



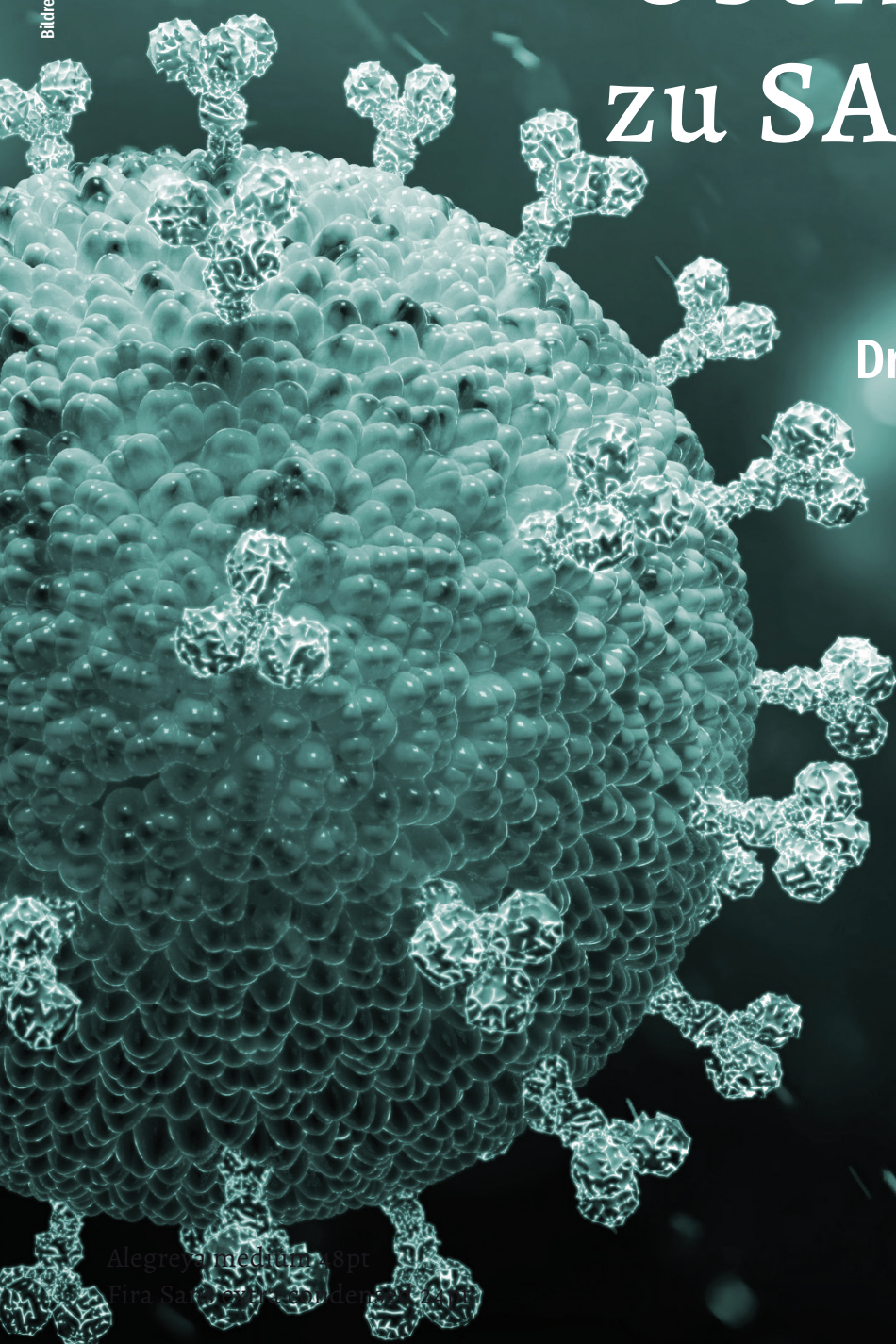
DGName

Deutsche Gesellschaft für
Naturstoffmedizin & Epigenetik

Bildrechte: Shutterstock 1640566693

Überlegungen zu SARS-CoV2

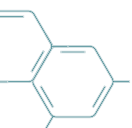
Florian Schilling
Christian Burghardt
Dr. med. Alexander Hierl



Alegre, medium 18pt

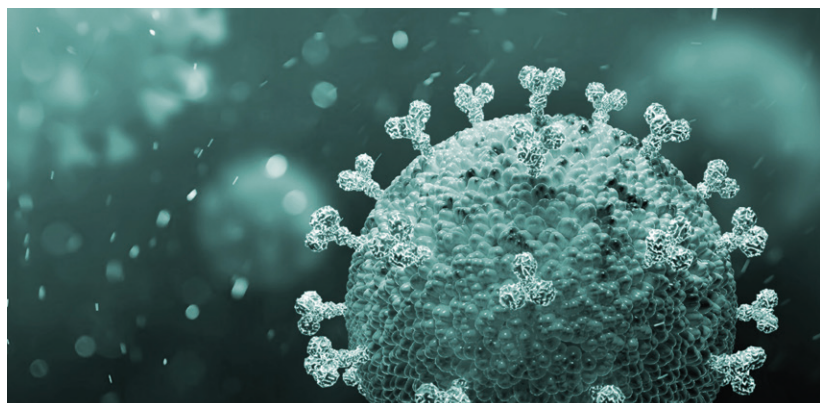
Eira Sans, medium 18pt

DGName Ausgabe März 2020
Themenspezial Covid-19



Überlegungen zu SARS-CoV2

HP Florian Schilling, München / florian.medical@posteo.de
Christian Burghardt, München / info@burn-out-muenchen.de
Dr. med. Alexander Hierl, München / info@burn-out-muenchen.de



Inhalt

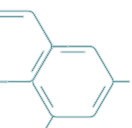
- | | | |
|--|--|--|
| 2 Einleitung | 11 Evidenzgrade und vorläufige Eskalations-Empfehlungen der unterschiedlichen virustatischen Off-Label-Interventionen | 14 Ausblick (I): Immunität und Immunitätsnachweis |
| 3 Die ICU-Gap | | 15 Ausblick (II): Langzeitschäden durch Covid-19 |
| 4 Vergleichende Betrachtung der SARS-Cov2-Entwicklung in Südkorea und Italien | 11 Teaching an old pony new tricks: Vitamin C | 16 Diskussion: Multimodales, pro-aktives Vorgehen ist gefragt |
| 5 Eindämmungsmaßnahmen in Südkorea und Italien | 12 Ascorbat als Antioxidans: Die NO-Connection | 16 Containment |
| 6 Kurative Off-Label-Interventionen | 12 Ascorbat als Oxidans: HDVC | 16 Prävention: Milde Verläufe begünstigen |
| 7 Molekularbiologische Targets (I): Uptake des Virus durch die Wirtszelle | 13 Abgrenzung komplizierter Covid-19-Verläufe | 16 Intervention bei Risikopatienten mit mildem Verlauf |
| 8 Molekularbiologische Targets (II): Virale RNA-Replikation | 13 Überschießende Immunreaktion: Der Zytokinsturm | 16 Interventionen bei schwerem Verlauf |
| 10 Molekularbiologische Targets (III): Virale Proteinsynthese | 14 Vitamin D: Moderne Mythen | 16 Danksagung |
| | | 17 Literaturnachweise |

Einleitung

Die aktuelle epidemiologische Entwicklung der SARS-CoV2-Pandemie gibt in Deutschland Anlass zu ernster Sorge. Aus naheliegenden Gründen werden entsprechende Zahlen hier datumsbasiert angegeben. Für einen aktuellen Stand wird auf die Publikationen der Johns-Hopkins-Universität verwiesen¹. Als ultimatives Nadelöhr bezüglich der Beherrschbarkeit der Situation kristallisiert sich die intensivmedizinische Behandlungskapazität heraus. Folglich müssen Überlegungen im Vordergrund stehen, wie an dieser Stelle Entlastung erzielt werden kann. Der Blick auf Länder,

die in ihrer epidemiologischen Entwicklung bereits weiter sind als die Bundesrepublik Deutschland eröffnet hier interessante Perspektiven. Insbesondere die vergleichende Analyse des Pandemiemanagements in Südkorea und Italien bietet hochinteressante Erkenntnisse. Im Mittelpunkt dieser Analyse stehen dabei folgende Aspekte: Maßnahmen, die der Verlangsamung der Ausbreitung dienen (insbesondere Testalgorithmen und immunologische Prophylaxe), Maßnahmen zur interventionellen statt rein symptomatischen Behandlung von klinisch kritischen Covid-19-Verläufen sowie

deren potentielle Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von intensivmedizinischen Behandlungsplätzen. Besonderes Augenmerk gilt insbesondere, aber nicht ausschließlich, der Evaluation und Analyse bereits klinisch erfolgreich erprobter virustatischer Interventionen auf Basis von Off-Label-Protokollen mit den Wirkstoffen Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir und (Hydroxy-)Chloroquin sowie den möglichen Rückschlüssen, die sich aus der Effektivität dieser Wirkstoffe ziehen lassen.



