erwies sich die Gurgellösung **im Bereich der Mundschleimhaut und des Zungengrundes** im Vergleich zum Spray überlegen; aber auch bei Sprayverwendung waren Mundschleimhaut und Zungengrund bei allen Probanden benetzt, allerdings teilweise schwächer angefärbt als mit der Gurgellösung (PATEL et al.).

Im Bereich der (1) **seitlichen Rachenwand/Tonsillen**, (2) **hinteren Rachenwand** und (3) **weicher Gaumen/Zäpfchen** erwies sich in dieser Studie dagegen das Spray gegenüber der Gurgellösung als überlegen. Von 10 Probanden zeigte nach Sprayverwendung nur einer *keinerlei* Anfärbung an der hinteren Rachenwand, nach Gurgellösung dagegen fünf von zehn Probanden *keinerlei* Anfärbung an der hinteren Rachenwand und je zwei *keinerlei* Anfärbung an der seitlichen Rachenwand/Tonsillen und am weichen Gaumen/Uvula. Bei zwei der zehn Probanden wurde der Rachenraum beim Gurgeln an keiner Stelle erreicht (PATEL et al.).

Eine andere Studie, ebenfalls mit gefärbten Gurgellösungen und Sprays, fand dagegen keinen statistisch *signifikanten* Unterschied zwischen beiden Anwendungsformen, was die Benetzung des Oropharynx anbelangte (LIN et al.). Dass Mundspülungen (statt Gurgeln) allein nicht ausreichen, den Mundrachen zu erreichen, wurde in dieser Studie bestätigt, war aber auch nicht anders zu erwarten (LIN et al.).

Zieht man die Ergebnisse der beiden Studien zusammen, so ergibt sich (bei 20 Probanden insgesamt) in 11 Fällen eine Überlegenheit des Sprays, in 6 Fällen eine Überlegenheit des Gurgelns, und in 3 Fällen erwiesen sich beide Methoden als ebenbürtig. Allerdings schloss die Studie von LIN et al. auch den Zungengrund mit ein (als eine der zu beurteilenden Stellen im Rachenraum), während PATEL et al. den Zungengrund in ihrer Auswertung der Mundhöhle zuordneten. Da PATEL et al. zeigten, dass Gurgeln die Mundhöhle (einschl. des Zungengrundes beurteilt) effektiver anfärbt als Rachenspray, mag der moderate Vorteil des Gurgelns im Vergleich zum Spray in der Studie von LIN et al. möglicherweise damit zusammenhängen, dass sie den Zungengrund für den Rachenbereich mit beurteilten. Da LIN et al. keine Aussagen treffen, welche Region wie häufig angefärbt angetroffen wurde, lässt sich diese Annahme nicht überprüfen, könnte aber eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden methodisch sonst so ähnlichen Studien liefern. Fokussiert man sich aber verstärkt auf die hinteren Abschnitte des Oropharynx – in Hinblick auf das „Erreichen“ der Atemwege –, so wird aber eine Tendenz deutlich, dass Rachensprays effektiver sind als Gurgeln. Aber es scheint individuelle Unterschiede zu geben (die auch anatomisch bedingt sein mögen, z.B. durch die Zungenlage und Gurgeltechnik), so dass die beste Erreichbarkeit des hinteren Oropharynx wohl durch eine Kombination aus Rachenspray und Gurgeln

gegeben ist. Dann spielt es keine Rolle mehr, ob bei einer Person das Rachenspray (wohl häufiger) oder bei einer anderen Person das Rachengurgeln (wohl seltener) die günstigere Methode darstellt, die hinteren Abschnitte des Oropharynx zu erreichen.

In einer Studie aus dem Jahr 2009, ausgehend von der Fragestellung, ob man bei Halsschmerzen besser Lutschtabletten (Pastillen), Tabletten (im Sinne von Kautabletten wegen der längeren Verweildauer im Mund), Gurgellösung oder Spray verordnen sollte, wurden Pastillen, Kautabletten, Sprüh- und Gurgellösung mit Technetium radioaktiv markiert und in enger zeitlicher Auflösung über 120 Minuten hinweg nach Beginn der Anwendung der Präparate Fotos mit der Gamma-Kamera geschossen (LIMB et al.). Die Fläche (Anzahl) der radioaktiv markierten Pixel wurde dann auf den Fotos im Zeitverlauf über 120 Minuten hinweg ausgewertet (Mittelwert aus 9 Probanden), und zwar getrennt nach „Mund“ und „Rachen“ (eine kleinräumigere Differenzierung erfolgte nicht).

In der Gesamtschau, über den Beobachtungszeitraum von 120 Minuten hinweg aggregiert und Mund und Rachenraum zusammen betrachtet, erwiesen sich Pastillen am effektivsten, gefolgt von (Kau-)Tabletten, dann Spray und – mit großem Abstand – Gurgellösung (Relation: 18,5 : 15,5 : 12,7 : 5,8). Dies wird damit erklärt, dass Pastillen recht lange im Mund bleiben und über lange Zeit radioaktiv markiertes Material in Mund und Rachen freisetzen. Ähnliches gilt auch für Kautabletten.

Im **Rachenraum** war über den gesamten Zeitablauf der ersten 20 Minuten hinweg das Spray der Gurgellösung überlegen, in den ersten fünf Minuten sogar etwa um den Faktor 5, nach 20 Minuten noch um den Faktor 2 – 3. Lutschtabletten und Kautabletten lagen zwischen diesen Extremen.

Effektivität im Mundraum in den ersten 10 Minuten:

Pastillen oder Kautabletten >>> Spray >>> Gurgellösung

Effektivität im Mundraum über 120 Minuten kumuliert:

Pastillen >> Kautabletten >> Spray >>> Gurgellösung

Effektivität im Rachenraum (Mundrachen = Oropharynx) in den ersten 10 Minuten:

Spray >> Pastillen, Kautabletten >>> Gurgellösung

Effektivität im Rachenraum (Mundrachen) über 120 Minuten kumuliert:

Spray >> Kautablette >>> Gurgellösung, Pastille

(nach LIMB et al.)

In der Gesamtschau der drei Studien ist daher von einer Überlegenheit des Rachensprays gegenüber dem Gurgeln für die hier diskutierten Zwecke auszugehen. Aufgrund möglicher individueller Unterschiede (in Anatomie und Gurgeltechnik) mag aber auf individueller Ebene die Kombination beider Methoden die höchste Sicherheit bieten, den hinteren Oropharynx so gut wie möglich mit dem betreffenden antiseptischen Präparat (wie z.B. PVP-Jod) zu erreichen. Für Gurgeln (und das damit obligatorisch verbundene Spülen des Mundes) spricht auch, dass auch die Mundschleimhaut in nicht unwesentlichem Umfang ACE2

expremiert und damit grundsätzlich empfänglich für SARS-CoV-2-Infektionen sein dürfte (SRINIVASAN et al.)

Hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber SARS-CoV-2 untersuchten MEISTER et al. acht Mund-/Rachenspüllösungen *in vitro* an Vero-Zellen. Die Untersuchungen wurden an drei verschiedenen Virusstämmen durchgeführt. Eine starke viruzidale Wirkung (etwa Faktor 1000 oder mehr, d.h. maximale Wirksamkeit im Rahmen der Grenzen der Untersuchungsmethodik) gegen alle drei Virusstämme zeigten:

- Dequonal (Dequalinium-Chlorid, Benzalkonium-Chlorid)
- Iso-Betadine (PVP-Jod)
- Listerine Cool Mint (Äthanol, ätherische Öle)

Chlorhexidin (in der höchsten als Mundspüllösung erhältlichen Konzentration von 0,2 %), Octenidol (in Octenident), Wasserstoffperoxid (in Cavex Oral Pre Rinse) und Polyhexanid (ProntOral Mundspülung) erwiesen sich deutlich unterlegen. Diese wiesen zwar ebenfalls eine viruzide Wirkung auf, allerdings nur um etwa 1 Log-Stufe, also etwa Faktor 10, und die Ergebnisse für ProntOral und Cavex Oral Pre Rinse waren auch stark vom verwendeten Virusstamm abhängig. Legt man jeweils den Stamm zugrunde, der am wenigsten gehemmt wurde, so lag die Hemmwirkung von Cavex Oral Pre Rinse nur bei ca. 50 %, bei Chlorhexamed Forte bei 83 %, bei Dynexidine Forte bei 68 %, bei Octenident und ProntOral jeweils bei ca. 75 %. Die Studie an Zellkulturen trifft keine Aussage zu der Frage, wie lange die viruzide Wirkung nach einer Mund-/Rachen-Spülung anhält.

Nasenhöhle, Nasopharynx

Die Wirksamkeit verschiedener Applikationsformen im Nasenraum ist besser untersucht als im Rachenraum. Allerdings fokussieren diese Untersuchungen vor allem auf die Erreichbarkeit der Nasennebenhöhlen mit Medikamenten oder Salzlösungen. Im Rahmen der Prävention (PEP) oder Therapie von COVID-19 stehen dagegen eher die oberen Atemwege im Fokus des Interesses, die ständig dem Luftstrom ausgesetzt sind und damit die ersten Orte darstellen, die mit Viruspartikeln z.B. aus eingeatmeten Aerosolen oder kleinen Tröpfchen kontaminiert werden und damit zu Orten der Primärinfektion werden können. Dennoch liefern diese Studien erste Einschätzungen zur Effektivität von Nasensprays im Vergleich zu Spülungen.

Vergleichsstudien zwischen Nasenspray und Nasenspülungen mit Farblösungen zeigten, dass Spülungen überlegen sind, vor allem in den hinteren und oberen Abschnitten der Nasenhöhle. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich im vorderen und unteren Bereich (LARN et al.). WORMALD et al. fanden dagegen mit radioaktiv markierten Spül- bzw. Spraylösungen (Technetium 99m) keinen signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Nasenhöhle (wohl aber für die Kieferhöhle und den Recessus frontalis zugunsten der Spüllösung, allerdings in kniender Position mit dem Kopf auf dem Boden). SIU et al. fanden in einer MRT-basierten Vergleichsstudie zwischen Spülung und Nasenspray eine insgesamt

umfassendere und gleichmäßigere Verteilung nach Spülung, wobei aber auch das Nasenspray den Nasopharynx erreichte.

BLEIER et al. verglichen Nasenspray (auf Basis einer Salzlösung), nasales Gel-Spray und Spülung mit einer Quetschflasche. Beurteilt wurde die Färbung mit Fluorescein. Nur die Spülung erreichte den Oropharynx. Flüssiges Nasenspray färbte am besten die untere Nasenhöhle, geliges Spray die mittlere Nasenhöhle.

Die Nasenhöhle selbst wird nach SMITH und RUDMIK jedenfalls auch gut von Nasensprays und –tropfen erreicht. Bei Nasenspülungen sollte der Kopf nach vorn unten gehalten werden. Studien an Silikonabgüssen von Nasenhöhlen und Nebenhöhlen ergaben dagegen Vorteile von hochvolumigen Spülungen im Vergleich zu konventionellem Nasenspray, was die Benetzung mit Medikamenten sowohl in der Nasenhöhle wie in den Nebenhöhlen anbelangte (DJUPESLAND et al.).

Beim Vergleich der Therapieergebnisse bei Patienten mit chronischen sinonasalen Symptomen erwies sich die Applikation von isotoner Salzlösung als Spülung (unter geringem positiven Druck) ebenfalls als wirksamer im Vergleich zu Nasenspray (RCT) (PYNNONEN et al., VAN DEN BERG et al.). Auch bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen, die lokal Corticosteroide anwandten, zeigte die Nasenspülung hinsichtlich der therapeutischen Ergebnisse moderate Vorteile gegenüber dem Nasenspray (JIRAMONGKOLCHAI et al.)

In der Gesamtschau sprechen die Ergebnisse für eine Überlegenheit der Nasenspülung gegenüber dem Nasenspray. Denkbar wäre aber auch eine Kombination aus (erst) Nasenspülung und (dann) Nasenspray, um durch das Spray noch eine gewisse Depotwirkung zu erzielen. (Diese Reihenfolge ist damit umgekehrt wie bei Empfehlungen z.B. bei Schnupfen, wo man ggf. erst abschwellende Nasensprays anwendet, um mit einigem Zeitabstand später besser spülen zu können).

Allerdings gibt es auch einen grundlegenden Nachteil der Nasenspülung/-dusche: durch das Spülen werden Immunglobuline (IgA, IgG), Lysozym, alpha- und beta-Defensine von der Schleimhautoberfläche abgelöst und entfernt und damit die lokale Immunabwehr gefährdet.

Der langfristige Einsatz solcher Nasenduschen (z.B. zur dauerhaften PREP) wird ohnehin nicht empfohlen. Vgl.:

<https://www.lungenaerzte-im-netz.de/news-archiv/meldung/article/nasenspuelung-nicht-dauerhaft-sondern-nur-bei-akuten-infekten-anwenden>

Da im Zusammenhang mit COVID-19 (sowohl im präventiven wie im therapeutischen Kontext) die lokale Immunabwehr eine wichtige Rolle spielt, sind Nasenspülungen und –duschen daher bis auf Weiteres kritisch zu sehen, und es sollten Verfahren wie Nasenspray bevorzugt werden, die nicht mit einer Elimination lokal vorhandener immunologisch relevanter Stoffe eingehen.

Nebulisierungsverfahren dürften ohnehin noch effektiver als Spray und Spülungen sein, um Präparate gleichmäßig im Nasenraum zu verteilen (LOU H et al, MOFFA et al.). Der Nasopharynx, aber auch das Nasen vestibulum wird auf diese Weise am besten erreicht. In

der Gesamtschau erwies sich die Nebulisation (im konkreten Versuch mit „Spray Sol“, aber auch mit „MAD nasal“) verschiedenen Spray- und Spülmethode überlegen (MOFFA et al.).

Auswahl potenzieller zukünftiger Optionen für Outpatienten, die dringend eingehender Untersuchungen im Kontext von COVID-Outpatienten bedürfen

Pentoxifyllin und Dipyramidol (PTX + DIP)

DINICOLANTONIO und BARROSO-ARANDA schlugen in einer ausführlich begründeten Arbeit die Kombination von Pentoxifyllin (400 mg 3 x am Tag) und Dipyramidol (50 mg 3 x am Tag) TID) schon als frühe Behandlungsoption vor: *“Both PTX and DIP are reasonably safe, well-tolerated, widely available, and inexpensive drugs.”* Allerdings empfehlen sie die Kombination mit Hydroxychloroquin und Azithromycin, sofern keine kardialen Kontraindikationen vorliegen; ansonsten Doxycyclin.

Aus heutiger Sicht sollte aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse für die frühe Behandlung mit Hydroxychloroquin z.B. im RCT von MITJA et al. aus Barcelona von vornherein Doxycyclin statt HCQ+AZI eingesetzt werden, da Doxycyclin keine negativen, sondern eher protektive Auswirkungen auf das Herz entfaltet. Dann entfällt auch die Frage von EKG-Kontrollen.

DINICOLANTONIO und BARROSO-ARANDA gehen davon aus, dass die Kombination aus PTX und DIP sowohl in frühen wie fortgeschrittenen Stadien von COVID-19 eingesetzt werden kann, und empfehlen auch die begleitende Nutzung von Nahrungsergänzungsmitteln wie Beta-Glucan (aus Hefe), Zink, Vitamin D, Spirulina, „Phase 2 enzyme inducer“ (wie Sulforaphan), Glucosamin, N-Acetylcystein, Quercetin und Magnesium.

Viele dieser Stoffe erhöhen die körpereigene Interferon-Antwort nach Virusinfektion (Spirulina, Phase 2 inducer, N-Acetylcystein, Glucosamin, Quercetin), während Vitamin D und Magnesium aus verschiedenen anderen Gründen für wichtig erachtet werden.

Klinische Studienergebnisse zum Einsatz von PTX und DIP, mit oder ohne Antibiotika wie Doxycyclin, sowie Supplementen, liegen aber bisher noch nicht vor. Wegen der detaillierten Begründung für dieses Konzept wird auf die Originalarbeit verwiesen. Dipyramidol allein (ohne Kombination mit Pentoxifyllin) erwies sich in kleiner Vergleichsstudie mit insgesamt 31 schwer und kritisch erkrankten Patienten als erfolgreich (Sterblichkeit 7,1 % statt 23,5 %) (LIU X et al.)

Erhöhung der Anzahl der CD8+ T- Lymphozyten – die zweite Verteidigungslinie.

Die lokal-antiseptischen Maßnahmen stellen eine erste Verteidigungslinie dar, die darauf abzielt, die Viruslast im obersten Respirationstrakt gering zu halten und damit eine Ausbreitung in Richtung auf die Lunge zu verhindern oder abzuschwächen zumindest in dem Sinne, dass die Lunge von einer geringeren Infektionsdosis befallen wird. Dazu gehört auch eine „alternative Hustenetikette“ in dem Sinne, dass man alles tut, nicht die selbst ausgehustete Luft wieder einzuatmen (z.B. Luft anhalten und sich bis zum nächsten Atemzug 2 m entfernen).

Sollte diese erste Verteidigungslinie aber im Einzelfall scheitern, wäre es wichtig, parallel dazu bereits eine zweite Verteidigungslinie aufzubauen, die darauf abzielt, einen schweren oder kritischen Krankheitsverlauf zu vermeiden. Es geht jetzt nicht mehr darum, die Viruslast zu begrenzen oder das Virus „lokal begrenzt“ zu halten, sondern Hyperinflammation, Zytokinstürmen und anderen Folgen einer möglichen überschießenden Immunreaktion vorzubeugen. Kurioserweise ist diese Überreaktion des Immunsystems aber die sekundäre Folge einer primären Schwächung des Immunsystems durch Rückgang der Lymphozyten-Zahlen im frühen Krankheitsverlauf.

Die Abnahme der Lymphozytenzahl (Lymphopenie) und Zunahme der Anzahl der neutrophilen Zellen, verbunden mit einem starken Anstieg der NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) gelten als frühe Indikatoren für die Entwicklung einer Hyperinflammation und schwerer oder kritischer COVID-Krankheit. Besonders der Rückgang der CD8+ T-Lymphozyten ist mit schlechter Prognose sehr eng assoziiert. LIU J et al. fanden in ihrer longitudinalen Studie zur zeitlichen Verlaufsbeobachtung mehrerer Blutparameter bei milden im Vergleich zu schwer erkrankten Patienten, dass vor allem die NLR und die N&R (neutrophil-to-CD8+ T cell ratio) einen sehr hohen Prognosewert haben, um schon frühzeitig (spätere) schwere Fälle zu erkennen. Der stärkste Rückgang der T-Zellen erfolgt schon in der ersten Krankheitswoche. Bei Patienten, die die schwere Verlaufsform von COVID-19 überleben, steigen die T-Zellen dann im Verlauf der zweiten Woche wieder allmählich an und erreichen in der dritten Woche jenes Niveau, das auch bei milden Patienten angetroffen wird. Die niedrigsten T-Zell-Zahlen finden sich am 4. bis 6. Tag nach Krankheitsbeginn.

T-Zellen hemmen überschießende Reaktionen des Immunsystems im Verlauf von Virusinfektionen. Der Rückgang der T-Zellen zu Beginn der COVID-Krankheit schwächt diesen protektiven Effekt der T-Zellen ab und schafft damit erst die Grundlagen dafür, dass im weiteren Verlauf massiv proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-7, TFN alpha und Interferon gamma freigesetzt werden, die dann zu den Lungenschäden und weiteren Komplikationen führen. Die Kinetik der T-Zell-Zahlen korreliert bei schwer erkrankten Patienten invers mit den Konzentrationen der meisten Zytokine. Während des Minimums der T-Zellen an den Tagen 4 bis 6 finden sich gleichzeitig (jedenfalls bei überlebenden schwer erkrankten Patienten) die höchsten Werte für IL-2, IL-4, IL-10, IFN gamma und TNF alpha.

Da die Abnahme der T-Zellen, vor allem der CD8+-Zellen, somit ursächlich für die massive Freisetzung der gefährlichen Zytokine ist, da ihre Freisetzung jetzt nicht mehr durch CD8+

Zellen gehemmt wird, dürfte es von entscheidender Bedeutung sein, den frühen Rückgang der T-Zellen von vornherein zu verhindern, oder dafür zu sorgen, dass eine bereits abgesunkene T-Zell-Zahl schnellstens wieder ansteigt (LIU J et al).

Virus-spezifischen CD8+-T-Zellen kommt außerdem eine Schlüsselrolle bei der Elimination infizierter Zellen zu. Daher vermutet man auch, dass eine ineffiziente SARS-CoV-2-spezifische CD8+-T-Zell-Antwort für die Persistenz des Virus und den damit verbundenen hyperinflammatorischen Schaden verantwortlich ist (PAYEN D et al.). Es geht also nicht nur um die absolute Anzahl von CD8+-Zellen, sondern besonders um die Anzahl der SARS-CoV-2-spezifischen CD8+-T-Zellen, wobei CD8+-T-Zellen im Vergleich zu CD4+-T-Zellen monofunktional sind, CD4+-Zellen eher bi- oder trifunktional (PAYEN D et al.).

Thymosin alpha 1 ?

Thymosin alpha 1 verbessert die T-Zell-Funktion und fördert die Reifung von T-Zellen. Da die T-Zell-Zahlen (jedenfalls bei überlebenden Patienten) in der COVID-Studie von LIU et al. schon am Tag 4 – 6 ihr Minimum erreichen, ist das Schicksal des Patienten schon sehr früh im Krankheitsverlauf festgelegt, unabhängig davon, wie mild oder schwer seine Symptome zu diesem Zeitpunkt ausfallen.

Eine Erhöhung der CD4+- und CR8+-Zahl unter Thymosin alpha 1 ist auch von anderen schweren Infektionen bekannt, z.B. ARDS infolge von CMV-Infektionen bei nierentransplantierten Patienten (JI et al. 2007).

Unter idealen Bedingungen würde es dringend Sinn machen, vor allem Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (Männer ab 45-50 Jahre, Frauen ab 50-55 Jahre, alle Personen mit relevanten Komorbiditäten völlig unabhängig vom Alter) schon im frühen Krankheitsstadium als Outpatienten mehrfachen Blutkontrollen zu unterziehen, mit Fokus auf die o.g. Prognosemarker. Sollten die Ergebnisse der Blutuntersuchung ungünstig ausfallen, müsste direkt eine gegen Hyperinflammation und Zytokinstürme gerichtete Therapie einsetzen, noch bevor Atemnot, Bedarf nach Sauerstoff, ARDS, Gerinnungsprobleme usw. einsetzen, d.h. geführt von den Blutwerten, nicht von der aktuellen Symptomatik.

Praktisch wird sich das kaum umsetzen lassen. Die Patienten stehen unter Quarantäne, sind in der ersten Woche ihres Krankheitsverlaufs noch besonders infektiös, und können auf keinen Fall spontan eine Arztpraxis aufsuchen; wenn überhaupt, verlangt dies einen großen organisatorischen Aufwand und bedingt damit auch eine erhebliche zeitliche Verzögerung. Bei noch „guten“ Blutwerten könnte darüber hinaus eine Kontrolle 2 oder 3 Tage später sinnvoll sein, um ein späteres Abgleiten in Hyperinflammation auszuschließen. Ideal wären Hausbesuche zur Blutabnahme durch junge Krankenschwestern oder -pfleger mit guter Schutzausrüstung, zusätzlich unter Chemoprophylaxe oder im Idealfall bereits „immun“ mit guten Antikörpertitern, schließlich betreten sie beim Hausbesuch eine hoch infektiöse Umgebung.

Abgesehen davon, dass eine solche Vorgehensweise eigentlich notwendig, aber kaum realisierbar ist, erscheint es besonders dringend notwendig, dass frühe COVID-Fälle (besonders solche mit erhöhtem Risiko) selbst und eigenverantwortlich Maßnahmen ergreifen können, ihre CD8+-T-Zell-Zahl zu erhöhen bzw. einem etwaigen Abfall

entgegenzuwirken. So könnten spätere Hyperinflammation und Zytokinstürme verhindert oder gemildert werden. Da die T-Zell-Zahlen sehr schnell abfallen, müssen diese Maßnahmen direkt nach der Diagnose oder nach dem Beginn verdächtiger Symptome begonnen werden. Jeder Tag, ja jede Stunde kann jetzt zählen, um den Rückgang der CD8+ Zellen zu verhindern oder zu schwächen.

Wegen dieses Zeitdrucks müssen die Maßnahmen niedrigschwellig und auch unspezifisch sein. D.h. sie dürfen keinen Schaden hinterlassen, wenn sich hinter den Symptomen doch eine andere respiratorische Infektion verbirgt, und im Idealfall sollten sie auch den Verlauf dieser „anderen“ Infektion günstig beeinflussen. Insbesondere müssen die Methoden schnell verfügbar sein und jede Verzögerung vermeiden; ein Ablauf

„erste unspezifische Symptome → Abwarten der weiteren Entwicklung der Symptome → Suche und Zugang zu einer Testmöglichkeit → Abwarten des Testergebnisses → schwierige Suche nach einem Arzt, den man unter Quarantäne nach der offenen Sprechstunde aufsuchen kann oder der nachhause kommt → Ausstellung eines Rezeptes → Bestellung in der Apotheke → warten, bis der Auslieferungskurier der Apotheke das Präparat vor die Haustür stellt“

ist definitiv zu lange.

LIU et al. selbst nannten keine Methoden, wie man dem Abfall der CD8+-Zellen entgegen wirken oder bereits abgesenkte CD8+-Level wieder erhöhen kann. In Presseberichten zu dieser Studie wird Vitamin C und Vitamin A empfohlen, allerdings ohne Dosis-Angaben. In China infundierte man manchen Patienten hochdosiertes Vitamin C; dabei handelte es sich aber bereits um hospitalisierte Patienten in späteren Krankheitsstadien. INFUSINO et al. weisen in ihrem Review darauf hin, dass bisher keine Kenntnisse dazu vorliegen, ob Vitamin C-Supplementation bei COVID-Patienten ohne tatsächlichem Vitamin-C-Mangel von irgendeinem Nutzen ist, auch wenn zahlreiche Mechanismen für einen vorteilhaften Effekt von Vitamin C sprechen.