Die ICU-Gap

Problematisch an Covid-19, der klinischen Verlaufsform einer SARS-CoV2-Infektion, ist der vergleichsweise hohe Anteil an Patienten mit kritischem Verlauf in Form eines ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom). Dieses erfordert die invasive Beatmung als lebenserhaltende Maßnahme. Folgt man den von chinesischer Seite publizierten Zahlen, entwickeln 5% aller Infizierten ein ARDS². Deutschland besitzt im internationalen Vergleich enorme intensivmedizinische Ressourcen. Die momentane Kapazität an intensivmedizinischen Behandlungsplätzen liegt nach Expertenaussage bei ca. 28.000, wobei nicht alle Plätze für eine invasive Beatmungstherapie geeignet sind, sondern, schätzungsweise nur 25.000. Die Vorhaltung von 50% dieser Kapazität wird dabei als realistisch erachtet, so dass im Optimalfall 12.500 Covid-19-assoziierte ARDS-Patienten gleichzeitig versorgt werden könnten³. Um die Dimension dieser Zahlen zu verdeutlichen hilft ein Blick auf die Auslastungsquote, die durch die saisonale Influenza erreicht wird – diese liegt gemittelt bei 4 Prozent⁴. Durch Absage elektiver Eingriffe ist die erwähnte Vorhaltungsquote von 50% erreichbar. Entsprechende Schritte wurden bereits eingeleitet, so dass diesbezüglich eine Potentialausschöpfung gegeben ist. Eine **Aufstockung der Bettenkapazität** ist grundsätzlich möglich, allerdings limitiert und nur mit entsprechendem zeitlichen Vorlauf möglich. So schätzt die deutsche Krankenhausgesellschaft eine Erhöhung auf 34.000 Plätze binnen drei Monaten als machbar ein, eine entsprechende Verfügbarkeit zusätzlicher Beatmungsgeräte vorausgesetzt⁵. Deren Bereitstellung ist nach heutigem Stand jedoch noch nicht gesichert, anvisiert werden 10.000 Einheiten binnen Jahresfrist⁶. Ob die Auslieferung von 60% dieser bestellten Einheiten innerhalb eines Quartals gelingen wird ist unsicher, realistisch erscheint ein kumulierter Zulauf von 3.000 Einheiten bis Juni diesen Jahres. Das Potential dieser Maßnahme ist daher begrenzt und wohl

nicht von durchschlagender Qualität, zumal auch die begrenzte Verfügbarkeit von qualifiziertem Intensivpersonal limitierend wirkt. Aus diesen Gründen liegt das Hauptaugenmerk momentan auf der **Verlangsamung der Krankheitsverbreitung**:

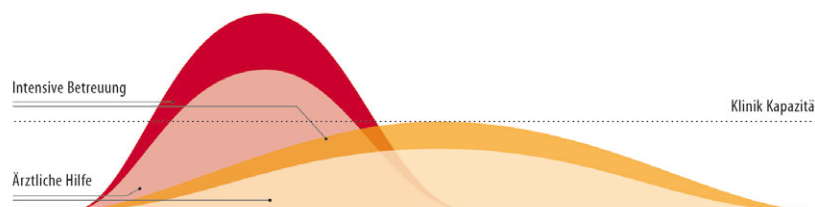
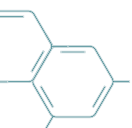


Abbildung 1: Zeitliche Streckung der Ansteckungskurve zur Entlastung der medizinischen Ressourcen

Dieser Ansatz ist theoretisch vielversprechend. Zu beachten sind allerdings gleich mehrere Unsicherheitsfaktoren: Die Reaktion der Bevölkerung auf die bisherigen offiziellen Verlautbarungen und Empfehlungen ist bezüglich **Compliance kritisch einzustufen**. So scheinen Ernst der Lage, Logik der Maßnahme sowie deren Bedeutung bei nennenswerten Teilen der deutschen Bevölkerung noch nicht angekommen zu sein, Stichwort Corona-Partys. Der landesweit immer wieder zu beobachtende sorglose Umgang mit der Situation lässt die Effektivität von reinen Empfehlungen zumindest zweifelhaft erscheinen. Ein Blick ins nahe europäische Ausland (beispielsweise Italien, Belgien, Frankreich) zeigt, dass erst das Aussprechen sanktionierter Restriktionen zu durchschlagender Abnahme der Sozialkontakte geführt hat. Ein derartiger «**Lockdown**» wird auch für Deutschland von zahlreichen namhaften Experten empfohlen⁷ und lässt sich aufgrund der aktuell exponentiellen Entwicklung der Fallzahlen wohl auch nicht mehr umgehen. Bei einer solchen Maßnahme spielen allerdings zahlreiche abzuwägende Faktoren eine Rolle, vor allem auch wirtschaftlicher und politischer Natur. Gerade das Beispiel aus China hat aber die Effektivität eines solchen Ansatzes eindrucksvoll demonstriert. Stand 19.03.2020 wurden bereits um die 500 Covid-19-Patienten in Deutschland intensivmedizinisch betreut. Ausgehend von der damaligen Steigerungsrate der

SARS-CoV2-Infektionen musste von einer Verdoppelung der Fallzahlen in einem 3-Tages-Intervall ausgegangen werden⁵. Folgt man dieser Rechnung, wäre eine Vollausslastung der Bettenkapazität in 4,5 Verdoppelungszyklen erreicht gewesen,

also etwa um den 03.04.2020. Glücklicherweise konnte diese Entwicklung durch die mittlerweile eingeleiteten Containment-Maßnahmen gestoppt werden, so dass aktuell ein Verdoppelungsintervall von 5 Tagen erreicht werden konnte. Ohnehin sind derlei Prognosen immer mit Unsicherheitsfaktoren behaftet: So kann beispielsweise die Effektivität kürzlich getroffener Maßnahmen erst nach etwa 10 Tagen abgeschätzt werden. Auch variiert die Beatmungsdauer bei SARS-CoV2-induziertem ARDS (im Median 1 Woche), so dass auch entsprechende Patientenabgänge modulierend wirken werden. Auf der anderen Seite muss bereits jetzt von einer erheblichen Dunkelziffer an Infektionen ausgegangen werden. Dies umso mehr, als die aktuellen Richtlinien zur Testung auf SARS-CoV2 nicht die standardmäßige und flächige Testung von Erkrankungsverdächtigen ohne epidemischen Hintergrund vorsehen⁸. Die Schätzung dieser Dunkelziffer ist immer auch etwas spekulativ, allerdings kommen Simulationen der Columbia Universität, die auf Basis der Epidemie-Entwicklung in China modelliert und in Science veröffentlicht wurden, zu einem erschreckenden Ergebnis von 86 Prozent nicht-dokumentierter Infektionen⁹. Dies entspräche einer Versiebenfachung der uns bekannten Fallzahlen. Es ist also absehbar, dass die aktuell verfügbare Intensivbettenkapazität relativ schnell ausgeschöpft sein wird (ca. 2 Wochen). Auch die Erhöhung dieser Kapazität um 20% binnen dreier Monate



wird beim gegebenen Zuwachsintervall der Fallzahlen von 33%/Tag keine signifikante Abhilfe schaffen. Selbst ein umgehend in Kraft tretender und umfassender «Lockdown» dürfte nicht mehr zu einer rechtzeitigen Abflachung der Wachstumsraten führen, da klinische Verläufe mit einer Latenz von 5-14 Tagen auftreten. Wir müssen uns daher mit zusätzlichen Ansätzen beschäftigen um die beschriebene Lücke in der intensivmedizinischen Versorgung («ICU-Gap») zu schließen.

Vergleichende Betrachtung der SARS-CoV2-Entwicklung in Südkorea und Italien

Südkorea und Italien sind aus mehrfacher Hinsicht interessante Vergleichsobjekte. So kristallisierten sich beide zeitversetzt als Hotspots der außerchinesischen epidemiologischen Entwicklung heraus, einmal in Asien, einmal in Europa. Darüber hinaus hatten beide über weite Strecken eine fast identische Entwicklung der Fallzahlen. Entscheidend ist nun, dass bei vergleichbarer Ausgangslage (Initiale epidemiologische Entwicklung, infrastrukturelle und medizinische Ressourcen, länderspezifischer Entwicklungsstand, politisch-administratives System) der letztliche Verlauf ein völlig unterschiedlicher war. Während es in Italien nach wie vor und trotz inzwischen drakonischer Einschränkungen des öffentlichen Lebens nicht gelingt, die exponentielle Zunahme der Infektionen und Todesfälle entscheidend zu verlangsamen, ist dies in Südkorea hervorragend gelungen. Von Südkorea lernen heißt daher siegen lernen. Werfen wir also zunächst einen Blick auf die epidemiologische Statistik. Die folgenden Zahlen sind vom 13.03.2020:

Country, Other	Total Cases	New Cases	Total Deaths	New Deaths	Total Recovered	Active Cases	Serious, Critical	Tot Cases/ 1M pop
China	80,796	+18	3,169	+11	62,821	14,806	4,257	56.1
Italy	12,462		827		1,045	10,590	1,028	206.1
Iran	10,075	+1,075	429	+75	3,276	6,370		120.0
S. Korea	7,869	+114	66	+6	333	7,470	54	153.5
Spain	3,003	+726	84	+29	189	2,730	126	64.2
Germany	2,318	+352	4	+1	25	2,289	9	27.7
France	2,281		48		12	2,221	105	34.9
USA	1,364	+63	38		15	1,311	10	4.1

Abbildung 2: Vergleich der Fallzahlen (SARS-CoV2-positiv getestete Personen) und klinischen Verläufe von Covid-19 in Italien und Südkorea, Stand 13.03.2020¹⁰

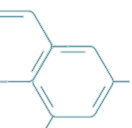
Country, Other	Total Cases	New Cases	Total Deaths	New Deaths	Total Recovered	Active Cases	Serious, Critical	Tot Cases/ 1M pop
China	80,796	+18	3,169	+11	62,821	14,806	4,257	56.1
Italy	12,462		827		1,045	10,590	1,028	206.1
Iran	10,075	+1,075	429	+75	3,276	6,370		120.0
S. Korea	7,869	+114	66	+6	333	7,470	54	153.5
Spain	3,003	+726	84	+29	189	2,730	126	64.2
Germany	2,318	+352	4	+1	25	2,289	9	27.7
France	2,281		48		12	2,221	105	34.9
USA	1,364	+63	38		15	1,311	10	4.1

Abbildung 3: Vergleich der prozentualen Mortalität und Anteil an kritischen Covid-19-Verläufen zwischen Italien und Südkorea mit Stand 13.03.2020¹⁰

Die genannten Zahlen haben sich seitdem deutlich zu Gunsten Südkoreas und zu Ungunsten Italiens weiterentwickelt:

Country, Other	Total Cases	New Cases	Total Deaths	New Deaths	Total Recovered	Active Cases	Serious, Critical	Tot Cases/ 1M pop
China	80,928	+34	3,245	+8	70,420	7,263	2,274	56
Italy	35,713		2,978		4,025	28,710	2,257	591
Iran	18,407	+1,046	1,284	+149	5,710	11,413		219
Spain	15,014	+245	640	+2	1,081	13,293	800	321
Germany	13,083	+756	31	+3	113	12,939	2	156
USA	9,464	+205	155	+5	108	9,201	64	29
France	9,134		264		602	8,268	931	140
S. Korea	8,565	+152	91	+7	1,947	6,527	59	167

Abbildung 4: Vergleich der Fallzahlen (SARS-CoV2-positiv getestete Personen) und klinischen Verläufe von Covid-19 in Italien und Südkorea, Stand 19.03.2020¹¹