Es besteht daher dringender Forschungsbedarf zum Effekt von Vitamin C und Vitamin A auf CD8+-Zahlen und den Krankheitsverlauf bei frühen COVID-Patienten oder Personen, die aufgrund erster Symptome damit rechnen müssen, infiziert zu sein. Während Vitamin C in diesem Kontext als unproblematisch gilt (außer in Kombination mit einigen Chemotherapeutika bei Krebspatienten), ist eine vorübergehende hochdosierte Vitamin-A-Gabe kritischer zu sehen. Hochdosiertes Vitamin A kann Krebs fördern. Wenn also eine Krebsvorstufe oder ein früher Krebs, der „ruht“ und vom Immunsystem kontrolliert wird, einen plötzlichen hochdosierten Vitamin-A-Impuls erfährt, könnte er zur Progression oder zum Wachstum veranlasst werden. Aufgrund der langen Latenz zwischen Krebsvorstufen oder stummem, kontrolliertem frühen Krebs und klinisch diagnostiziertem Krebs wird sich eine solche Kausalität nicht belegen lassen. Daher gibt es vorsichtshalber Anlass, vorsichtig damit zu sein, plötzlich über Tage hinweg hochdosiert Vitamin A einzunehmen. Wenn irgend möglich, sollte der Fokus bei der frühen Bekämpfung des CD8+-Abfalls auf Vitamin C liegen, es sei denn, ein Synergismus mit Vitamin A ist zwingend erforderlich (und man muss das rein hypothetische, aber nicht sicher ausschließbare Krebsrisiko eingehen).

Als eine sehr effektive Maßnahme zur schnelleren Steigerung der CD8+- und CD4+-Zahl bei älteren COVID-Patienten erwies sich Thymosin alpha 1 (LIU Y et al.), und die Patienten mit

den niedrigsten CD8+- und CD4+-Zahlen profitierten am stärksten. In einer klinischen Studie (10 mg/Tag Thymosin alpha 1 über mindestens 8 Tage) reduzierte diese Intervention die Sterblichkeit von schwer erkrankten COVID-Patienten von 30 % (Kontrollgruppe) auf 11,1 % (Thymosin). 22,5 % der Patienten der Kontrollgruppe (9/40), aber keiner der Interventionsgruppe (0/36) musste mechanisch beatmet werden; nicht-mechanische Beatmung war bei 27,5 % (1/40) vs. 5,56 % (2/39) erforderlich. Auch WU M et al. berichteten von signifikant verminderter Mortalität kritisch kranker älterer Patienten unter Thymosin alpha 1 (HR 0,11; KI: 0,02 – 0,63).

Handelte es sich in diesen Studien um bereits hospitalisierte Patienten mit schwerer COVID-Krankheit, berichteten MENG et al. über den Einsatz von Thymosin alpha 1 (1 x pro Woche) in Kombination mit Interferon-Nasentropfen zur Chemoprophylaxe bei hoch exponiertem Medizinalpersonal (n = 529) in China auf dem Höhepunkt der Epidemie. Niemand infizierte sich (jedenfalls keine symptomatische Infektion). Allerdings gab es keine direkte Kontrollgruppe, so dass sich weder Effektstärke noch Signifikanz der chemoprophylaktischen Intervention berechnen lassen.

Wenn Thymosin alpha 1 aber sowohl in der Chemoprophylaxe wie auch bei hospitalisierten Patienten in späteren Krankheitsstadien (die bereits eine Einstufung als „schwer“ zulassen) wirksam ist, so ist es plausibel, dass es auch in der Zwischenzeit wirkt und zur Stabilisierung oder Erhöhung der CD4+- und CD8+-Zahl beiträgt.

Damit wäre es eine hochinteressante Substanz für den sehr frühen Einsatz bei Risikopatienten (Alter, Komorbidität), um entweder den Abfall der T-Zellen von vornherein zu verhindern, bevor er (eventuell) passiert (im Sinne einer Prävention des T-Zell-Abfalls), oder um bereits abgesunkene T-Zell-Werte wieder schnellstmöglich zu erhöhen.

Somit besteht ein dringender Bedarf, den frühen Einsatz von Thymosin alpha 1 hinsichtlich seiner Auswirkungen auf T-Zell-Subpopulationen, Krankheitsverlauf und Prognose zu untersuchen.

Allerdings gibt es zwei Hindernisse. Erstens muss Thymosin subcutan verabreicht werden; dies ist aber kein grundlegendes Hindernis, weil sich Patienten ja auch andere Präparate (wie Diabetiker ihr Insulin) selbst subcutan spritzen. Es verlangt weder intramuskuläre Injektion noch Infusion und wäre daher grundsätzlich dem Selbstmanagement zugänglich. Das Hauptproblem besteht darin, dass Thymosin alpha 1 in vielen Ländern nicht erhältlich ist, weil es entweder gar nicht zugelassen ist oder nicht vermarktet wird.

Obwohl Thymosin alpha 1 nach derzeitigem Kenntnisstand ein geeignetes Mittel zur Stabilisierung noch normaler bzw. Erhöhung bereits abgesunkener T-Zell-Zahlen auch für frühe Outpatienten darstellen könnte, zwingt die fehlende Verfügbarkeit in vielen Ländern dazu, andere Methoden zu entwickeln oder zu untersuchen, wie man dieses Ziel sonst noch erreichen kann.

Alpha-Liponsäure ? In Kombination mit Vitamin C ?

Eine sehr kleine Studie mit 17 kritisch kranken Patienten aus Wuhan berichtete über den adjuvanten Einsatz von Alpha-Liponsäure (ALA; 1200 mg/Tag, als Infusion über 7 Tage) (ZHONG et al.). Alpha-Liponsäure ist grundsätzlich auch als rezeptfreies Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel zur oralen Aufnahme erhältlich. Es handelte sich um einen RCT (8 Patienten erhielten ALA, 9 Placebo). Medianalter 63 Jahre, keine relevanten Unterschiede in den Patientenmerkmalen zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. Der SOFA-Score, der das Organversagen auf Intensivstationen misst, war in der ALA-Gruppe nach 7 Tagen deutlich niedriger als in der Placebogruppe (6,0 statt 4,0).

Betrachtet man die Entwicklung aber im Verlauf, sind die Ergebnisse weniger beeindruckend: Am Tag 0 (Ausgangswert) lag der mittlere SOFA-Score in der ALA-Gruppe etwas niedriger (3,8 vs. 4,3), an Tag 1,2,3 aber höher, an Tag 4 gleich hoch, an Tag 5 niedriger, an Tag 6 minimal niedriger, an Tag 7 niedriger (4,0 statt 6,0). Veränderung nach 7 Tagen: + 0,2 unter ALA, +1,7 unter Placebo ($p = 0,36$). Mit dem Versterben von Patienten in der Placebo-Gruppe werden die Quartilen um den SOFA-Score sehr breit. 3 Todesfälle in der ALA-Gruppe am Tag 4, 6 und 28, in der Placebo-Gruppe 7 Todesfälle in den ersten 19 Tagen. 30-Tage-Mortalität: ALA: 3/8 (37,5 %); Placebo: 7/9 (77,8 %) ($p = 0,09$).

ALA wirkt antiinflammatorisch und antioxidierend und reduziert systemische Entzündungsreaktionen; außerdem wirkt sie als Protein-Glykosylierungshemmer.

Die Dosierung von ALA in der Studie von ZHONG et al. ist nicht exzessiv und liegt im oberen Rahmen von Dosisempfehlungen, wie sie zur dauerhaften Einnahme z.B. bei Alzheimer, diabetischer Polyneuropathie oder Strahlenschäden gegeben werden (allgemeine Prävention: 60 bis 200 mg/Tag) (GRÖBER). Eine tägliche Einnahme von 1200 mg/Tag einige Tage lang erscheint daher auch bei COVID-Outpatienten vertretbar. Aufgrund des Studiendesigns und der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse bei ZHONG et al. infolge der niedrigen Probandenzahl besteht jedoch dringend weiterer Forschungsbedarf, ob der Einsatz von ALA im frühen Krankheitsverlauf bzw. bei Outpatienten tatsächlich nutzbringend ist. Ein günstiger Einfluss auf den SOFA-Score fand sich bei ZHONG et al. erst ab Tag 5 (was für einen möglichst frühen Einsatz spricht), am beeindruckendsten ist der Effekt auf die Mortalität. Die zeitliche Verlaufsentwicklung wichtiger biochemischer Blutparameter unter ALA vs. Placebo wurde in dieser Studie nicht berichtet.

Aus klinischen Studien zum Einsatz von ALA in anderen Zusammenhängen ist jedoch bekannt, dass ALA die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine dämpft (ZHONG et al.), was einen Einsatz schon in der Frühphase von COVID-19 (also bei Outpatienten) zumindest theoretisch nahelegt. HOROWITZ und FREEMAN empfehlen einen RCT, um die Blockade von NF- κ B und Zytokin-Bildung unter Glutathion-Vorläufern wie N-Acetyl-Cystein oder Alpha-Liponsäure bei COVID-19 zu untersuchen. Zahlreiche Studien liefern konsistente Hinweise auf eine Reduktion der Level verschiedener proinflammatorischer Zytokine unter ALA (z.B. IL-6, IL-8, IL-1beta, TNF-alpha); auf einen Review und eine Diskussion der umfangreichen Studienlage kann daher an dieser Stelle verzichtet werden. Erwähnt sei daher nur eine Studie an Ratten: Bei künstlich (chemisch) induziertem ARDS im Rattenmodell erwiesen sich ALA (100 mg/kg) und Vitamin C (100 mg/kg) anderen Antioxidantien wie z.B. Vitamin E (100 mg/kg) überlegen, was den protektiven Effekt gegenüber histopathologischen Schäden in der Lunge, verschiedene biochemische Lungenparameter sowie TNF-alpha und IL-1beta im Blutserum anbelangt (EROL N et al.). Diese Ergebnisse liefern einen Hinweis, neben ALA auch Vitamin C-Supplemente in vorübergehend möglichst hohen häuslichen Supplement-Dosen

einzunehmen, um auf diese Weise synergistisch möglichen Zytokinstürmen vorzubeugen bzw. diese abzumildern, in Einklang mit Vitamin-C-Empfehlungen in Pressemitteilungen zur oben erwähnten LIU-Studie.

Während die Arbeit von ZHONG et al. einen Hinweis zur wirksamen Dosis von ALA im Kontext COVID-19 gibt (1200 mg/Tag), bleibt die Dosisfrage in Hinblick auf Vitamin C (auch in möglicher Kombination mit 1200 mg ALA pro Tag) aber offen. Das Rattenmodell (100 mg/kg) liefert einen möglichen Ansatzpunkt; Überdosierungen von Vitamin C gelten schließlich als vergleichsweise harmlos, weil Vitamin C wasserlöslich ist und daher zu hohe Mengen einfach ausgeschieden werden. Bei mehr als 3 Gramm täglich sind Magenprobleme und Durchfälle möglich, gelten aber als harmlos. Bei Patienten mit Nierenproblemen, Harn- oder Nierensteinen kann dieser Wert aber auch niedriger liegen; bei Nierenunterfunktion kann die Bildung von Nierensteinen gefördert werden. Im Falle einer COVID-19-Infektion geht es aber nicht um eine chronische, sondern auf wenige Tage begrenzte Einnahme hoher Vitamin-C-Dosen.

Zu beachten ist die sinkende Bioverfügbarkeit von Vitamin C im Plasma mit steigender Dosis (200 mg: 100 %, 500 mg: 73 %, 1250 mg 49 %). Liposomal verkapseltes Vitamin C führt zu einer ca. 50 % höheren Bioverfügbarkeit 3 bis 4 Stunden nach oraler Aufnahme und umgeht gleichzeitig das Risiko von gastrointestinalen Problemen (oder eines inhibitorischen Effekts von Protonenpumpenhemmern auf die Bioverfügbarkeit), so dass auch 4 g pro Tag problemlos aufgenommen werden können (DAVIS et al.); nur die i.v.-Gabe führt zu noch höherer und schnellerer Bioverfügbarkeit (DAVIS et al.).

Dosen zwischen 2 und 6 g Vitamin C am Tag sollten in 4 bis 5 Teildosen über den Tag verteilt gegeben werden, um die maximale Bioverfügbarkeit zu erreichen (MAYERSOHN 1992); eine Aufteilung in noch mehr Einzeldosen bringt dann kaum noch Vorteile. Einnahme nach dem Essen oder aufgeteilt in mehrere Teildosen ermöglicht eine etwa doppelt so hohe Resorption wie einmalige Einnahme auf leeren Magen. Tabletten mit verzögerter Freisetzung führten in einer kleinen Studie zu deutlich geringerer Resorption als Tabletten, Kautabletten oder flüssige Lösung, wobei letztere drei als etwa gleichwertig einzustufen waren. Allerdings beziehen sich diese Studienergebnisse nicht auf liposomal eingekapseltes Vitamin C (MAYERSOHN 1992).

CHENG et al. berichteten von einer Familie in Wuhan, die sich intensiv um einen COVID-erkrankten Haushaltsangehörigen (das älteste Familienmitglied) kümmerten. Sie nahmen 3 – 10 g Vitamin C pro Tag (verteilt auf zwei Dosen) ein; keiner der pflegenden Familienmitglieder erkrankte.

Die Auswirkungen einer frühzeitigen Gabe von ALA (1200 mg/Tag) und hochdosiertem oralen Vitamin C (z.B. 4 g/Tag, liposomal verkapselt, auf 4 – 5 Einzeldosen verteilt) bei frisch diagnostizierten oder frisch symptomatischen COVID-Patienten auf Prognose und Verlauf sollten dringend prospektiv und kontrolliert untersucht werden, eventuell im Vergleich mit Thymosin alpha 1 in einem dritten Studienarm. Sollten beide Methoden gewisse Erfolge zeigen, die aber suboptimal sind und als nicht ausreichend betrachtet werden, könnte man in einem vierten Arm alle drei Ansätze (ALA, Vitamin C, Thymosin alpha 1) kombinieren.

Cystin und Theanin ?

Eine von der Umsetzbarkeit her noch weiter entfernte dritte Möglichkeit, Zytokinstürme zu unterdrücken, könnte in der Kombination von oral verabreichtem **Cystin und Theanin** bestehen (MITSIU A et al.). Transkriptom-Analysen an mit Influenza A-Virus infizierten Mäusen deuten darauf, dass Cystin und Theanin virale Infektion, Replikation und Auslösung von hyperinflammatorischen Reaktionen wie Zytokinstürme unterdrücken könnten, und zwar auch im Falle einer COVID-19-Infektion, weil teilweise die gleichen oder ähnliche Gene betroffen sind. Aufgrund dieses sehr indirekten Ansatzes sind aber noch viele weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet erforderlich. Sinnvoll wäre es, diese Kombination an Tiermodellen wie Rhesus-Affen vor und nach COVID-19-Infektion (als Chemoprophylaxe und als Therapie) auszuprobieren, um auf diese Weise schnell brauchbare präklinische Ergebnisse zu erzielen, wobei allerdings zu beachten ist, dass die Tiermodelle bisher eher milde bis moderate Erkrankungen und nicht das Stadium der schweren Hyperinflammation rekapitulieren. Im direkten Vergleich von drei Primatenarten zeigte sich aber, dass *Macaca*, vor allem der Rhesusaffe *Macaca mulatta*, durchaus auch einen Anstieg hyperinflammatorischer Zytokine zeigt (wenn auch nicht in dem Umfang wie bei schweren/kritischen Verläufen am Menschen), so dass Rhesusaffen durchaus geeignet sind, die Auswirkung pharmakologischer Maßnahmen auf die gewünschte Dämpfung der Zytokinproduktion zu untersuchen (LU et al.).

Metronidazol ?

Da Antibiotikum **Metronidazol** stellt einen weiteren Kandidaten dar, der nach *in vitro* und *in vivo* Daten in der Lage ist, Zytokinspiegel zu senken, darunter IL-8, IL-6, IL-1B, TNFalpha, IL 12, IL-1A und Interferon gamma (ein pro-inflammatorisches Interferon). Außerdem senkt es CRP und die Anzahl der Neutrophilen und reduziert die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies unter der Entzündung (GHAREBAGHI R et al.)

Doxycyclin + Vitamin C?

SZOLNOKY empfahl die Kombination von **Doxycyclin und Vitamin C**, unter anderem zur Hemmung der Glykolyse in proinflammatorischen Immunzellen, zur Unterdrückung hyperinflammatorischer Stürme und Hemmung postentzündlicher Fibrosierung. Auch wenn der Einsatz von Doxycyclin zur Behandlung von COVID-19 auf theoretisch-mechanistischer Basis sehr gut begründet und vielversprechend ist (vgl. CONFORTI et al., BONZANO et al., FAROUK und SALMAN, SARGIACOMO et al., MALEK et al. mit dem Hinweis auf Doxycyclin als Kombinationspartner für andere antivirale Mittel wie Hydroxychloroquin oder Remdesivir), liegen bisher kaum Studienergebnisse vor. BONZANO et al. berichteten von sechs COVID-Patienten, bei denen nach Gabe von 200 mg Doxycyclin pro Tag die respiratorischen Symptome und die Geruchsstörung sehr schnell (nach durchschnittlich 2,5 Tagen) verschwanden. Dies ist bemerkenswert, weil gerade viral bedingte Anosmien eher langwierig, wenn auch selbstheilend sind. AHMAD et al. berichteten von erstaunlich guten Ergebnissen über die Kombination von Hydroxychloroquin und Doxycyclin bei infizierten Bewohnern einer Langzeitpflegeeinrichtung; allerdings fehlt eine direkte Kontrollgruppe.

Doxycyclin ist zwar verschreibungspflichtig und damit nicht ohne weiteres zugänglich; dennoch gehört es zu den vergleichsweise niedrigschwelligen Präparaten wegen seiner guten Verträglichkeit z.B. im Vergleich mit Azithromycin.

Curcumin

Auch **Curcumin** hemmt die Freisetzung von Cytokinen und Chemokinen wie z.B. IL-1beta, IL-6, IL-10, TNF-alpha u.a. und dämpft damit Zytokinstürme (ROY et al., ZAHEDIPOUR et al.). ROY et al. schlugen die Kombination mit Zink sowohl zur Prophylaxe wie zur Therapie vor, allerdings ohne konkrete Dosisempfehlungen zu geben. SHETTY et al. empfahlen die Kombination mit Piperin, um die Resorption zu verbessern, da die Bioverfügbarkeit von Curcumin kritisch ist. ROCCA und DE ASSIS berichteten eine negative Korrelation zwischen (hohem) Curcumin-Konsum und COVID-Mortalität auf Länderebene.

Baricitinib ?

Nach bisherigen Erfahrungen aus kleineren Studien scheint **Baricitinib** – ein JAK1/JAK2-Hemmer, der zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird – ein geradezu ideales Präparat zu sein, um Cytokinstürme zu verhindern oder zu dämpfen. Wie BRONTE et al. betonen, ist es auch für Outpatienten geeignet. BRONTE et al. beobachteten eine rasche Minderung der Serumlevel von IL-6, IL-1beta und TNF alpha, eine schnelle Erholung der T und B Zell-Zahlen und eine verstärkte Antikörperbildung gegen SARS-CoV-2 unter Baricitinib. Auch der Sauerstoffbedarf der Patienten nahm schnell ab. Die adjustierte Odds Ratio für Mortalität lag bei 0,03 ($p = 0,02$). Die guten Ergebnisse bei moderaten und schwer erkrankten Patienten werden von anderen Autoren bestätigt (TITANJI et al.; CANTINI et al.; STEBBING et al.), bemerkenswert ist auch der Einzelfallbericht von CAPUTO et al.

CANTINI et al. behandelten 113 moderat erkrankte Patienten mit Baricitinib (und Lopinavir/Ritonavir) und 78 ebenso erkrankte Patienten mit HCQ und Lopinavir/Ritonavir. Nach 14 Tagen betrug die Mortalität 0 % vs. 6,4 % (0/113 zu 5/78), die ICU-Aufnahme 0,88 % zu 17,9 % (1/113 zu 14/78) und die Entlassungsrate 77,8 % zu 12,8 %. Sie begannen mit Baricitinib innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn und sehen ihre Erfolge unter anderem mit diesem frühen Einsatz begründet.

Als verschreibungspflichtiges Medikament ohne Zulassung für COVID-19 dürfte Baricitinib als off-label-use für Outpatienten (als Risikopatienten) zwar geeignet, aber rein rechtlich gesehen völlig unerreichbar sein. Es bietet aber eine Benchmark für die oben beschriebenen leichter zugänglichen Methoden (mit niedrigeren rechtlichen Schwellen), was die Verhinderung oder Abschwächung des Cytokin-Sturm-Syndroms und der sich daraus ergebenden Folgen betrifft, an der alle anderen Methoden gemessen werden sollten. Problematisch sind auch bestimmte Kontraindikationen, die im Zusammenhang mit einer COVID-Erkrankung auftreten können (wie schwere Lymphozytopenie oder Transaminasenerhöhung um mehr als das 5-Fache des Normwertes) und deren Ausschluss Blutuntersuchungen erfordern würde (ZHANG X et al.).

Fazit und Ausblick

Einige der hier vorgestellten Maßnahmen sind kostengünstig, gut verträglich und vor allem allgemein zugänglich und könnten auch dann einen Nutzen bringen, wenn es sich um eine andere (non-COVID-)respiratorische Infektion handelt. Anders als mit kritischen und nebenwirkungsreichen Präparaten wie Hydroxychloroquin oder Lopinavir/Ritonavir kann man damit eigentlich „nichts falsch machen“: selbst wenn es nur wenig nutzen sollte, richtet man wenigstens keine Schaden an. Es ist lediglich zu beachten, dass im Nasenbereich hohe Konzentrationen von PVP-Jod vermieden werden (ab 2,5 %), diese Grenze liegt aber etwa um den Faktor 5 über der empfohlenen Konzentrationen für die Anwendung an der Nasenschleimhaut.

Daher werden diese Maßnahmen hier als „unspezifisch“ beschrieben. Im COVID-Fall bieten sie zumindest die theoretische Chance auf einen milderen Verlauf und eine Verringerung der Infektiosität gegenüber Kontaktpersonen. Zu beachten ist allerdings, dass im Falle eines COVID-Tests falschnegative Ergebnisse möglich sind, wenn durch zeitnahe Ausführung einer der lokal wirksamen Maßnahmen die Viruslast vorübergehend gesenkt wurde. Das ist bei der Bewertung der Testergebnisse zu berücksichtigen.

PVP-Jod ist im praktischen Alltag aber mit Nachteilen verbunden erstens wegen des Verschmutzungspotenzials für Kleidung und Wäsche vor allem beim Umgang mit Nasenspülungen/Nasenduschen. Außerdem hat es den Nachteil der kurzen Wirksamkeit ohne Depoteffekt, der zu der Formulierung von gelförmigen Zubereitungen mit längerer Verweildauer in der Nase und auf dem Auge führte, die aber noch nicht marktgängig sind. Optimal wäre, wenn beide Nachteile überwunden werden könnten, indem PVP-Jod durch ein Präparat ersetzt würde, das diese Nachteile nicht hat. Ein vielversprechender Kandidat dafür ist Iota-Carrageen. Iota-Carrageen bzw. Carregelose befindet sich zurzeit in präklinischen Studien zur Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2.

NAIDOO et al. untersuchten die potentiellen Bindungsenergien von Carrageen und fanden, dass sich Carrageen als Hemmer der Mpro-Protease von SARS-CoV-2 eignen könnte. Allerdings präferierten sie unter den von ihnen untersuchten 23 Stoffen aus Cyanobakterien und Algen letztendlich aber das cyanobakterielle Deoxycylindrospermopsin als den vielversprechendsten Kandidaten.

Iota-Carrageen wäre eine „saubere“ und möglicherweise sogar kostengünstigere Alternative, wenn es SARS-CoV-2 vergleichbar effektiv hemmt wie PVP-Jod. Wegen seiner guten Haftung auf den Epithelien und der Bildung eines feinen gelartigen Schutzfilmes hat es natürlicherweise bereits einen Depoteffekt und würde sich dann auch zur Periexpositionsprophylaxe bei möglichen Expositionseignissen eignen (d.h. Anwendung vor der Exposition zur Anlegung des „Schutzfilmes“ auf den Epithelien und erneut nach der Exposition zur Inaktivierung möglicher Viren „oberhalb“ des Schutzfilmes). Das Problem der zeitlich eng begrenzten Wirksamkeit von PVP-Jod in wässriger Lösung wäre damit überwunden.

Carrageen bildet eine mechanische Infektionsbarriere auf Epithelien (im Sinne einer physikalischen Barriere) und behindert als Polyanion die Virus-Zell-Interaktion (KENNY et al., RODRIGUEZ et al.). Insofern ist seine antivirale Wirksamkeit *in vivo* nicht zwingend von der Hemmung der viralen Proteasen im Sinne der Studie von NAIDOO et al. abhängig.

BUCK et al. zeigten bereits 2006 eine sehr gute Wirksamkeit von Carrageen, besonders iota-Carrageen, gegen verschiedene Viren, darunter schleimhautrelevante HPV-Typen wie HPV16/18, die sonst sehr schwierig zu inaktivieren sind (z.B. durch normale Antiseptica wie hochprozentigen Alkohol oder Aldehyde nicht inaktiviert werden können). Normalerweise braucht man starke Oxidationsmittel, um HPV zu inaktivieren (wie auch PVP-Jod, aber wohl in relativ höheren Konzentrationen als im Routineeinsatz für orale Antisepsis). Inzwischen wird Carrageen verschiedentlich gegen HPV eingesetzt, z.B. in Gleitmitteln.