Was sofort auffällt, ist das Missverhältnis zwischen Fallzahlen, Todesfällen und schwereren klinischen Verläufen (SARS-CoV2-ARDS). Während die italienischen Fallzahlen (SARS-CoV2-positive Personen) am 13.03.2020 bereits 58% über den südkoreanischen liegen, rangieren die letalen Covid-19-Verläufe bei 1250% und die Anzahl der schweren und kritischen Verläufe sogar bei 1903% derer in Südkorea. Die Mortalität in Italien liegt mit 8,3% fast beim 8-fachen Südkoreas, der Anteil an kritischen Verläufen mit 6,3% fast beim 12-fachen. Auch der Blick auf die Zahlen vom 19.03.2020, also knapp eine Woche später, bestätigt dieses Missverhältnis: Die Mortalität in Italien ist immer noch fast 8-fach und die Ratio kritischer Verläufe immer noch 9-fach höher. Auch die gesamtepidemiologische Entwicklung spricht Bände. Während sich Italien noch immer im exponentiellen Wachstum befindet, ist es Südkorea gelungen die Wachstumskurve abzuflachen:



Abbildung 5: Entwicklung der SARS-CoV2-Epidemiologie in Südkorea und Italien mit Stand 19.03.2020¹²

Es lassen sich daher folgende Schlüsse ziehen: Zum einen ist es in Südkorea im Gegensatz zu Italien ganz offensichtlich gelungen die Ausbreitung des Virus effektiv zu unterbinden. Zum anderen

scheint es Faktoren zu geben, die zu einem massiv günstigeren klinischen Verlauf in Südkorea führen. Es gilt nun beides genauer in Augenschein zu nehmen, um die entsprechenden Konsequenzen für unser Vorgehen in Deutschland zu ziehen, denn momentan deutet alles darauf hin, dass wir die italienische Entwicklung mit 9 Tagen Zeitversatz kopieren:

Eindämmungsmaßnahmen in Südkorea und Italien

Betrachtet man die Eindämmungsstrategien der beiden Länder, fallen vor allem zwei Unterschiede auf: Die Testpraxis und das Ausmaß an Einschränkungen

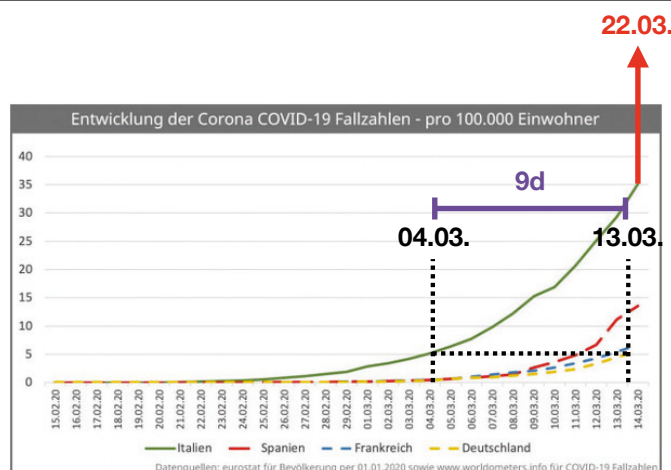
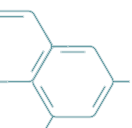


Abbildung 6: Zeitversatz in der epidemiologischen Entwicklung der SARS-CoV2-Pandemie in Italien und Deutschland¹³

Man kann nun natürlich einwenden, dass sich zwar die Fallzahlen insgesamt ähnlich entwickeln, nicht aber die Mortalität. Hier sollten allerdings zwei Aspekte berücksichtigt werden. Zum einen wird in Italien routinemäßig bei Todesfällen durch Pneumonie oder ARDS auf SARS-CoV2 geprüft. Dies ist in Deutschland nicht der Fall. Die deutschen Todeszahlen sind daher im internationalen Vergleich nur bedingt zuverlässig. Zum anderen führt die in Italien mittlerweile und in Deutschland **noch** nicht eingetretene Überlastung des medizinischen Systems automatisch zu einer höheren Mortalität. Dies unterstreicht nochmals die Notwendigkeiten, sowohl die aktuelle Meldepraxis (§6 IfSG bezieht sich schließlich explizit auch auf «Tod an»)) anzupassen, als auch die «ICU-Gap» zu schließen.

gen des öffentlichen Lebens. Erstere ist in Südkorea bei weitem umfassender, letzteres in Italien. Dies ist insbesondere von Interesse mit Blick auf die in Deutschland anstehenden weiteren Entscheidungen. Eine möglichst wenig restriktive Testpraxis schlägt ganz offensichtlich die maximale Einschränkung des öffentlichen Lebens. Mit Blick auf mögliche wirtschaftliche Kollateralschäden ist dies ein gelinde gesagt spannender Befund. Während in Italien ganze Regionen und im Verlauf das gesamte Land mit einer Ausgangssperre belegt wurden, reagierte Südkorea mit vergleichsweise moderaten Einschränkungen. Das Verlassen des Hauses (egal zu welchem Zweck) oder einer bestimmten Stadt oder Region war zu keinem Zeitpunkt verboten. Zudem war die Einreisepreis deutlich weniger restriktiv als in Italien. Mit Ausnahme der betroffenen Provinz Hubei waren Einreisen aus China durchgehend möglich. Ein «Lockdown» wie er aktuell in Frankreich, Belgien,



Italien und Spanien zu beobachten ist fand zu keinem Zeitpunkt statt. Praktiziert wurde eine völlig andere Strategie, die zum jetzigen Stand leider in Europa nicht aufgegriffen wurde. Die entscheidenden und sich gegenseitig bedingenden Elemente dieser Strategie sind:

(1) Flächige, situations-unabhängige Testung weiter Teile der Bevölkerung und **(2) gezielte, aber konsequente Isolation** positiv getesteter Personen, bis hin zur GPS-Überwachung der Betroffenen. Hier besteht in Deutschland nach wie vor ein massives Defizit. So ist der Test auf SARS-CoV2 nach wie vor nur bei Personen empfohlen und entsprechend verfügbar die

- (A)** eine entsprechende Symptomatik aufweisen **und**
- (B)** aus einem vom RKI als solches klassifiziertem Risikogebiet kommen oder Kontakt zu einer Person aus eben diesen Gebieten hatten **oder**
- (C)** Kontakt zu einer nachweislich infizierten Person hatten.

Von einer flächendeckenden Erfassung infizierter Personen kann also hierzulande keine Rede sein. Da auf deutschem Staatsgebiet mittlerweile zahlreiche «Hotspots» existieren, ist die Bedingung eines epidemiologischen Hintergrunds im Sinne eines klassifizierten Risikogebiets obsolet und von der Wirklichkeit längst überholt. Entsprechend ist es den deutschen Gesundheitsbehörden (im konkreten Fall den örtlichen Gesundheitsämtern) auch vollkommen unmöglich, Infizierte und leicht Erkrankte entsprechend durch häusliche Quarantäne abzusondern. Die einschlägigen Möglichkeiten des IfSG werden so über weite Strecken zu zahnlosen Papiertigern. Südkorea umging zudem zwei entscheidende infrastrukturelle Probleme, die mit der Massentestung einer Population einhergehen. (1) Die Abnahme der Proben erfolgte nicht ausschließlich in Praxen und stationären medizinischen Einrichtungen, sondern ambulant in mobilen

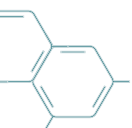
Testzentren («Drive-In-Prinzip»). Dadurch kam es zu keiner erheblichen Mehrbelastung des medizinischen Systems, im Gegenteil: Durch die Schaffung alternativer Anlaufstellen für potenziell Infizierte und Erkrankte konnten Praxen und Krankenhäuser sogar signifikant entlastet werden. (2) Auch der Informationsfluss von den Laboren zu den Getesteten wurde äußerst effizient gestaltet: Die Testergebnisse wurden direkt auf das Mobiltelefon der Testperson zugestellt. Auf diesem Weg war es möglich, Infektions-Cluster in der Bevölkerung frühzeitig und flächendeckend zu erfassen sowie die potentiellen Anstecker effektiv zu isolieren¹⁴. Ein umfassender Shut-Down nach chinesischem Vorbild oder analog zu den aktuellen Maßnahmen in Italien, Spanien, Frankreich und Belgien konnte so ebenso vermieden werden, wie die unausweichlich damit einhergehenden wirtschaftlichen Kollateralschäden, während gleichzeitig das Pandemie-Geschehen relativ zügig unter Kontrolle gebracht werden konnte¹⁵. Singapur und Taiwan verfahren entsprechend und konnten so den Eintritt in die exponentielle Entwicklung der SARS-CoV2-Zahlen vermeiden. Dieses Vorgehen wird nicht nur unter medizinischen, sondern auch unter ökonomischen Aspekten von verschiedenen Experten empfohlen (u.a. Prof. H.W. Sinn¹⁶). Da die bereits beschlossenen Maßnahmen zum «Social Distancing» in Deutschland mittel- und langfristig so nicht durchzuhalten sind, stellt der zeitnahe Wechsel auf das «Koreanische Modell» eine wertvolle und absolut erwägenswerte Alternative dar. Italien kann vor diesem Hintergrund als Negativbeispiel dienen, da hier jeweils die ungünstigsten zur Verfügung stehenden Optionen kombiniert wurden. (1) Flächige Testungen und daraus folgend die gezielte Isolation bestehender Infektions-Cluster wurden nicht umgesetzt. (2) Maßnahmen die im weitesten Sinne unter «Social Distancing» zusammengefasst werden können wurden deutlich zu spät

ergriffen, konkret nachdem bereits ein deutlich exponentielles Anwachsen der Infizierten- und Erkrankten-Zahlen eingetreten war. (3) Die dann beschlossenen, äußerst restriktiven Maßnahmen führten binnen kurzer Zeit zu einem veritablen Zusammenbruch der Wirtschaft, verbunden mit einer extremen Verunsicherung der Bevölkerung bei gleichzeitig abnehmender Compliance. Speziell der letztere Punkt ist von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Selbiges kann aktuell auch in Spanien beobachtet werden, wo nennenswerte Teile der betroffenen Population versuchen die Quarantäne-Vorschriften zu unterlaufen und aus den offiziell isolierten Städten und Regionen zu fliehen¹⁷.