KÖNIGHOFER et al. berichteten im Jahr 2014 in einer placebokontrollierten Vergleichsstudie von einer sehr guten Wirksamkeit von carrageen-haltigem Nasenspray gegen Erkältungskrankheiten, wobei die Wirksamkeit gegen Coronavirus-bedingte Erkältungen besonders hoch war: 3 Tage kürzere Erkrankungsdauer, dreimal seltener Rezidive, schnellere Virusclearance. Manche Unterschiede erreichten Hochsignifikanz. Effekte gegenüber Rhinoviren und Influenza A waren zwar auch darstellbar, aber schwächer als gegenüber humanen Coronaviren.

Sollte sich dieselbe Wirksamkeit von iota-Carrageen gegenüber SARS-CoV-2 herausstellen wie gegenüber den anderen Coronaviren, wäre dies eine Option zur lokalen Prä- und Postexpositionsprophylaxe sowie frühen Therapie im Sinne des Konzeptes von LIANG et al. und MADAS et al., einen Abstieg der Infektion in tiefer liegende Teile des Respirationstraktes zu verhindern, also eine Expansion der Infektion in Richtung Lunge zu unterbinden.

Carrageen könnte aufgrund seiner guten Schleimhautadhärenz und des damit verbundenen Depoteffektes sowie der gelartigen Schutzschichtbildung dem kürzer wirksamen PVP-Jod dann überlegen sein. Ein Einsatz wäre als Nasenspray und Nasenspülung, Rachenspray und Gurgellösung denkbar (auch als Nasendusche). Auch an Inhalationsmöglichkeiten wird bereits geforscht.

Zunächst müsste die Wirksamkeit von iota-Carrageen bzw. Carragelose gegen SARS-CoV-2 *in vitro* untersucht werden; parallel dazu könnte man aber die Auswirkungen der Nasensprays und -spülungen auf den Verlauf der nasopharyngealen Viruslast mittels quantitativer PCR auch schon direkt an COVID-Infizierten untersuchen.

Am 16.7. gab die österreichische Firma Marinomed Biotech AG auf ihrer Internetseite bekannt, dass ihr Produkt Carregelose „eine deutliche dosisabhängige Reduktion der Infektion von Zellen durch das SARS-CoV-2-Virus bewirkt“. Die zugehörige Studie wurde am 29.7. auf BioRxiv publiziert (MOROKUTTI-KURZ M et al.). Die Untersuchungen fanden mit einem SARS-CoV-2-Pseudovirus statt. Schon in sehr niedrigen Dosierungen (1 Mikrogramm pro ml) beginnt die hemmende Wirkung von iota-Carrageen und steigt mit zunehmender Konzentration an, erreicht allerdings zwischen 80 % und 90 % ein Plateau, das dann nicht weiter gesteigert werden kann. Die marktgängigen Präparate (wie Algovir Effect) sind ausreichend hoch dosiert, um dieses Plateau zu erreichen. Kappa- und Lambda-Carrageen erwiesen sich in höheren Konzentrationen ebenfalls virushemmend; allerdings ergab die nähere Untersuchung dieser Carrageene, dass sie einen gewissen Anteil von iota-Carrageen

enthalten, und die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist damit vereinbar, dass der antivirale Effekt ausschließlich auf den Iota-Carrageen-Gehalt zurückzuführen ist.

Eine weitere Studie (VEGA et al.) bestätigte später die Wirksamkeit von Iota-Carrageen *in vitro* (Vero-Zellen); hier fand sich sogar eine Reduktion um mindestens 4,25 Log-Stufen bei Konzentrationen von 0,6 mg/ml. Die Grenze für eine starke Reduktion (mindestens 2,5 Log-Stufen) lag zwischen 0,6 und 6 Mikrogramm pro ml. Daneben erwies sich Xylitol (50 mg/ml) als hoch wirksam (Reduktion um mindestens 4,25 Log-Stufen auch in Abwesenheit von Carrageen), so dass sich die synergistische Kombination von Iota-Carrageen und Xylitol in Nasensprays anbietet.

Die gute Verträglichkeit von Iota- und Kappa-Carrageen für das Nasenepithel (als Spüllösung mit physiologischem Salzgehalt) wurde bereits *in vitro* gezeigt; Carrageen beeinträchtigte nicht die physiologische Barrierefunktion des Epithels, und Kappa-Carrageen reduzierte zusätzlich sogar die Sekretion von Interleukin-6 (RAMEZANPOUR et al. 2017). Es gibt bereits Carrageen-haltige Nasensprays, die sowohl Iota- wie Kappa-Carrageen enthalten, was insoweit eine sinnvolle Kombination darstellt (z.B. 1,2 mg/ml Iota-Carrageen, 0,4 mg/ml Kappa-Carrageen).

In Argentinien wurde am 11.6. eine kleine observationale Kohortenstudie (70 Teilnehmer) zur lokalen Anwendung von Iota-Carrageen in der Nase (Nasitral) und Ivermectin (als Ivercass 0,6 %) im Mund zwecks Prävention registriert (5 x täglich; IVERCAR; NCT04425850).

Nachteilig ist, dass Carrageen bisher nicht als Rachenspüllösung erhältlich ist; aber man kann sich das Nasenspray auch in den Rachen sprühen. Damit wäre eine gewisse Äquivalenz zur Anwendung von PVP-Jod gegeben, wo ebenfalls die Anwendung als Nasentropfen/Nasenspray und die Rachenspülung (oder Rachenspray) miteinander kombinierbar sind.

Die gute, aber nicht 100%-ige Wirksamkeit von Iota-Carrageen in den als Nasenspray erhältlichen Dosen in Verbindung mit der guten Schleimhautadhärenz und damit verbundenen Depotwirkung geben Anlass für folgende Hypothese: ein Einsatz im Sinne der Peri-Expositionsprophylaxe, wobei vor dem potenziellen Ereignis Iota-Carrageen in die Nase und in den Rachen gesprüht wird, um einen Schutzfilm auszubilden, unter dem dann die potenzielle Exposition stattfindet. Nach dem Expositionsereignis würde dann PVP-Jod im Nasen- und Rachenbereich angewandt, um Virus zu inaktivieren, das die Exposition gegenüber Carrageen (angesichts der nur 80 – 90 %-igen Virus-Reduktion unter Carrageen) überlebt hat., gemäß dem Motto, die Infektionsdosis und die lokale Viruslast im Respirationstrakt so niedrig wie möglich zu halten.

Selbstverständlich ersetzt ein solches Konzept der Chemoprophylaxe (Carrageen zur PEP, PVP-Jod als PEP) nicht die pharmakologischen Methoden wie z.B. Masken und Abstand. Es kann nur zusätzliche Ergänzung verstanden werden, um Restrisiken, die nach nicht-pharmakologischen Maßnahmen noch bestehen, weiter zu reduzieren. Die hohen Quoten seropositiver Befunde bei Medizinalberufen in stark von COVID-19 betroffenen Ländern verdeutlichen die Grenzen der Schutzkleidung.

Eine weitere vielversprechende Option stellt die Anwendung **hypertonischer Salzlösungen** als Nasen- und Rachenspülung (RAMALINGAM et al., CASALE et al.). RAMALINGAM et al. zeigten in einem RCT mit insgesamt 66 Personen mit (unter anderem) durch alpha- oder beta-Coronaviren verursachten Infektionen des oberen Respirationstrakts moderate Vorteile im Sinne einer um 1,9 Tage verkürzten Krankheitsdauer ($p = 0,01$), um 36% verringertem Bedarf an OTC-Medikamenten ($p = 0,004$), um 35 % verringerter Übertragung an Haushaltskontakte ($p = 0,006$) und Reduzierung der Virusausschüttung um mindestens 0,5 log-Stufen ($p = 0,004$). Völlig offen ist aber, ob diese – in der Gesamtschau relativ bescheidenen, aber immerhin signifikanten - Ergebnisse auch auf SARS-CoV-2 übertragbar sind (RAMALINGAM et al.).

Als Wirkmechanismus hypertonischer Salzlösung wird das Chlorit-Ion angenommen, das durch die Schleimhautzellen in hypochlorige Säure (HOCl) eingebaut wird, die oxidierend und antiviral wirkt (SINGH S et al.).

MACHADO et al. konnten allerdings zeigen, dass NaCl die Zellmembran von Vero-Zellen depolarisiert. Das Membranpotenzial spielt für den Eintritt der Viren eine entscheidende Rolle, und hohe extrazelluläre NaCl-Konzentrationen behindern mindestens einen, wahrscheinlich aber mehrere Schritte im Lebenszyklus des Virus. 1,2 % NaCl hemmte SARS-CoV-2 in Vero-Zellen zu 90 %, Konzentrationen ab 1.5 % zu 100 %. MACHADO et al. empfehlen die therapeutische Anwendung mit Konzentrationen von mindestens 1,5 % als Inhalation.

Auch wenn der theoretische Hintergrund und die Wirkungsmechanismen der Inhalation hypertonischer Salzlösungen vielversprechend sind, bleiben letztendlich klinische Studien abzuwarten, welchen Nutzen sie wirklich erbringen.

Naheliegender wäre auf den ersten Blick auch die Nutzung als Nasenspülung (Nasendusche). Hier ist aber zu bedenken, dass solche Spülungen Immunglobuline (IgA, IgG), Lysozym, alpha- und beta-Defensine von der Schleimhautoberfläche wegspülen, außerdem kann die häufigere Anwendung hypertoner (ebenso wie hypotoner) Spüllösungen die Funktion der Flimmerhärchen schädigen (z.B. Reduktion der Schlagfrequenz). Der Einsatz von hypertonen Salzlösungen im Nasenbereich insbesondere in Form von Nasenduschen ist daher erst einmal zurückhaltend zu bewerten, bis klinische Erfahrungen im unmittelbaren Kontext mit COVID-19 vorliegen. Der langfristige Einsatz solcher Nasenduschen (z.B. zur dauerhaften PREP) wird ohnehin nicht empfohlen. Vgl.:

<https://www.lungenaerzte-im-netz.de/news-archiv/meldung/article/nasenspuelung-nicht-dauerhaft-sondern-nur-bei-akuten-infekten-anwenden>

Als Alternative zu PVP-Jod erwähnen HERRERA et al. auch **Cetylpyridinium-Chlorid (CPC)** als Mundspül- und Gurgellösung. In einer inhalierbaren Formulierung (Rachenspray) erwies sich CPC in einem RCT als wirksam gegenüber üblichen Infektionen des oberen Respirationstrakts, wie sie üblicherweise von Influenza-Virus, RSV, Metapneumovirus, Rhinovirus, humanes Coronavirus und Adenovirus ausgelöst werden (weniger Infektionen, kürzere Krankheitsdauer, mildere Infektionsverläufe – die Studie war aber underpowered,

um Signifikanz zu erreichen) (HALO™, 3 x täglich in dem Rachen gesprüht; 75 Tage lang) (MUKHERJEE et al.)

In vitro erwies sich CPC als wirksam gegenüber MERS. Studien in Bezug auf COVID-19 liegen aber nicht vor. HALO oral antiseptic spray wurde in 2020 vom Markt genommen, bis seine Wirksamkeit gegen COVID-19 geklärt ist, um zu verhindern, dass sich Personen dadurch fälschlicherweise geschützt fühlen.

Grundsätzlich stellen quarternäre Ammoniumverbindungen unter mechanistischen Gesichtspunkten (z.B. Zerstörung des Viruscapsids) vielversprechende Kandidaten gegen COVID-19 dar (BAKER et al.); ohne direkten Nachweis ihrer Wirksamkeit gegen COVID-19 können sie aber noch nicht empfohlen werden. Die Virushüllen von SARS-CoV-1 und – 2 erwiesen sich als ungewöhnlich stabil (SCHELLER et al.), daher können gute Erfahrungen mit CPC in Bezug auf andere Viren, einschließlich respiratorischer Viren, nicht zwangsläufig auf COVID-19 übertragen werden.

Auch der Umstand, dass noch nicht einmal „günstige“ *in-vitro*-Daten für CPC vorliegen, mahnt zur Vorsicht (vgl. dazu auch Internetseite von G.U.M Deutschland, 5.6.2020: „Coronavirus und CPC – Fakten und Fiktion“). Da CPC auf die Virushülle wirkt (sofern sich diese nicht als CPC-resistent erweist), ist der Wirkmechanismus aber völlig anders als bei Carrageen, so dass CPC und Carrageen voneinander völlig unabhängige, bisher ungeklärte Chancen bieten. CPC war nicht Gegenstand der Vergleichsstudie von Mundspüllösungen durch MEISTER et al..

Interferon-Nasenspray (Interferon alpha 2b) wäre ein weiterer möglicher Kandidat für Chemoprophylaxe und frühe Therapie, ist aber in der EU nicht erhältlich. In Russland ist es weit verbreitet zur Prophylaxe und Behandlung von Erkältungen und grippeähnlichen Erkrankungen. In einem RCT zeigte Interferon-Spray eine gute Wirksamkeit gegen klassische humane Coronaviren, mit denen die Teilnehmer gezielt inokuliert wurden. 41 % der Teilnehmer unter Interferon-Nasenspray und 73 % der ebenso inokulierten Kontrollgruppe entwickelten Symptome; der durchschnittliche Symptom-Score war in der Interferon-Gruppe signifikant niedriger (9,2 vs. 23,4; $p = 0,003$) (TURNER et al. 1986). Aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus von Interferon-Nasenspray eignet sich dieser auch zur Kombination mit anderen Präparaten, um additive Effekte zu erreichen (YANG et al.). Wie aber bereits erwähnt, steht diese Option in Deutschland nicht zur Verfügung, und die o.g. Studie bezieht sich nicht auf SARS-CoV-2.

Wie groß die Rolle von lokalem Interferon in der Virusabwehr ist, zeigen auch die enttäuschenden Erfahrungen mit Hydroxychloroquin in PEP und früher Therapie: HCQ hemmt die Interferon-Bildung, und dieser nachteilige Effekt scheint die unstrittige antivirale Wirksamkeit von HCQ zu kompensieren. So könnte sich erklären, wieso HCQ nur dann einen gewissen protektiven Effekt entfaltet, wenn es sehr früh nach Exposition (idealerweise am ersten Tag) eingenommen wird, und einige Tage später eher kontraproduktiv wird, weil bei schon stärker etablierter Infektion die interferon-unterdrückende Wirkung offenbar stärker ins Gewicht fällt als seine direkte antivirale Wirksamkeit.

Ein weiterer Kandidat für einen frühen und auch häuslichen therapeutischen Einsatz ist zum Beispiel **Melatonin** (vgl. REITER et al. mit konkreten Dosisempfehlungen). Allerdings liegen hierzu noch keine klinischen Studien bei COVID-19-Infizierten vor, und es ist nicht ersichtlich, wie die zum Teil sehr hohen therapeutischen Dosisempfehlungen (100 mg am Tag bei milden Fällen, 400 mg am Tag bei Patienten mit respiratorischen Problemen oder Sauerstoff-Bedarf) begründet sind. Prophylaktisch wurden von REITER et al. 3 – 10 mg pro Tag für Personen mit Vorerkrankungen und Ältere empfohlen, für die Chemoprophylaxe in HCWs sogar 40 mg/Tag (0.5 – 1 Stunde vor dem Schlafengehen). Das ist das 20-Fache der Dosis im MECOVID-Trial für Hochrisikokontakte (GARCIA et al.). EL-MISSIRY et al. führen zahlreiche Indizien an, dass Melatonin auch gegen Zytokinstürme wirken dürfte. Sie betrachten Dosen zwischen 3 und 10 mg/Tag als sicher.

Gerade diese Unsicherheit über potenziell effektive Dosierungen erschwert eine Beurteilung der Rolle von Melatonin in der frühen Therapie und verweist mehr denn je auf die dringende Notwendigkeit, diese Frage in kontrollierten Studien zu untersuchen, auch wenn der theoretische, biologische und immunologische Hintergrund, weshalb Melatonin in der Prävention und Therapie von COVID-19 hilfreich sein dürfte, sehr plausibel ist (für Details s. REITER et al.).

Neben den bereits oben erwähnten Präparaten und Stoffen, die eine gewisse Chance bieten, Hyperinflammation und das Zytokinsturm-Syndrom zu unterdrücken, gibt es einige weitere vielversprechende pharmakologische Kandidaten, die auch für Outpatienten geeignet wären. Vielleicht reicht keiner von ihnen als alleiniges Medikament aus, aber Kombinationen aus zwei oder mehr Präparaten könnten auch synergistisch wirken:

- Remdesivir zur Inhalation
- Ivermectin
- Famotidin

Inhalierbares Remdesivir wird erst ab August 2020 in einer Phase-I-Studie klinisch getestet, daher ist es auch im Erfolgsfall nicht so schnell auf dem Markt zu erwarten. Ivermectin und Famotidin sind dagegen verfügbar, lange bekannt und weisen – zumindest bei kurzzeitiger Anwendung – ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Alle drei Präparate wären daher für Outpatienten grundsätzlich geeignet.

JANOWITZ et al. berichteten von einer kleinen Fallserie von 10 Outpatienten, die recht hohe Dosen von **Famotidin** einnahmen (bis zu 3 x 80 mg/Tag); die COVID-Symptome verbesserten sich bei allen Beteiligten innerhalb von 24 bis 48 Stunden; niemand verschlechterte sich. Allerdings gab es keine Kontrollgruppe. FREEDBERG et al. fanden in einer retrospektiven Kohortenstudie sehr günstige Effekte von Famotidin bei *frühzeitiger* Gabe nach Krankenhausaufnahme. Viele Patienten erhielten aber auch zusätzlich Hydroxychloroquin, und die Kombination von HCQ mit Famotidin scheint in dieser Studie effektiver zu sein als Famotidin allein.

Auch wenn Famotidin vielversprechend ist, sind noch viel mehr klinische Daten zu Famotidin erforderlich, auch über seine mögliche Rolle als Kombinationspartner, und darum wurde Famotidin hier nicht in die Empfehlungen für eine frühe häusliche Therapie aufgenommen.

Für **Ivermectin** liegen bereits erfolgversprechende klinische Daten vor, allerdings bisher nur von hospitalisierten Patienten (RAJTER et al.; GORIAL et al.; abgesehen von der PATEL-Studie, die auf den umstrittenen Surgisphere-Daten beruht). (PATEL AN et al., Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness). Es ist aber eine Studie mit Outpatienten geplant, die das Präparat innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn nehmen (CHACCOUR et al.).

Bromhexin galt auch als erfolgversprechender Kandidat; klinische Daten liegen aber noch nicht vor. HÖRNICH et al. zeigten dann allerdings an Zellkulturen, dass Bromhexin – obwohl TMPRSS2-Hemmer – einen paradoxen Effekt entfaltet (im Gegensatz zu Camostat), indem es die Zellfusion zwischen infizierten und nicht infizierten Zellen fördert und damit zur Ausbreitung der Infektion beitragen könnte. HÖRNICH et al. empfehlen daher bis auf weiteres Vorsicht hinsichtlich eines therapeutischen oder prophylaktischen Einsatzes von Bromhexin. **Ambroxol** erscheint daher bis auf weiteres als eine möglicherweise bessere Alternative. Auch zu Ambroxol, ein weiterer TMPRSS2-Hemmer, fehlen aber noch klinische Erfahrungen.

Gerade für Risikopatienten unter Outpatienten bzw. frisch diagnostizierte Patienten ist es sehr wichtig, selbst etwas gegen die sich anbahnende Krankheit tun und ihren Verlauf günstig beeinflussen zu können. Risikopatienten wissen oder ahnen, dass es für sie sehr gefährlich wird oder werden kann. Es gibt inzwischen auch erste Vermutungen, dass dieses Wissen prognose-verslechternd wirken könnte über die psycho-neuro-immunologische Achse, indem Stress und Angst zu vermehrten Cortisol-Ausschüttungen und damit zur Immunsuppression führen (vgl. z.B. HU L et al.). In dieser Studie erwiesen sich Schlaftabletten in niedriger Dosierung (1 mg Zopiclon/Tag) als die „erfolgreichste“ Therapie bei hospitalisierten Patienten jeden Schweregrades, aber der Effekt war umso stärker, je schwerer die Patienten erkrankt waren.

Außerdem können auch Nicht-Diabetiker Stress-Hyperglykämien entwickeln, die über die Glykosylierung von ACE2-Rezeptoren in der Lunge die Infektionsanfälligkeit erhöhen (erleichtert den Viruseintritt in die Zellen), außerdem fördert Hyperglykämie die Ausschüttung von Interleukin-2, einen Urheber der Zytokinstürme (CERIELLO A).

Zahlreiche serologische Studien an hoch exponiertem Medizinalpersonal aus Hochprävalenzländern (wie Italien, Spanien, USA) finden in jüngerer Zeit überraschend hohe Seroprävalenzen bei Medizinalpersonal, das sich im Fall positiver Sero-Testung oft rückblickend an COVID-kompatible Symptome erinnern kann, die sie aber nicht von einem normalen Leben und Weiterarbeit abhielten und nicht zu einem PCR-Test veranlasst hatten.

Dies wirft die Frage auf, ob der alternative Weg (COVID-Testung, positives Testergebnis, Quarantäne, Meldeformalitäten von Kontaktpersonen, Isolation, Probleme bei der Beschaffung von Nahrungsmitteln und Medikamenten, Angst, Stress, Depression, Schlafstörungen, psychische Folgen) womöglich über o.g. psycho-neuro-immunologische

Mechanismen und weitere damit verbundene Dysregulationen prognoseverschlechternd wirkt? Nur aufwändig gematchte Kontrollstudien zwischen ungetesteten und früh im Krankheitsverlauf positiv getesteten Probanden mit gleicher Symptomschwere bei Krankheitsbeginn und nachträglich (serologisch bestätigter) COVID-19-Infektion könnten diese Fragen klären.

Solange sich eine COVID-Infektion nicht durch Impfung oder eine hochwirksame PREP – zumindest für Risikopersonen – zuverlässig vermeiden lässt, muss das Ziel darin bestehen, die Infektion zu einer im frühen Verlauf noch gut – und zwar mit *absehbar* gutem (kalkulierbaren) Ergebnis – handhabbaren Krankheit zu verwandeln, die man als Patient in einem standardisierten (d.h. absehbaren, kalkulierbaren) Prozess durchläuft, ohne Progression in ein schweres Stadium, Intensivstation oder invasive Beatmung befürchten zu müssen. Wenn dies gelingt, ist bereits sehr viel erreicht, und es besteht dann genügend Zeit, einen Impfstoff zu entwickeln, der wirklich gut erprobt, hoch wirksam und sicher ist.

Nachdem eingangs die engen Grenzen und die faktische Impraktikabilität der frühen antiviralen Therapie auch aus (arzneimittel-)regulatorischen Gründen für frisch diagnostizierte oder seit kurzer Zeit symptomatische Outpatienten dargelegt wurde, sollte lokalen Maßnahmen in der Frühbehandlung, aber auch in der Prävention (Periexpositions-Prophylaxe, PEP) mehr Beachtung geschenkt werden.

Die extreme Fokussierung der klinischen Forschung auf hospitalisierte Patienten ist zwar angesichts der sehr schlechten Prognose von Patienten auf Intensivstationen und unter invasiver Beatmung dringend erforderlich (die Mortalität unter mechanischer Atmung wurde in einem systematischen Review von ALMESHARI et al. mit 50 – 100 % angegeben), vernachlässigt aber gleichzeitig die dringend erforderliche pharmakologische Primär- und Sekundärprävention.

In der Auswertung von 10021 hospitalisierten Patienten in 920 Krankenhäusern in Deutschland verstarben 22 % aller ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten: 16 % derjenigen, die keine Beatmung benötigten, 45 % derjenigen, die nicht-mechanische Beatmung erhielten, und 53 % derjenigen, die mechanische Beatmung erhielten. Erfasst wurde dabei nur die in-hospital-Mortalität, nicht einmal mögliche Todesfälle nach Entlassung (KARAGIANNIDIS et al.).

Was die Pharmakotherapie angeht, wozu im weiteren Sinne auch die hier beschriebenen Maßnahmen zählen, erleben wir bisher ein bemerkenswertes Versagen der Primär- und Sekundärprävention bei alleiniger Fokussierung auf Schadensbekämpfung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien sowie High-Tech im Stadium der akuten Lebensgefahr. Die (auch politische) Fokussierung auf die Anzahl der freien oder verfügbaren Beatmungsplätze übersieht die extrem schlechte Prognose in dem dafür infrage kommenden Krankheitsstadium, einschließlich der enttäuschenden Erfahrungen mit den als Top-Favoriten gehandelten modernsten Therapieoptionen wie Remdesivir und Tocilizumab bei bereits mechanisch beatmeten Patienten. Die Corona-Krise ist nicht mit der Zurverfügungstellung von Beatmungsplätzen zu lösen, sondern es muss alles getan werden (im Sinne eines maximalen Aufwandes), dass es gar nicht erst zur Beatmungspflicht kommt.

Die Bereitstellung eines maximal möglichen Aufwandes erst im Beatmungs-Stadium kommt zu spät.

Und wenn es zurzeit um Chemoprävention geht, steht oft die Arbeitsfähigkeit von Medizinalpersonal und die Vermeidung von Absentismus durch respiratorische Infektionen aller Art im Vordergrund (vgl. <http://freepdfhosting.com/bedd8b1c79.pdf>, dort weitere Literatur), nicht der „private“ häusliche Patient, der plötzlich damit konfrontiert wird, Kontaktperson zu sein (Indikation für PEP), als PCR-positiv diagnostiziert worden zu sein, oder COVID-verdächtige Symptome zu entwickeln.