Kurative Off-Label-Interventionen

Bislang haben wir drei Optionen betrachtet, um die zu erwartende «ICU-Gap» aufzufangen: (1) Erhöhung der Bettenkapazität, (2) Abflachen der epidemischen Ausbreitung durch «Shut-Down» (Chinesisches Modell) sowie (3) gezielte Isolation infizierter Personen (Koreanisches Modell). Ersteres ist nur sehr begrenzt erfolgversprechend, zweiteres nur zu einem hohen sozio-ökonomischen Preis umsetzbar und letzteres noch nicht implementiert. Eine weitere Komponente spielt dabei in der deutschen Diskussion bislang keine – oder nur eine sehr rudimentäre – Rolle: Die Möglichkeit kurativer Interventionen bei klinischen Verläufen einer SARS-CoV2-Infektion (Covid-19). Die folgenden Ausführungen beschäftigen sich daher mit den potentiellen Instrumenten einer solchen Intervention, gestaffelt nach klinischer Dringlichkeit:

(1) Maßnahmen bei schwerem oder kritischem Verlauf: Hier stehen Off-Label-Protokolle mit den Wirkstoffen (Hydroxy-) Chloroquin, Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) sowie Remdesivir im Vordergrund, (2) daraus abgeleitete Möglichkeiten der minimal-invasiven Therapie bei milden klinischen Verläufen sowie (3) präventive



Interventionen. Die Vorteile eines mehrstufigen kurativen, respektive präventiven Protokolls liegen auf der Hand: Der Anteil infizierter Personen, die an Covid-19 erkranken, könnte reduziert werden, ebenso die Quote an schweren und kritischen Verläufen. Patienten dieser Gruppen wiederum könnten mittels kurativer Ansätze schneller aus der intensivmedizinischen Betreuung entlassen werden. Die Gesamtbettenkapazität könnte folglich erheblich entlastet werden und bestenfalls sogar eine Schließung der ICU-Gap erreicht werden. Im Folgenden werden nun mögliche Ansatzpunkte für virustatische Interventionen sowie die potentiellen Instrumente für eine solche diskutiert.

Molekularbiologische Targets (I): Uptake des Virus durch die Wirtszelle

Der Eintritt von SARS-CoV2 erfolgt nach aktuellem Wissensstand über das membranständige **ACE2-Enzym** der Wirtszelle, nach proteolytischer Spaltung des viralen S-Proteins (Spike-Protein)^{18,19}. Dies wäre eine Erklärung für die erhöhte Morbidität bei bestimmten Grunderkrankungen. So werden Diabetiker und Patienten mit arterieller Hypertonie häufig mit ACE-Inhibitoren behandelt. Diese, ebenso wie Angiotensin II Typ-I Rezeptorblocker, erhöhen die Expression und damit die Dichte von ACE2 an den Zellmembranen. Selbiges gilt für orale Antidiabetika auf Thiazolidinbasis und Ibuprofen²⁰.

Die potentiellen Konsequenzen betreffend der Risikoprofile von Medikamenten, die grundsätzlich in der Lage sind, die Dichte der ACE2-Proteine auf der Zelloberfläche zu modulieren, sind bislang noch nicht abschließend evaluiert worden. Auf die theoretischen Risiken wurde allerdings in jüngsten Publikationen hingewiesen. Da hier millionenfach in Gebrauch befindliche Medikamente betroffen sind, wird aktuell (noch) von ad hoc-Umstellung

bestehender Dauermedikationen abgeraten²¹. Nichts desto trotz könnte dieser Mechanismus in Zukunft die Basis für eine indirekt antivirale Intervention²², bzw. der Verzicht auf die genannten Wirkstoffe eine protektive Maßnahme darstellen. **Neuverschreibungen sind vor diesem Hintergrund einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung zu unterziehen.**

Tiermodellen belegt werden²⁵, dass dieser Effekt die Wahrscheinlichkeit von massiven Lungenschäden erhöht ist ebenfalls gesichert²⁶. Die Scavenger-Funktion exogener ACE2-Proteine konnte im Tiermodell bestätigt werden²⁷, allerdings wurden derlei Wirkstoffe bzw. spezifische ACE2-Inhibitoren (4) noch nicht zugelassen^{28,29}. Dennoch konnte

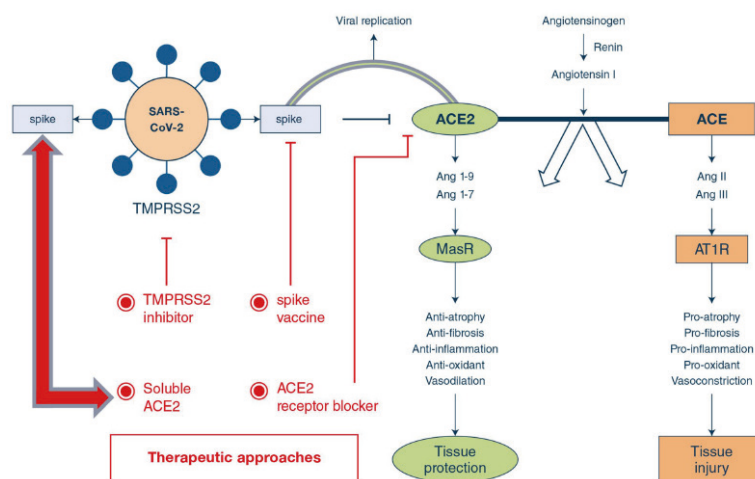


Abbildung 7: Potenzielle Interventionsmöglichkeiten auf Basis der Interaktion zwischen SARS-CoV2-S-Protein und dem membranständigen ACE2-Komplex²²

Die aus dieser Konstellation abzuleitenden Interventionsmöglichkeiten umfassen (1) die Entwicklung eines Impfstoffes gegen das virale S-Protein, (2) den Einsatz eines rekombinanten, löslichen ACE2-Proteinkomplexes, (3) einen Protease-Inhibitor der das Cleavage des S-Proteins unterbindet sowie (4) einen ACE2-Rezeptorblocker. Der jeweilige Status dieser theoretischen Ansatzpunkte ist allerdings noch sehr weit von einer praktisch-klinischen Implementierung entfernt:

Mit einem Impfstoff (1) wird in Fachkreisen frühestens in mehreren Monaten, teilweise erst nach Jahresfrist gerechnet. Zudem besitzt gerade das für das S-Protein kodierende virale Genom eine hohe Mutationsrate^{23,24}, so dass im ungünstigsten Fall mit einer ähnlich mediokren Wirksamkeit der spezifischen Prophylaxe wie bei der saisonalen Influenza gerechnet werden muss. (2) Die Abnahme der ACE2-Expression auf von SARS-CoV2-befallenen Zellen konnte zwar in Zellkulturen und

die Sicherheit eines **rekombinanten ACE2-Proteins (GSK2586881) bereits erfolgreich geprüft³⁰ und seine Effektivität bei ARDS im Rahmen einer begrenzten klinischen Beobachtungsstudie bewiesen werden³¹. (3) Im Bereich der spezifischen Protease-Inhibitoren (TMPRSS2, eine Subfraktion aus der Familie der Serin-Proteasen) wurden in präklinischen Versuchen bereits erfolgreich Vinylsulfone bei SARS1, MERS und Ebola getestet³². Es steht mit **Camostat® aber ein bereits zugelassener Wirkstoff zur Verfügung** (Indikationen sind Pankreatitis sowie postoperative Refluxösophagitis; Das Sicherheitsprofil ist in diesem Kontext als **äußerst günstig zu bewerten**), **der sich bereits als effektiver Protease-Inhibitor für SARS-CoV1 erwiesen hat³³. Entsprechend sollte hier zügig mit einer klinischen Evaluation bei Covid-19 begonnen werden.****

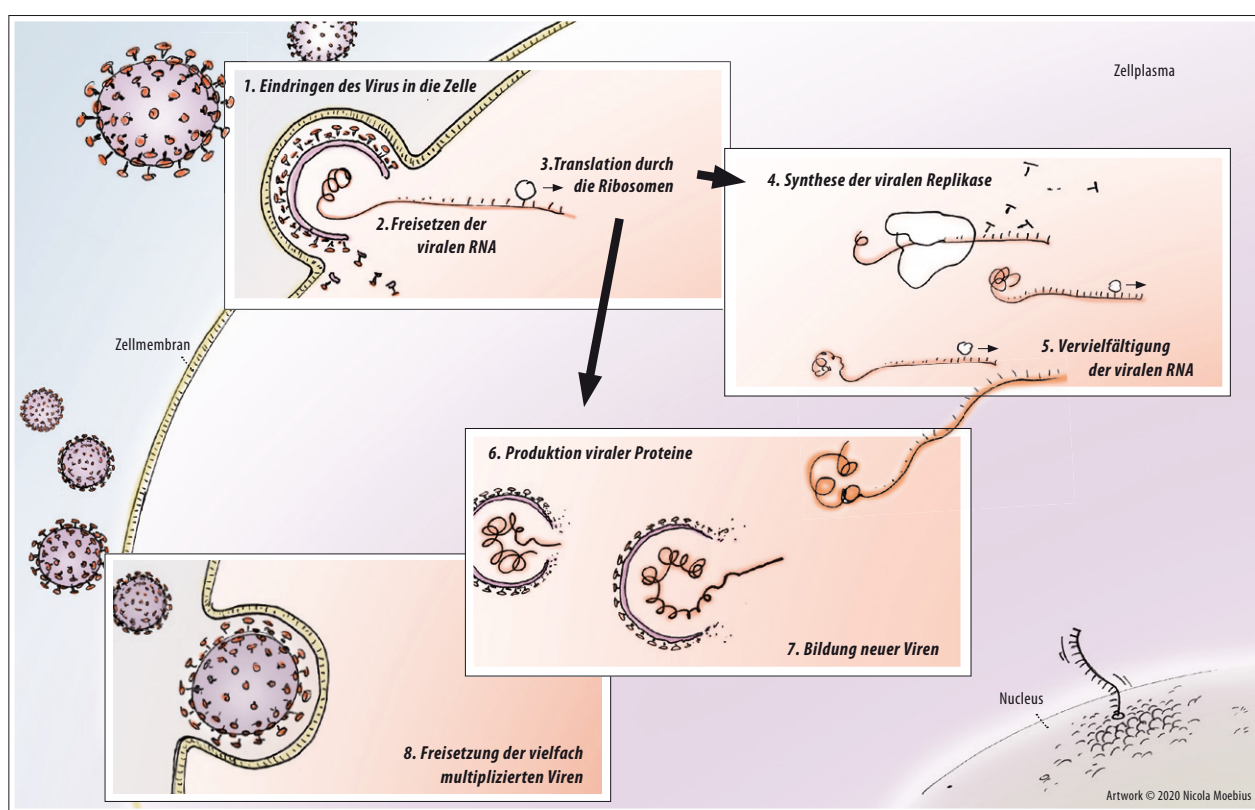


Abbildung 8: Einzelschritte und beteiligte Strukturen der viralen Replikation

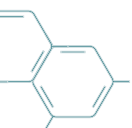
Molekularbiologische Targets (II): Virale RNA-Replikation