Die hier beschriebenen unspezifischen Maßnahmen (Nr. 1 bis 7) wenden sich im Gegensatz zu riskanten und nebenwirkungsreichen Medikamenten nicht nur an Risikopersonen mit hohem Risiko für einen schweren oder kritischen Verlauf. Auch Personen mit geringem Risiko für einen schweren Verlauf können hiervon profitieren, indem die Krankheit dadurch leichter (im Sinne von *weniger unangenehm*) verlaufen könnte und sie weniger ansteckend sind z.B. gegenüber unvermeidlichen Kontaktpersonen, die womöglich selbst einem höheren Risiko unterliegen. Die komplexe Abwägung, einem Risikopatienten als Outpatienten entweder ein risiko- oder nebenwirkungsreiches Medikament zu geben, oder ihn dem spontanen Verlauf der Krankheit ohne jedwede Intervention mit dem Risiko einer späteren und dann womöglich schwer behandelbaren Progression zu überlassen, entfällt bei diesen einfachen unspezifischen Maßnahmen ebenfalls. Die Anwendungsschwellen sind daher niedrig, die Stoffe der Maßnahmen Nr. 1 bis 7 sind rezeptfrei zugänglich.

Dennoch beruhen die Hoffnungen auf dem Erfolg dieser einfachen Maßnahmen bisher auf theoretischen Konzepten, *in-vitro*-Daten oder sehr kleinen Studien. Eine Quantifizierung des Nutzens der Maßnahmen, weder im Einzelnen noch in der Kombination, ist bisher nicht einmal ansatzweise möglich. Eine zusätzliche Fokussierung der klinischen Forschung auf lokal-präventive Maßnahme (ohne andere Bereiche zu vernachlässigen) ist dringend erforderlich. Da dieser Bereich aber für die Pharmaindustrie weitgehend unlukrativ ist, muss dieses ein Thema für die öffentlich finanzierte Forschung werden. Im Erfolgsfall könnten solche einfachen häuslichen Maßnahmen der PEP und frühen Therapie zur Senkung des R-Wertes beitragen und damit politisch und auch ökonomisch interessant sein, da an den R-Wert ökonomische Entscheidungen von großer Tragweite geknüpft werden. Die hier beschriebenen Maßnahmen sind daher, sofern sie *tatsächlich* erfolgreich sind, auch von politischer Relevanz.

Aktuell bleibt zu hoffen, (1) dass sich die Studienlage zu unspezifischen lokalen und systemischen Präventions- und Frühbehandlungskonzepten verbessert, und (2) hoffentlich weitere Konzepte oder Substanzen hinzutreten oder verfügbar werden, um auch frühen Outpatienten (und insbesondere solche unter erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf) schwellenarme Therapieoptionen zu bieten und damit auch der COVID-Krankheit einen Teil ihres Schreckens zu nehmen.

Schlussbemerkung

Üblicherweise wird kommuniziert, dass es für häusliche Patienten, also Outpatienten in häuslicher Isolation, keine wirksame Behandlung gegen COVID-19 gäbe, abgesehen von fiebersenkenden Maßnahmen wie Paracetamol. Es wird auch oft der Eindruck erweckt, dass Outpatienten keiner medikamentösen Behandlung bedürften. Das ist wohl zutreffend für die überwiegende Mehrheit der jungen und mittelalten Patienten ohne relevante Komorbidität. Bei älteren oder komorbiden Patienten muss dagegen schon so frühzeitig wie möglich (d.h. nach Diagnose und/oder Symptombeginn) etwas unternommen werden, um die Entwicklung späterer Hyperinflammation/Zytokinstürme zu verhindern oder wenigstens ihr Ausmaß zu dämpfen, da dies für die Prognose und das Progressionsrisiko (Hospitalisierung, ICU, Intubation) entscheidend ist.

Es gibt inzwischen eine größere Anzahl von pharmakologischen Kandidaten, die in Hinblick auf diese Zielsetzung bei frühzeitigem Einsatz erfolgversprechend und auch für häusliche Patienten grundsätzlich geeignet sind – teils verschreibungspflichtig, teils OTC, teils auch als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Sofern es sich um Arzneimittel handelt, sind sie FDA- und EU-zugelassen (auch wenn der Einsatz in Sachen COVID evtl. off label wäre), oral einnehmbar, mit meist langzeitiger Anwendungserfahrung und einem Sicherheitsprofil (jedenfalls in der Kurzzeitanwendung), das die Sicherheit von Hydroxychloroquin oder Lopinavir/Ritonavir weit übertrifft, auch und gerade bei Älteren und Vorerkrankten (einschl. kardialen Vorerkrankungen).

Gemeinsam ist diesen Kandidaten, dass sie die gesetzten Ziele (Vermeidung von Progression, Hyperinflammation, Zytokinstürme) wahrscheinlich nicht alleine, sondern nur mit Kombinationspartnern erreichen können; daneben spielt selbstverständlich auch die antivirale Aktivität der Kandidaten eine wichtige Rolle. Schon bei der immer noch recht begrenzt erscheinenden Auswahl von Kandidaten ergibt sich damit eine in der Realität unüberschaubare Vielfalt von Kombinationsmöglichkeiten. Die effektivsten müssten dann daraus selektiert werden.

Während sich Synergismen in Bezug auf antivirale Wirksamkeit noch in gewissen Grenzen *in vitro* untersuchen lassen, ist dieses für Zielparame-ter, die in der komplexen Immunantwort begründet sind (wie Hyperinflammation, Zytokinstürme), nicht möglich, so dass Tiermodelle erforderlich werden, um in einem Selektions- und Evolutionsprozess immer bessere (effektivere) Kombinationen herauszuarbeiten. Dabei ist darauf zu achten, dass die Versuchstiere nicht nur die virologischen Parameter im Verlauf abdecken, sondern auch einen progressiveren Krankheitsverlauf älterer oder komorbider Patienten; das ist bei der Auswahl der Versuchstiere zu berücksichtigen, z.B. sind ältere Rhesusaffen hierzu vorzuziehen (vgl. YU et al). Leider bilden die bisher verfügbaren Tiermodelle eher die frühen und milden Krankheitsverläufe ab. Es ist bisher kein Tiermodell bekannt, das unter SARS-CoV-2 ein Zytokinsturm-Syndrom entwickelt und damit den schweren bis kritischen Krankheitsverlauf des Menschen nachzeichnet. Immerhin konnte aber gezeigt werden, dass Rhesusaffen unter COVID-Infektion auch verstärkt und abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf hyperinflammatorische Zytokine emittieren, so dass sie durchaus geeignet sind, um Präparate auszuprobieren, die die Bildung solcher Zytokine entweder von präventiv unterdrücken oder im Verlauf dämpfen.

Das Hauptproblem ist aber die translationale Forschung. In Abwesenheit eines standardisierten und routinemäßigen Hausbesuchssystems für Risikopatienten ist es praktisch unmöglich, klinische Studien an Outpatienten in häuslicher Isolation durchzuführen, **die den hohen Kriterien der evidenzbasierten Medizin, den Anforderungen von Journalen und Peer Reviewern entsprechen.** Probleme sind z.B. Randomisierung, Kontrollgruppe, Placebos, Überwachung der regelmäßigen Einnahme nach Protokoll, Verlaufskontrolle ohne persönliche Untersuchung durch Fachpersonal (stattdessen telefonisch/telemedizinische Befragung; Selbstmessung von z.B. Fieber oder Sauerstoffsättigung, Selbstbericht von Symptomen) und viele unkontrollierbare Confounder. Am Ende wird die Studie dann entweder gar nicht publiziert oder die Ergebnisse werden mangels Kontrollgruppe, unzureichender Randomisierung oder hohen Bias-Risikos nicht anerkannt.

In der Konsequenz bleibt es dann dabei, dass es für Outpatienten – und auch die Risikopatienten unter ihnen – keine Therapie außer Paracetamol gibt, und dass sie eben abwarten müssen, ob es „so schlimm wird“, dass sie ins Krankenhaus aufgenommen werden müssen. Letztendlich sind es die hohen Ansprüche der evidenzbasierten Medizin, der Journale, Ethikkommissionen und Peer Reviewer, die letztendlich dafür verantwortlich sind, dass Outpatienten – als Risikopatienten (*nur um die geht es hier*) – in häuslicher Isolation eine Unterversorgung erleiden, anstelle durch frühzeitige pharmakologische Interventionen Hospitalisierungs-, ICU- und Intubationsrisiko zu verringern.

LITERATUR

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

AHMAD I et al., Doxycycline and Hydroxychloroquine as Treatment for High-Risk COVID-19 Patients: Experience from Case Series of 54 Patients in Long-Term Care Facilities. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20066902v1>

ALMESHARI MA et al. , Mechanical ventilation utilization in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.04.20122069v1>

BAKER N et al., Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. Pharm Res. 2020; 37(6): 104. doi: [10.1007/s11095-020-02842-8](https://doi.org/10.1007/s11095-020-02842-8)

BEIGEL JH et al., Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764?query=recirc_mostViewed_railB_article

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

BLEIER BS et al., Temporospatial Quantification of Fluorescein-Labeled Sinonasal Irrigation Delivery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(5): 361 - 365. doi: 10.1002/alr.20041.

BONZANO C et al., Doxycycline: From Ocular Rosacea to COVID-19 Anosmia. New Insight Into the Coronavirus Outbreak. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 200. doi: [10.3389/fmed.2020.00200](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00200)

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

BRONTE V et al., Baricitinib restrains the immune dysregulation in COVID-19 patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.26.20135319v1>

BUCK CB et al., Carrageenan Is a Potent Inhibitor of Papillomavirus Infection. *PLoS Pathog* 2006; 2(7): e69. doi: 10.1371/journal.ppat.0020069.

CANINI F et al., Retrospective, multicenter study on the impact of baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia. *J Infect.* 2020 Jun 24:S0163-4453(20)30433-3. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052.

CAPUTO SL et al., Baricitinib: A Chance to Treat COVID-19? *J Med Virol.* 2020; 10.1002/jmv.26033. doi: 10.1002/jmv.26033.

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

CASALE M et al., Could nasal irrigation and oral rinse reduce the risk for COVID-19 infection? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2020; 34:2058738420941757.
doi: 10.1177/2058738420941757.

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

CHACCOUR R et al., The SARS-CoV-2 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial (SAINT) to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission in Low Risk, Non-Severe COVID-19 Patients in the First 48 Hours After Symptoms Onset: A Structured Summary of a Study Protocol for a Randomized Control Pilot Trial. *Trials* 2020 Jun 8;21(1):498. doi: 10.1186/s13063-020-04421-z.

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

CHENG RZ et al., Ascorbate as Prophylaxis and Therapy for COVID-19-Update From Shanghai and U.S. Medical Institutions. *Glob Adv Health Med* 2020 Jul 20;9:2164956120934768..doi: 10.1177/2164956120934768.

CHIN A et al., Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>; *The Lancet Microbe*
doi: 10.1016/S2666-5247(20)30003-3

CONFORTI C et al., Doxycycline, a widely used antibiotic in dermatology with a possible anti-inflammatory action against IL-6 in COVID-19 outbreak. *Dermatol Ther.* 2020; e13437.
doi: [10.1111/dth.13437](https://doi.org/10.1111/dth.13437)

DAVIS JL et al., Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and Capacity to Protect Against Ischemia–Reperfusion Injury *Nutr Metab Insights*. 2016; 9: 25–30. doi: [10.4137/NMI.S39764](https://doi.org/10.4137/NMI.S39764)

DE FLORA S et al., Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J* 2020 Aug 11;10.1096/fj.202001807. doi: 10.1096/fj.202001807.

DINICOLANTONIO JJ, BARROSO-ARANDA J, Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung inflammation and thrombotic complications of **COVID-19**: Potential of pentoxifylline and dipyridamole. *Med Hypotheses*. 2020 Jul 2;143:110051. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110051.

DJUPESLAND PG et al., Deposition of Drugs in the Nose and Sinuses With an Exhalation Delivery System vs Conventional Nasal Spray or High-Volume Irrigation in Draf II/III Post-Surgical Anatomy. *Rhinology* 2020; 58(2):175-183. doi: 10.4193/Rhin18.304.

DOBOSZWESKA U et al., Targeting zinc metalloenzymes in COVID-19, *Br J Pharmacol* 2020. doi: 10.1111/bph.15199. Online ahead of print.

EL-MISSIRY MA et al., Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol* 2020 Jun 29;882:173329. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173329.

EROL N et al., The Protection Potential of Antioxidant Vitamins Against Acute Respiratory Distress Syndrome: a Rat Trial. *Inflammation* 2019; 42; 1585 - 1594

FAROUK A, SALMAN S, Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 140:109768. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109768.

FINZI E, Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>

FRANK S et al., Povidone-Iodine Use in Sinonasal and Oral Cavities: A Review of Safety in the COVID-19 Era. *Ear Nose Throat J* 2020; 145561320932318. doi: 10.1177/0145561320932318.

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

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

GHAREBAGHI R et al., Metronidazole; A Potential Novel Addition to the COVID-19 Treatment Regimen. *Arch Acad Emerg Med* . 2020; 8(1):e40.

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

GORIAL FI et al., Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20145979v1>

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

GRÖBER U, Alpha-Liponsäure bei Alzheimer-Demenz. *DAZ* 2009, Nr. 3, S. 92, 15.01.2009

HERRERA D et al., Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? Clin Oral Investig. 2020 Jun 23 : 1–6. doi: [10.1007/s00784-020-03413-2](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2)

HIPPCHEN T et al., Hypoferremia predicts hospitalization and oxygen demand in COVID-19 patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.26.20140525v1.full.pdf>

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

HOROWITZ RI, FREEMAN PR, Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials. *Med Hypotheses*. 2020 Oct; 143: 109851. Published online 2020 May 22. doi: [10.1016/j.mehy.2020.109851](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109851)

HU L et al., Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.20037721v2>

HUANG G et al., Timely Diagnosis and Treatment Shortens the Time to Resolution of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Lowers the Highest and Last CT Scores From Sequential Chest CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; doi: 10.2214/AJR.20.23078.

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

INFUSINO F et al., Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients* 2020; 12(6):E1718. doi: 10.3390/nu12061718.

ISHIKADO A et al., Liposomalization of lactoferrin enhanced its anti-inflammatory effects via oral administration. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 (9): 1717- 1721

IWANAMI S et al., Rethinking antiviral effects for COVID-19 in clinical studies: early initiation is key to successful treatment. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.30.20118067v1>

JANOWITZ T et al., Famotidine Use and Quantitative Symptom Tracking for COVID-19 in Non-Hospitalised Patients: A Case Series. *Gut* 2020 Jun 4; doi: 10.1136/gutjnl-2020-321852.

Jl SM et al., Immunoregulation of Thymosin Alpha 1 Treatment of Cytomegalovirus Infection Accompanied With Acute Respiratory Distress Syndrome After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2007_ 39 (1): 115-119; doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.005.

JIRAMONGKOLCHAI P et al., Randomized Clinical Trial to Evaluate Mometasone Lavage vs Spray for Patients With Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Who Have Not Undergone Sinus Surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; doi: 10.1002/alr.22586.

KAGEYAMA Y et al., Qing Fei Pai Du Tang, a Chinese multi-herbal medicine formulated against COVID-19, elevates the plasma levels of IL-1 β , IL-18, TNF- α , and IL-8.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.13.20146175v1>

KARAGIANNIDIS C et al., Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)

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

KENNEY J et al., Short Communication: A Repeated Simian Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase/Herpes Simplex Virus Type 2 Cochallenge Macaque Model for the Evaluation of Microbicides. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30 (11): 1117 – 1124

KHAN MM et al., Repurposing 0.5% povidone iodine solution in otorhinolaryngology practice in Covid 19. *Am J Otolaryng*. 41 (5): 102618

KHAN S et al., COVID-19: Clinical aspects and therapeutics responses. *Saudi Pharmaceutical J* 2020; 28 (8): 1004 – 1008. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.022>

KIMMIG L et al., IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.15.20103531v1>

KRUPANIDHI S et al. , Screening of phytochemical compounds of *Tinospora cordifolia* for their inhibitory activity on SARS-CoV-2: an *in silico* study. J Biomol Struct Dyn 2020 Jul 6;1-5. doi: 10.1080/07391102.2020.1787226.

KUMAR A et al., A Retrospective Study on Efficacy and Safety of Guduchi Ghan Vati for Covid-19 Asymptomatic Patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.23.20160424v1.full.pdf>

LAM K et al., Comparison of Nasal Sprays and Irrigations in the Delivery of Topical Agents to the Olfactory Mucosa. Laryngoscope 2013; 123(12):2950-7. doi: 10.1002/lary.24239

LAMAS L M et al., Is Povidone-Iodine Mouthwash Effective Against SARS-CoV-2? First in Vivo Tests. Oral Dis 2020; doi: 10.1111/odi.13526

LI C et al., Antiviral Mechanisms of Candidate Chemical Medicines and Traditional Chinese Medicines for SARS-CoV-2 Infection. Virus Res 2020; 198073. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198073.

LI Q et al., The Role Played by Traditional Chinese Medicine in Preventing and Treating COVID-19 in China. Front Med Actions. 2020 Jul 10. doi: 10.1007/s11684-020-0801-x.

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

LIMB M et al., Scintigraphy Can Be Used to Compare Delivery of Sore Throat Formulations. Int J Clin Pract. 2009; 63 (4): 606 – 612

LIN CT, RAMAN R, Comparison of the Efficacy Between Oral Rinse, Oral Gargle, and Oral Spray. J Prim Care Community Health 2012; 3 (2): 80 – 82

LIU J et al., Longitudinal Characteristics of Lymphocyte Responses and Cytokine Profiles in the Peripheral Blood of SARS-CoV-2 Infected Patients. *EBioMedicine* 2020; :102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.

LIU Y et al., Thymosin alpha 1 (T α 1) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa630. doi: 10.1093/cid/ciaa630.

LIU X et al., Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Apr 20. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008.

LOU H et al., Steroid Transnasal Nebulization in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16(1): 39-44.

doi: 10.1097/ACI.0000000000000230.

MACHADO RRG et al., Hypertonic saline solution inhibits SARS-CoV-2 in vitro assay.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.04.235549v1>

LU S et al. Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5: 5, 157. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00269-6>

MADAS BG et al., Deposition distribution of the new coronavirus (SARS-CoV-2) in the human airways upon exposure to cough-generated aerosol.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20100057v1>

MADY LJ et al., Intervention for COVID-19: Utilization as "Personal Protective Equipment" for Frontline Providers Exposed in High-Risk Head and Neck and Skull Base Oncology Care. *Oral Oncol* 2020 Jun;105:104724. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104724.

MALEK AE et al., Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *IDCases.* 2020; 21: e00864. doi: [10.1016/j.idcr.2020.e00864](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00864)

MAYERSOHN M, Vitamin C Bioavailability. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992; Spec No:446-9. doi: 10.3177/jnsv.38.special_446.

MEISTER TL et al., Virucidal efficacy of different oral rinses against SARS-CoV-2. J Infect Dis. 2020 Jul 29;jiaa471. doi: 10.1093/infdis/jiaa471.

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

MITJA O et al., Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis 2020 Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009.

MITSIU A et al., Elucidation of the antiviral mechanism of cystine and theanine through transcriptome analysis of mice and comparison with COVID-19 gene set data.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.25.149427v1.full.pdf>

MOFFA A et al., Nasal Delivery Devices: A Comparative Study on Cadaver Model, Biomed Res Int 2019: 4602651. doi: 10.1155/2019/4602651. eCollection 2019.

MOROKUTTI-KURZ M et al., SARS-CoV-2 in-vitro neutralization assay reveals inhibition of virus entry by iota-carrageenan.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.28.224733v1.full.pdf>

MUKHERJEE PK et al., Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Effectiveness of a Novel Dual-Action Oral Topical Formulation Against Upper Respiratory Infections. BMC Infect Dis 2017 Jan 14;17(1):74. doi: 10.1186/s12879-016-2177-8.

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

NAIDOO D et al., Cyanobacterial metabolites as promising drug leads against the M^{pro} and PL^{pro} of SARS-CoV-2: an *in silico* analysis. J Biomol Struct Dyn 2020; doi: 10.1080/07391102.2020.1794972.

NGO BT, RENDELL M, A Systematic Analysis of the Time Course to Develop Treatments For COVID-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.20115238v2>

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

PARHAR HS et al., Topical preparations to reduce SARS-CoV -2 aerosolization in head and neck mucosal surgery. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.26200>

PATEL SK et al., Pictorial Assessment of the Delivery of Oropharyngeal Rinse Versus Oropharyngeal Spray J Laryngol Otol. 1999; 113 (12): 1092 – 1094

PAYEN D et al., A longitudinal study of immune cells in severe COVID-19 patients. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20130914v1.full.pdf>

PELLETIER J et al., In Vitro Efficacy of Povidone-Iodine Nasal And Oral Antiseptic Preparations Against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.25.20110239v1.full.pdf>

PIANTA L et al.; Acetic Acid Disinfection as a Potential Adjunctive Therapy for Non-Severe COVID-19: Eur Arch Otorhinolaryngol 2020; doi: 10.1007/s00405-020-06067-8.

PYNNONEN MA et al., Nasal Saline for Chronic Sinonasal Symptoms: A Randomized Controlled Trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 133(11):1115-20. doi: 10.1001/archotol.133.11.1115.

RABENAU HF et al., Stability and inactivation of SARS coronavirus. Med Microbiol Immunol. 2005; 194(1): 1–6. doi: [10.1007/s00430-004-0219-0](https://doi.org/10.1007/s00430-004-0219-0)

RAJTER JC et al., ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.06.20124461v1>

RAMALINGAM S et al., Hypertonic Saline Nasal Irrigation and Gargling Should Be Considered as a Treatment Option for COVID-19. *J Glob Health* 2020 Jun;10(1):010332; doi: 10.7189/jogh.10.010332.

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

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

RAZZAQUE MS, COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med* 2020;251(3):175-181. doi: 10.1620/tjem.251.175.

REITER RJ et al., Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 226. doi: [10.3389/fmed.2020.00226](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00226)

ROCCA FAC, DE ASSIS MR. Curcumin as a Potential Treatment for COVID-19. *Phytother Res* 2020; 10.1002/ptr.6745. doi: 10.1002/ptr.6745.

RODRIGUEZ A et al., In Vitro and in Vivo Evaluation of Two Carrageenan-Based Formulations to Prevent HPV Acquisition *Antiviral Res.* 2014; 108: 88 – 93

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

SARGIACOMO C et al., COVID-19 and Chronological Aging: Senolytics and Other Anti-Aging Drugs for the Treatment or Prevention of Corona Virus Infection? *Aging (Albany NY)* 2020; 12(8):6511-6517. doi: 10.18632/aging.103001

SAVARINO A, TAREK M., Pharmacokinetic bases of the hydroxychloroquine response in COVID-19: implications for therapy and prevention.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076471v1>

SHELLER C et al., Physicochemical Properties of SARS-CoV-2 for Drug Targeting, Virus Inactivation and Attenuation, Vaccine Formulation and Quality Control. *Electrophoresis* 2020 May 29;10.1002/elps.202000121. doi: 10.1002/elps.202000121.

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

SHETTY R et al., Potential Ocular and Systemic COVID-19 prophylaxis Approaches for Healthcare Professionals, *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(7):1349-1356. doi: 10.4103/ijo.IJO_1589_20.

SINGH S et al., Nasopharyngeal Wash in Preventing and Treating Upper Respiratory Tract Infections: Could It Prevent COVID-19?

Lung India, May-Jun 2020; 37(3):246-251. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_241_20.

SIU J et al., Magnetic Resonance Imaging Evaluation of the Distribution of Spray and Irrigation Devices within the Sinonasal Cavities. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9(9): 958-970. doi: 10.1002/alr.22376.

SMITH KA, RUDMIK L., Delivery of Topical Therapies. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016; 79: 114-20. doi: 10.1159/000445145.

SOMERS EC et al., Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.20117358v1>

SRINIVASAN M et al., Oral epithelial expression of angiotensin converting enzyme-2: Implications for COVID-19 diagnosis and prognosis.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.165035v1.full.pdf>

STEBBING J et al., Mechanism of Baricitinib Supports Artificial Intelligence-Predicted Testing in COVID-19 Patients. *EMBO Mol Med* 2020; e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697.

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

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

TESSEMA B et al., SARS-CoV-2 Viral Inactivation Using Low Dose Povidone-Iodine Oral Rinse-Immediate Application for the Prosthodontic Practice. *J Prosthodont* 2020; doi: 10.1111/jopr.13207.

TITANJI BK et al., Use of Baricitinib in Patients With Moderate and Severe COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 Jun 29: ciaa879. 10.1093/cid/ciaa879

VAN DEN BERG JW et al., Limited evidence: higher efficacy of nasal saline irrigation over nasal saline spray in chronic rhinosinusitis--an update and reanalysis of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 150(1):16-21. doi: 10.1177/0194599813510885.

VEGA JC et al., Iota carrageenan and xylitol inhibit SARS-CoV-2 in Vero cell culture <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.19.225854v1.full.pdf>

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

WORMALD JM et al., A Comparative Study of Three Methods of Nasal Irrigation. *Laryngoscope* 2004; 114(12):2224-7. doi: 10.1097/01.mlg.0000149463.95950.c5.

WU J et al., Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020 ;doi: 10.1111/joim.13063.

WU M et al., Thymosin α 1 therapy in critically ill patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol* 2020 Aug 6;88:106873. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106873

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

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

ZHANG D et al., The clinical benefits of Chinese patent medicines against COVID-19 based on current evidence. *Pharmacol Res*. 2020 Jul; 157: 104882. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104882

ZHANG X et al., Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2020 Jul 1;86:106749. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106749.

ZHONG M et al., A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066266v1>

6.6.2020

Kontakt: mpg.2011@t-online.de