Bei SARS-CoV2 handelt es sich um einen RNA-Virus, daher startet die ribosomale Translation des viralen Genoms direkt nach der Fusion des Virus mit der Wirtszelle und der konsekutiven Freisetzung der viralen RNA, eine Transkription ist nicht erforderlich. Eines der ersten viralen Proteine, das hier in größerem Umfang synthetisiert wird ist die RdRP (RNA-dependent RNA-Polymerase), die auch unter ihrem Trivialnamen «Virale Replikase» bekannt ist. Funktion dieses Enzyms ist die Vervielfältigung der viralen RNA. (siehe Abb.8 diese Seite)

Das Virus sorgt damit bereits initial für eine dramatische und exponentielle Vermehrung der viralen RNA. Als Folge nimmt die Synthese viraler Proteine durch die Wirtszelle in extremem Ausmaß zu. Der Replikase kommt daher eine Schlüssel-

bedeutung im Infektionsverlauf zu. Dies umso mehr, berücksichtigt man eine spezielle Eigenart von SARS-CoV2: Die frühzeitige, geradezu initiale Depletion der CD4-Lymphozyten³⁴. Diese unterminiert eine zeitnahe adaptive Immunantwort und begünstigt somit in erheblichem Maß einen ungünstigen klinischen Verlauf von Covid-19. Entsprechend findet sich auch eine Lymphopenie bei 35% der Infizierten mit symptomatischer Progression³⁵. Dies erhöht nicht nur die Virulenz von SARS-CoV2, sondern zudem das Risiko potentiell lebensbedrohlicher Superinfektionen. Die schnelle, exponentielle Zunahme der Viruslast bei Infizierten zu unterbinden genießt konsequenterweise höchste Priorität, das Ausschalten der viralen Replikase wäre entsprechend ein lohnendes Ziel virusstatistischer Interventionen. Nun findet sich die RdRP nicht nur im Repertoire von Sars-CoV2. Zahlreiche weitere (RNA)Viren nutzen diesen Mechanismus, daher verfügen wir bereits über umfangreiches

Wissen und Datenmaterial zu diesem kritischen Enzym. Im Rahmen der seit 2014 mehr oder weniger latenten Ebola-Epidemie in Westafrika und der daraus resultierenden Sorge um eine pandemische Ausbreitung des Ebola-Erregers wurden erstmals umfangreichere Forschungsanstrengungen lanciert, um sowohl Maßnahmen zur spezifischen Prophylaxe (Impfung) als auch Möglichkeiten zu virustatischen Interventionen zu evaluieren. Dabei gelang Gilead (USA) die Entwicklung des Wirkstoffs **Remdesivir®**. Es handelt sich um ein Nukleosidanalogen mit stark hemmender Wirkung auf virale RNA-Polymerasen. Interessanterweise konnte die virustatische Wirkung von Remdesivir nicht nur für Ebola bestätigt werden³⁶, sondern auch für zahlreiche weitere humanpathogene Viren – unter anderem auch für die Coronaviren SARS1 und MERS³⁷, aber auch in vitro für SARS-CoV2³⁸. Der Einsatz bei Covid-19 liegt insofern nahe³⁹, erste individuelle **Behandlungsversuche in Deutschland**



verliefen bereits erfolgreich und mündeten konsequenterweise in weitergehenden, noch laufenden klinischen Studien – in Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Kliniken (federführend hier u.a. das Klinikum Schwabing) und der Virologie der Charité Berlin unter Leitung von Prof. Drosten⁴⁰. Auch in den USA wurden laut der CDC mittlerweile mehrere klinische Studien initiiert⁴¹, gestaffelt nach Schweregrad der Erkrankung (mild⁴², schwer^{43,44}). Zu beachten ist zudem, dass die Lieferkette für Remdesivir nicht von China abhängt. Neben der Effektivität einzelner Wirkstoffe stellt deren Verfügbarkeit ein zweites entscheidendes Kriterium dar, nicht zuletzt da mittelfristig von einem erneuten Aufflammen der SARS-CoV2-Infektionen in China auszugehen ist (eine absehbare Konsequenz aus der einsetzenden Lockerung des «Shut-Downs»). Ein weiterer Wirkstoff ist seit längerem als Off-Label-Option bei verschiedenen viralen Infektionen im Gespräch: **Chloroquin (CQ) bzw. Hydroxychloroquin (HCQ)**, ursprünglich entwickelt zur Behandlung der Malaria und zwischenzeitlich auch mit begrenztem Erfolg eingesetzt bei der Behandlung von SLE (Systemischem Lupus Erythematoses). CQ zeigte sich bereits in der Vergangenheit mit unterschiedlichem Evidenzgrad virustatisch u.a. bei Hepatitis C⁴⁵, Zika-Virus^{46,47}, Influenza⁴⁸ und HIV⁴⁹, wobei diversifizierte Wirkungsmechanismen beobachtet werden konnten (z.B. Autophagie, Uncoating). Bereits 2005 gelang der Nachweis, dass CQ auch virustatisch auf SARS-CoV1 wirkt⁵⁰. Interessanterweise konnte damals ein virustatischer Effekt auf die untersuchten Zellen sowohl bei Vorabbehandlung der Zellen mit CQ und anschließender viraler Exposition, als auch bei Postexpositions-Applikation von CQ bei bereits infizierten Zellen nachgewiesen werden. Offensichtlich ist CQ also in der Lage nicht nur den Eintritt des Erregers in die Wirtszelle zu unterbinden, sondern im weiteren Verlauf auch dessen Vermehrung. Die

Detailanalyse der zu Grunde liegenden Mechanismen knüpft dabei an die aktuellen Erkenntnisse zu SARS-CoV2 an (siehe Abschnitt «Uptake des Virus in die Wirtszelle»): CQ führt zu einer chemischen Modifikation des ACE2-Proteins, die wiederum die Interaktion des viralen Spike-Proteins mit demselben unterbindet. Dem Virus wird der Eintritt verwehrt. Wie es zur intrazellulären Hemmung der Virusvermehrung kommt konnte damals nicht abschließend geklärt werden. **Gao et al. konnten in jüngsten klinischen Studien an Covid-19-Erkrankten in Quingdao, China, den Nachweis führen, dass CQ bei SARS-CoV2-assoziiierter Pneumonie (respektive ARDS) wirksam ist**⁵¹. Da es sich hier definitiv nicht um den Einsatz als Expositionsprophylaxe handelt, stellt sich die Frage nach der intrazellulär-virustatischen Wirkungsweise von CQ umso drängender. Nach derzeitigem Stand der Forschung dürfte ein indirekter Effekt des CQ hierfür ausschlaggebend sein. Bereits 2010 konnten te Velthuis et al. zeigen, dass die Replikase von Coronaviren durch Zink gehemmt wird⁵²:

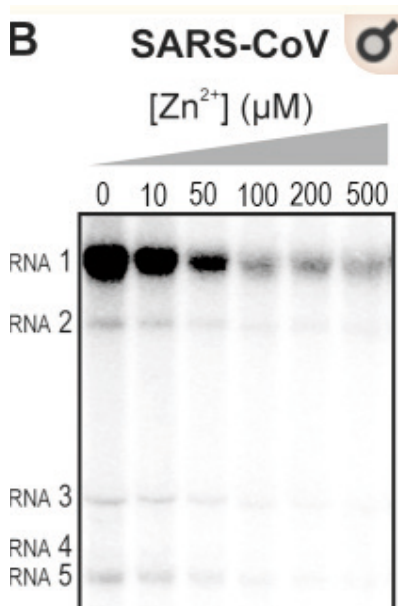
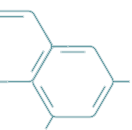


Abbildung 9: Abnahme der viralen RNA-Synthese bei steigender Zink-Konzentration (aus te Velthuis et al., 2010⁵²)

Die beobachtete Abnahme der viralen RNA-Replikation durch ansteigende Zn-Konzentrationen war dabei reversibel. Um also den inhibitorischen Effekt aufrechtzuerhalten, muss die intrazelluläre Zn-Konzentration konstant hochgehalten werden. Zwar werden Zink in der Erfahrungsheilkunde allgemein positive Eigenschaften bei der Bekämpfung viraler Infektionen zugeschrieben, allerdings konnten klinisch prominente, akute Verläufe viraler Infektionen bislang nicht nachweislich effektiv durch Zn-Gaben behandelt werden. Wahrscheinlichstes Problem ist hier die Dipoleigenschaft der Zellmembran, durch die die Passage von Kationen limitiert ist. Vor diesem Hintergrund ist die Arbeit von Xue et al. 2014 zu sehen, die den Nachweis führten, dass es sich bei CQ um einen Zn-Ionophor handelt⁵³. Mit anderen Worten: CQ erhöht die Permeabilität der Zellmembran für Zn und über einen entsprechenden Zn-Einstrom die intrazelluläre Zn-Konzentration. Dabei induziert bereits eine 10µM CQ-Konzentration einen stärkeren Anstieg von Zn innerhalb der Zelle, als die Verzehnfachung der eingesetzten Zink-Menge. Dieser Zusammenhang wird hier deswegen betont, da neben CQ noch zahlreiche weitere Zn-Ionophoren bekannt sind, u.a. Quercetin und EGCG⁵⁴, aber auch Phospholipide wie Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin⁵⁵. Die Effektivität dieser Substanzen bei Covid-19 wurde bislang nicht in klinischen Studien bestätigt, so dass sich der Einsatz bei schweren und kritischen Verläufen verbietet. Aufgrund des Sicherheitsprofils dieser Wirkstoffe, ihrer hohen Verfügbarkeit und dem damit verbundenem geringen finanziellem Aufwand ist ihr Einsatz im Sinne der Prävention, aber auch bei milden Verläufen von Covid-19, durchaus zu erwägen, zumal für eine Reihe von Viren bereits die virustatische Qualität dieser Naturstoffe gezeigt werden konnte^{56,57}.



Molekularbiologische Targets (III): Virale Proteinsynthese

Neben der Vermehrung der viralen RNA durch Polymerasen, ist die Synthese viraler Proteine erforderlich, um neue Viren zu generieren und so die exponentielle Vermehrung des Erregers zu ermöglichen. Der erste Schritt dieser Biosynthese erfolgt durch die Ribosomen der Wirtszelle (vgl. Abb. 8). Allerdings müssen die Proteine, um ihre endgültige Form und Funktion zu erhalten, eine weitergehende Prozessierung durchlaufen. Im Rahmen dieses Vorgangs werden aus einem Precursor-Protein einzelne Abschnitte mittels Proteasen entfernt und die verbleibenden Komponenten zum fertigen Protein zusammengeführt. Ein klassisches Beispiel für eine solche post-translationale Modifikation ist die Produktion von Insulin:

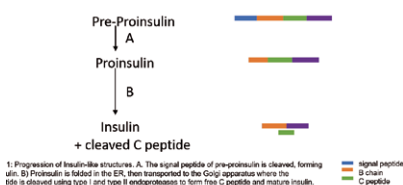


Abbildung 10: Sequenzielle Spaltung von Pre-Pro-Insulin in Pro-Insulin und letztlich in Insulin und C-Peptid mittels Endoproteasen

Diese viralen Endoproteasen wurden bereits vor Jahrzehnten als potentielle Ziele einer antiviralen Therapie identifiziert. Eine ganze Klasse von Medikamenten wurde daraufhin entwickelt – die Protease-Inhibitoren. Ihren Siegeszug traten diese Wirkstoffe im Rahmen der AIDS-Versorgung an. Mittlerweile wurde dieser Ansatz soweit perfektioniert, das HIV-positive Patienten eine annähernd normale Lebenserwartung besitzen. Bereits im Rahmen der SARS-Epidemie Anfang des Jahrtausends konnten Protease-Inhibito-

ren erfolgreich klinisch eingesetzt werden, konkret die **Kombination Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®)**⁵⁸. Die konkreten Vorteile einer virustatischen Intervention mit Protease-Inhibitoren gegenüber einer rein supportiven Betreuung stellten sich in einer retrospektiven Studie als durchaus beeindruckend heraus: Die Mortalität sank von 11% auf 2.3%, der Anteil an Patienten, der im Krankheitsverlauf auf eine invasive Beatmung angewiesen war, von 15.6% auf 0%⁵⁹. In geringerem Umfang konnte die Effektivität dieses Ansatzes auch für MERS belegt werden⁶⁰. In den zuerst von SARS-CoV2 betroffenen asiatischen Ländern kam entsprechend schnell der Gedanke auf,

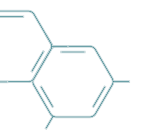
Befund: Sowohl bezüglich des klinischen Verlaufs als auch der Viruslast wies die Behandlungsgruppe keine signifikanten Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe auf⁶⁴. Gleichzeitig veröffentlichten koreanische Mediziner eine Konsensusempfehlung, in der Kaletra® als ähnlich effektiv wie Chloroquin betrachtet wird⁶⁵. Bislang ist es zudem nicht gelungen, Faktoren zu identifizieren, die über Erfolg oder Misserfolg einer Intervention mit Protease-Inhibitoren entscheiden. Zum jetzigen Stand laufen in China neun klinische Studien zur Anwendung dieser Substanzklasse in unterschiedlichen Kombinationen und mit unterschiedlichen Co-Medikationen.

ChiCTR2000029308	2020/1/23	Wuhan Infectious Diseases Hospital	A randomized, open-label, blank-controlled trial for the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir and interferon-alpha 2b in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	2020/1/10
ChiCTR2000029468	2020/2/2	Sichuan People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences	A real-world study for lopinavir/ritonavir (LPV/r) and emtricitabine (FTC)/tenofovir alafenamide fumarate tablets (TAF) regimen in the treatment of 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP)	2020/2/1
ChiCTR2000029539	2020/2/3	Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology	A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in patients with mild 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP)	2020/2/4
ChiCTR2000029541	2020/2/3	Zhongnan Hospital of Wuhan University	A randomized, open, controlled trial for darunavir/cobicistat or lopinavir/ritonavir combined with thymosin a1 in the treatment of 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP)	2020/2/10
ChiCTR2000029548	2020/2/4	The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine	Randomized, open-label, controlled trial for evaluating the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP) patients	2020/2/4
ChiCTR2000029573	2020/2/4	The First Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University	A multicenter, randomized, open-label, positive-controlled trial for the efficacy and safety of recombinant cytokine gene-derived protein injection combined with abidole, lopinavir/ritonavir in the treatment of 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP) patients	2020/2/6
ChiCTR2000029603	2020/2/6	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine	A randomized, open-label, multicenter clinical trial evaluating and comparing the safety and efficiency of ASC09/ritonavir and lopinavir/ritonavir for confirmed cases of 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP)	2020/2/6
ChiCTR2000029741	2020/2/11	The Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University	Efficacy of chloroquine and lopinavir/ritonavir in mild/general novel coronavirus (CoVID-19) infections: a prospective, open-label, multicenter randomized controlled clinical study	2020/2/12
ChiCTR2000029759	2020/2/12	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University	A multicenter, randomized, open-label, controlled trial for the efficacy and safety of ASC09/ritonavir compound tablets and lopinavir/ritonavir (Kaletra) and Arbidol tablets in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	2020/2/15

Abbildung 11: Laufende klinische Studien in der Volksrepublik China zum Einsatz von Protease-Inhibitoren bei Covid-19

die Erfahrungen aus der SARS-Epidemie auf Covid-19 zu übertragen. Erste molekulare Untersuchungen in vitro lieferten bereits im Januar 2020 ermutigende Resultate⁶¹. Mehrere Krankenhäuser begannen daraufhin ihre Covid-19-Patienten mit Kaletra® zu behandeln, einzelne Fallstudien (n<5) mit teils positiven, teils gemischten Resultaten wurden alsbald publiziert^{62,63}. Eine erste, größer angelegte (n=134) und retrospektive Studie in China kam allerdings zu einem ernüchternden

Bis zum Abschluss weiterer Untersuchungen und der Identifikation etwaiger modulierender Einflussfaktoren bleibt der Einsatz von Kaletra® vorerst experimentell und kann nicht als tragende Säule eines Interventionskonzepts angesehen werden.



Evidenzgrade und vorläufige Eskalations-Empfehlungen der unterschiedlichen virustatischen Off-Label-Interventionen

Noch ist es zu früh für eine abschließende Bewertung der aufgeführten Off-Label-Interventionen. Auf Basis der bisher durchgeführten und publizierten vorklinischen und klinischen Anwendungsbeobachtungen ergibt sich jedoch eine vorläufige Rangfolge bezüglich Evidenzgrad (in vitro, Tiermodell, Fallstudie, Retrospektive Kohortenstudie, Randomisierte Studie), Effektivität und Sicherheit:

- (1) Remdesivir
- (2) Chloroquin/Hydroxychloroquin
- (3) Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir)

Diese Einschätzung wird auch von der WHO bestätigt, die aufgrund der bisherigen Datenlage Remdesivir als den Kandidaten mit dem größten Potential einschätzt, effektiver als Kaletra® und sicherer als CQ/HCQ⁶⁶. Auch der Blick auf die momentanen Empfehlungen bezüglich virustatischer Interventionen im europäischen Raum bestätigt diese vorläufige Bilanz:

Disease category	Italy (Lombardia protocol)	France	Netherlands	Switzerland
> Mild-to-moderate disease	No antiviral treatment	No antiviral treatment	No antiviral treatment	No antiviral treatment
> No risk group				
> Mild-to-moderate disease	lopinavir/ritonavir + chloroquine or hydroxychloroquine for 5-7 days	Consider lopinavir/ritonavir; duration depending on monitoring of viral excretion	Consider chloroquine for 5 days	7 (not mentioned)
> Risk group				
> Severe disease	remdesivir + chloroquine or hydroxychloroquine for 5-20 days (if no remdesivir: maintain lopinavir/ritonavir with chloroquine)	remdesivir; duration depending on monitoring of viral excretion (No second choice)	chloroquine D1 (600-300 mg BID)	Lopinavir/ritonavir (atazanavir/ritonavir as second choice)
> Critical disease	remdesivir + chloroquine or hydroxychloroquine for 5-20 days (if no remdesivir: maintain lopinavir/ritonavir with chloroquine)	remdesivir; duration depending on monitoring of viral excretion (Lopinavir/ritonavir as second choice (case by case))	remdesivir (for 10 days) + chloroquine (for 5 days)	remdesivir as first choice (for 10 days)

Abbildung 13: Vergleich verschiedener Off-Label-Protokolle im europäischen Raum ⁶⁷

Dabei kristallisiert sich zudem eine hierarchische Gliederung der Empfehlungen basierend auf dem Schweregrad des klinischen Verlaufs heraus:

Covid-19	CQ/HCQ	Lopinavir + Ritonavir	Remdesivir
Mild - Moderate (Low-Risk patients)			
Mild - Moderate (High-risk patients)	✓	✓	
Severe	✓		✓
Critical			✓

Abbildung 14: Empfohlene Eskalation virustatischer Off-Label-Interventionen abhängig vom Schweregrad des Covid-19-Verlaufs⁶⁷

Während also Protease-Inhibitoren, wenn überhaupt, nur bis hin zu einem moderaten Verlauf (bei Risikopatienten mit relevanten Vorerkrankungen oder kompromittiertem Immunstatus) empfohlen werden, nimmt CQ/HCQ eine Art Scharnierfunktion zwischen moderaten und schweren Verläufen ein, während Remdesivir nach einhelliger Meinung die Intervention der Wahl bei schweren und kritischen Covid-19-Manifestationen darstellt. Für eine detaillierte Übersicht zur Anwendung, zu Dosierungsrichtlinien, Vorsichtsmaßnahmen und zur supportiven Vorgehensweise sei auf jüngste Publikation der Universität Antwerpen verwiesen⁶⁷. Zur groben Orientierung hier einige Zahlen zu den einzelnen Wirkstoffen:

Drug	In vitro activity				In vivo activity (animal models)	Clinical studies	Mechanism of action
SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2	SARS-CoV-1	MERS-CoV			
Remdesivir / GS5734 (compassionate use)	+++ [2,3]	+++ [2-5]	+++ [6]	+++ [7]	+++ [4]	Ongoing for SARS-CoV-2 NCT04252664 NCT04257656 NCT04282730 NCT04292899 NCT04280705 Solidarity trial (WHO); Discovery trial (INSERM)	Interactions with viral polymerase [2,5]
Chloroquine phosphate (not marketed in Belgium, but available via import; also available as magistral preparation as chloroquine phosphate);	+++ [8,9]	++ [10]	++ [6]	+/- [11]	Not studied	Ongoing for SARS-CoV-2 [12] NCT04286503	Fusion and uncoating blockade, by lysosomal alkalization [8,9]; Interaction with the ACE2 receptor [8]; "immunomodulation"?
Hydroxy-chloroquine (Plaquenil®); Used for lupus, rheumatoid arthritis	+/-? [13]	Not studied	+++ [14]	Not studied	Not studied	Ongoing for SARS-CoV-2 NCT04261517 Substantial reduction of SARS-CoV-2 respiratory viral load in treated patients compared to placebo [15]	Not fully elucidated but assumed to be similar to that of chloroquine
Lopinavir / ritonavir (Kaletra®); Used in HIV infection	+/- [16-18]	- [19]	Not studied	Not studied	+/- [4,20]	Weak efficacy for SARS-CoV-1; associated with ribavirin & corticosteroids [18] Negative results for SARS-CoV-2 in both a RCT and observational study [21,22]; NCT04252885 SOLIDARITY trial ongoing (WHO)	SARS-CoV-2 protease inhibition ?

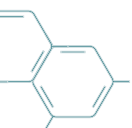
Abbildung 12: Momentaner Forschungsstand zum virustatischen Off-Label-Einsatz von Remdesivir/CQ/HCQ/Lopinavir/Ritonavir⁶⁸

Covid-19	CQ/HCQ	Lopinavir + Ritonavir	Remdesivir
Mild - Moderat (Niedrig-Risiko-gruppe)			
Mild - Moderat (Risikogruppe)	HQC Day 1: 2x400mg Day 2-5: 1x200mg	Only if CQ/HCQ N/A Lopinavir/Ritonavir 400/100mg Day 1-14	
Schwer	HQC Day 1: 2x400mg Day 2-5: 1x200mg	Only if CQ/HCQ N/A Lopinavir/Ritonavir 400/100mg Day 1-14	Day 1: 200mg iv (loading dose) Day 2-10: 1x100mg/d
Kritisch			Day 1: 200mg iv (loading dose) Day 2-10: 1x100mg/d

Abbildung 15: Dosierungsbereiche verschiedener virustatischer Interventionen gestaffelt nach Schweregrad⁶⁷

TEACHING AN OLD PONY NEW TRICKS: VITAMIN C

Es ist den Autoren sehr wohl bewusst, dass die Verwendung von Vitamin C im Kontext eines akuten Infektionsgeschehens nach einer Banalität klingt. Allerdings gilt es im Rahmen einer Diskussion über SARS-CoV2/Covid-19 und Vitamin C einige Punkte zu beachten, die dann



doch wieder eine tiefere Auseinandersetzung mit diesem Thema rechtfertigen: (1) Die Wirkung von Ascorbat im immunologischen Kontext ist **dosisabhängig** und damit indirekt auch abhängig von der Applikationsform. (2) Aktuelle und zum Teil noch laufende, bzw. inzwischen zusätzlich gestartete klinische Studien aus Asien (konkret China und Singapur) belegen eine **virustatische Wirkung von hochdosiertem Ascorbat bei milden bis moderaten (jedoch nicht bei schweren oder kritischen) Verläufen von Covid-19**. Um Missverständnissen und gängigen Vorurteilen vorzubeugen, werden im Folgenden entscheidende, pathobiochemische Hintergründe kurz skizziert, denn nur deren Kenntnis erlaubt die korrekte und effektive Verwendung von Vitamin C im Kontext der aktuellen Herausforderungen.

ASCORBAT ALS ANTIOXIDANS: DIE NO-CONNECTION

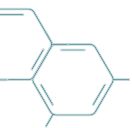
Das menschliche Immunsystem nutzt zur Bekämpfung von Infektionen auf vielen Ebenen NO (Stickstoffmonoxid). Es würde den Rahmen dieser Publikation sprengen die Bedeutung von NO in diesem Kontext umfassend zu beleuchten, hier sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen^{68,69,70}. Interessant mit Blick auf SARS-CoV2 ist die Wirkung von NO auf die virale RNA-Replikation und Proteinbiosynthese. Bereits 2003 konnten Åkerström et al. zeigen, dass NO beide Prozesse bei SARS-CoV1 konzentrationsabhängig hemmt⁷¹, analoge Beobachtungen existieren auch für andere Viren⁷². Dieser Effekt ließ sich sowohl durch Zufuhr von exogenen NO-Donatoren als auch durch Stimulation der endogenen Stickstoffmonoxid-Synthasen (iNOS) erzielen. Zudem gibt es Hinweise, dass NO jenseits einer direkten antiviralen Wirkung, auch entscheidende immunmodulatorische Effekte im Rahmen einer akuten Infektion ausübt⁷³. Leider weisen diese NOS eine hohe Vulnerabilität gegenüber oxidativer Schädigung auf⁷⁴. Hintergrund ist die Abhängigkeit der

NOS von Tetrahydro-Biopterin (BH4) als Co-Faktor⁷⁵. Die Schädigung von BH4 durch Radikale führt zu einer Funktionsänderung («Uncoupling») der NOS: Anstelle von physiologischem NO werden nun Superoxid und Peroxynitrit produziert. Dies potenziert zum einen die fortschreitende Schädigung des BH4, zum anderen kann das sich ausweitende NO-Defizit die virale Replikation begünstigen. Dies wäre eine mögliche Erklärung für ungünstige klinische Verläufe bei Covid-19-Patienten ohne typische Risikovor Erkrankungen (die oxidative Belastung wird standardmäßig nicht erfasst), bzw. ein weiterer Morbiditätsfaktor im Rahmen von Vorerkrankungen, die im Regelfall mit einer oxidativen Belastung einhergehen (u.a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus)⁷⁶. Patel et al. konnten bereits 2002 zeigen, dass Ascorbat mit Blick auf BH4 ein hervorragender Scavenger ist⁷⁷. Der Gedanke **Arginin als Precursor der NO-Synthese zusammen mit Ascorbat** als protektivem Co-Faktor einzusetzen, um die NO-Produktion zu erhöhen, liegt insofern nahe. Der Effektivitätsnachweis eines entsprechenden Kombinations-Protokolls konnte 2012 durch eine Forschungsgruppe um Jinglian Yan geführt werden⁷⁸. Bereits relativ früh, im Rahmen der SARS-CoV2-Epidemie in China, untersuchten chinesische Ärzte am Zhongnan Hospital den Einsatz von Ascorbat bei Covid-19-Patienten. Eine entsprechende, und noch laufende, klinische Studie wurde am 11.02.2020 gestartet (NTC04264533). Die bereits publizierten Zwischenergebnisse sind beachtenswert. Probanden mit Covid-19-Pneumonie wiesen nach intravenöser Gabe von Vitamin C (3-6g/d über mehrere Tage) zu 85% eine signifikante Verbesserung der Symptomatik auf. Gleichzeitig gilt es jedoch zu betonen, dass bei Fällen mit bereits eingetretener Sepsis oder ARDS keine Verbesserung des klinischen Verlaufs erzielt werden konnte⁷⁹. Zu beachten ist zudem, dass der orale Einsatz von Vitamin C an Stelle von Infusionen eine Dosierung von über 12g/d erfordern

würde, um äquivalente pharmakologische Wirkungskonzentrationen zu erzielen. Hintergrund ist hier die deutlich reduzierte intestinale Assimilation von Vitamin C (50%) bei Zufuhr einer Tagesmenge von mehr als 1,5g.

ASCORBAT ALS OXIDANS: HDVC

Die hochdosierte, parenterale Applikation von Vitamin C (**HDVC** – High Dose Vitamin C) wird nach wie vor von der Mehrheit der medizinischen Gemeinde nicht korrekt verstanden. Die gängige Fehlinterpretation ist hier, dass es um den Versuch geht durch geradezu monströse Einzeldosen eine antioxidative Booster-Wirkung zu erzielen. Nichts könnte weiter von der Realität entfernt sein. In hohen Dosierungen (die Grenze liegt hier im Regelfall bei 200mg/kg Einzeldosis i.v.) reagiert Ascorbat im Rahmen der Fenton-Reaktion pro-oxidativ⁸⁰, also als Oxidans – nicht als Antioxidans. Voraussetzung ist die Anwesenheit von Übergangsmetallen. Diese liegen allerdings physiologischerweise v.a. in Form von Fe, Se, Zn und Cu vor. Als Folge kommt es zur massiven Produktion von Hydroxyl-Radikalen⁸¹. Die viruzide Wirkung dieser Moleküle wiederum ist seit langem bekannt und wird verbreitet als antiseptische Maßnahme genutzt⁸². Die parenterale HDVC stellt damit eine völlig konträre Strategie dar im Vergleich zur moderaten Applikation als Scavenger des BH4. An der Xi'an Jiatong Universität in Shanghai wurde genau dieser Ansatz bei Covid-19 verfolgt⁸³, die hochdosierte, intravenöse Gabe von Vitamin C wird inzwischen auch von der Shanghai Treatment Expert Group for nCoV 2019 in ihrem Konsenspapier zu Covid-19 empfohlen (Chinese Journal of Infectious Diseases 2020)⁸⁴. Dies aber ebenfalls für milde bis moderate Verläufe, d.h. bis hin zur Pneumonie, aber ohne Sepsis oder ARDS. Die praktische Durchführung erfolgt dabei mit 200mg/kg Tagesdosis über mehrere Tage und einer Infusionsgeschwindigkeit von 1000mg/h. Ein G6PDH-Mangel (v.a. durch Polymorphismus) ist im Vorfeld auszuschließen.



Abgrenzung komplizierter Covid-19-Verläufe

Wie in den vorigen Abschnitten gezeigt werden konnte, beruht die Wahl der jeweiligen virustatischen Interventionen wesentlich auf dem Schweregrad der Erkrankung. Da die spezifischen Wirkstoffe quantitativ nicht zur Behandlung aller Patienten mit Pneumonie ausreichen, ist es von enormer Bedeutung frühzeitig Patienten zu identifizieren, bei denen sich ein komplizierter Verlauf abzeichnet. (Sepsis, ARDS, Respiratorische Insuffizienz oder Herzversagen). Chen et al. gelang es in einer viel beachteten Publikation in Lancet, den Verlauf spezifischer Laborparameter mit einer erhöhten Morbidität zu korrelieren³⁵. Diese Parameter können insofern (zusätzlich zum Routine-Monitoring) als Frühwarnsystem genutzt und zur Identifizierung geeigneter Patienten für eine virustatische Intervention verwendet werden.

Generell zeichnet sich Covid-19 im Unterschied zu anderen, häufiger auftretenden (virealen) respiratorischen Infektionen durch Lymphopenie (35% der Fälle), Albuminmangel (98% der Fälle), Erhöhung der Leber-Transaminasen (35% der Fälle) sowie Anstieg der Laktatdehydrogenase (76% der Fälle) aus:



Abbildung 16: Typische Entwicklung spezifischer Laborparameter bei Covid-19³⁵

Als Frühmarker eines komplizierten Verlaufs mit erhöhter Letalität eignen sich u.a. anderem deutliche Anstiege des D-Dimers, IL-6, Ferritin, Troponin und LDH:

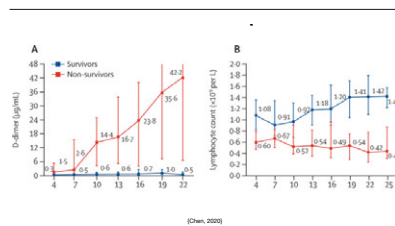


Abbildung 17: D-Dimer und Lymphozyten bei Covid-19 (Blau: Nicht-letaler Verlauf; Rot: Letaler Verlauf)³⁵

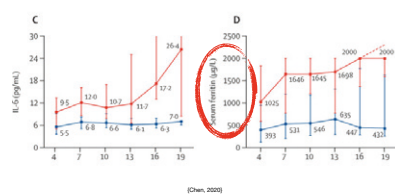


Abbildung 18: IL-6 und Ferritin bei Covid-19 (Blau: Nicht-letaler Verlauf; Rot: Letaler Verlauf)³⁵

Speziell der massive Anstieg des Ferritins ist hochinteressant. Zum einen handelt es sich um einen sehr einfachen, schnell messbaren Parameter, der mit geringem Ressourcen-Einsatz erhoben werden kann. Zum anderen bildet die Akkumulation von Eisen im Kontext der erwähnten Fenton-Reaktion die Grundlage für die Wirksamkeit der HDVC (siehe Abschnitt «Ascorbat als Oxidans: HDVC»).

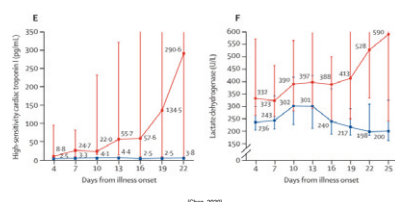


Abbildung 19: Troponin und LDH bei Covid-19 (Blau: Nicht-letaler Verlauf; Rot: Letaler Verlauf)³⁵

Überschießende Immunreaktion: Der Zytokinsturm

Wie bereits im Abschnitt «Eskalationsempfehlungen» (S.11) gezeigt, entwickelt sich bei einem Teil der Patienten eine fatale Überreaktion des Immunsystems mit einem massiven Anstieg von IL-6. Während grundsätzlich eine gesteigerte Immunaktivität zu begrüßen ist, kann

selbige auch Ausmaße annehmen die zu anhaltenden organischen Lungenschäden führen können (vgl. Abschnitt «Langzeitschäden»). Dieses, auch als Zytokinsturm bekannte, Phänomen, trägt durch Auslösen eines Multiorganversagens wesentlich zu einer Erhöhung der Mortalität bei^{85,86}. Im vorigen Abschnitt wurden bereits Parameter aufgelistet, die einen solchen Verlauf frühzeitig andeuten können. Besonderes Augenmerk liegt neben IL-6 und Ferritin auch auf IL-2, GCSF und TNF-α. Zusätzlich kann der HScore herangezogen werden⁸⁷, um Risikopatienten bereits im Vorfeld zu identifizieren.

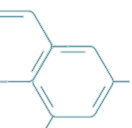
Number of points	
Temperature	
<38.4°C	0
38.4-39.4°C	33
>39.4°C	49
Organomegaly	
None	0
Hepatomegaly or splenomegaly	23
Hepatomegaly and splenomegaly	38
Number of cytopenias*	
One lineage	0
Two lineages	24
Three lineages	34
Triglycerides (mmol/L)	
<1.5 mmol/L	0
1.5-4.0 mmol/L	44
>4.0 mmol/L	64
Fibrinogen (g/L)	
>2.5 g/L	0
<2.5 g/L	30
Ferritin ng/mL	
<2000 ng/mL	0
2000-6000 ng/mL	35
>6000 ng/mL	50
Serum aspartate aminotransferase	
<20 U/L	0
>20 U/L	19
Haemophagocytosis on bone marrow aspirate	
No	0
Yes	35
Known immunosuppression†	
No	0
Yes	18

The HScore™ generates a probability for the presence of secondary HLH. HScore greater than 369 are 93% sensitive and 86% specific for HLH. Note that bone marrow haemophagocytosis is not mandatory for a diagnosis of HLH. HScore can be calculated using an online HScore calculator: <https://www.hscorecalculator.com/>. *Defined as either haemoglobin concentration of <9 g/dL or less (≤571 mmol/L), a white blood cell count of <5000 white blood cells per mm³ or less, or platelet count of <100000 platelets per mm³ or less, or all of these criteria combined. †HIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (ie, glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

Table: HScore for secondary HLH, by clinical parameter

Abbildung 20: Der HScore nach Fardet et al.⁸⁷

Der Ansatz einer immunsuppressiven Therapie bei Entwicklung einer Hyperinflammation liegt nahe⁸⁸. Glücklicherweise steht ein gewisses Portfolio an Gegenmaßnahmen bereit: Unspezifisch in Form der Plasmapherese^{89,90} (diese hat sich u.a. bereits bei Influenza-induzierter ARDS bewährt⁹¹), spezifisch in Form von zielgerichteten Immunmodulatoren. Im Kontext von Covid-19 hat sich hier bereits ein Wirkstoff klinisch bewährt: Tocilizumab⁹². Klinische Studien sind geplant, um den Einsatz dieses IL-6-Rezeptorblockers weiter zu evaluieren⁹³, die vorläufigen Resultate sind bereits sehr ermutigend. Auch weitere Zytokin-



modulatoren befinden sich momentan in der Erprobung für den Einsatz bei Covid-19, u.a. Sarilumab (IL-6-Antagonist), Fingolimod (Lymphozyten-Repressor), Dupilumab (IL-4-Rezeptorantagonist) und Colchizin (Mitosehemmer). Nach jetzigem Stand kann folgendes Vorgehen als Goldstandard angesehen werden:

- (1) Pro-aktives Screening der potenziellen Indikatoren für eine Hyperinflammation (IL-2, IL-2-Rp, IL-6, Ferritin, D-Dimer, HScore)
- (2) Spezifische Intervention mit Tocilizumab
- (3) Unspezifische Intervention mittels Plasmapherese falls (2) nicht verfügbar oder unzureichendes Ansprechen

Bereits bei einer ungünstigen klinischen Performance im Stadium einer Pneumonie sollte das skizzierte Screening einsetzen, für Patienten mit ARDS oder septischem Verlauf kann es als obligatorisch angesehen werden.

Vitamin D: Moderne Mythen

Vor allem in alternativen Medien wird in diesen Zeiten vermehrt der großzügige Einsatz von Vitamin D als Infektions- bzw. Progressionsprophylaxe propagiert. Dies ist mit Blick auf die komplexe Wirkung von Vitamin D auf das Immunsystem äußerst kritisch zu sehen. Eine Infektion wird durch keinen bekannten Wirkstoff verhindert, hier geht es schlicht um Maßnahmen der Hygiene und Expositionsprophylaxe. Aber auch bezüglich der post-infektiösen Situation gilt «Man hüte sich vor Pauschalitäten». Es würde den Rahmen dieser Publikation sprengen auf die mannigfaltigen Details dieses Themas einzugehen, hier sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen^{94,95,96}. Vereinfacht gesagt, ist die immunologische Wirkung von Vitamin D ambivalent und unterscheidet sich zwischen unspezifischer (angeborener) und spezifischer (adaptiver) Abwehr erheblich:

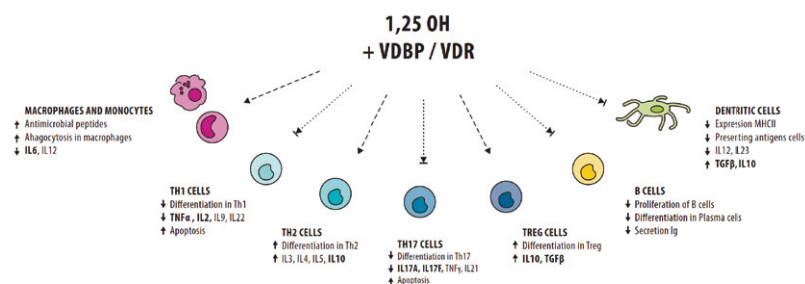


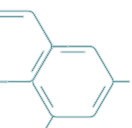
Abbildung 21: Diversifizierte Wirkung von 1,25OH Vitamin D auf das menschliche Immunsystem

Während die unspezifische Abwehr, vor allem in Form der Makrophagen und Monozyten, begünstigt wird, kommt es im adaptiven Immunsystem zu einer Toleranzförderung – d.h. die Reaktivität dieses Teils des Immunsystems nimmt ab. Erfahrungen aus der Therapie von Autoimmunerkrankungen mit Vitamin D zeigen, dass dieses unter bestimmten Bedingungen immunsuppressiv wirken kann⁹⁷. Speziell vor dem Hintergrund einer akuten Infektion mit einem noch unbekannten Virus muss dies kritisch gesehen werden. Zahlreiche Untersuchungen belegen zwar, dass die Inzidenz für zahlreiche Erkrankungen bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln zunimmt⁹⁸, andererseits aber die Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels nicht automatisch zu einer Risikosenkung oder einer besseren klinischen Performance führt^{99,100}. Im Gegenteil, es konnte gezeigt werden, dass hohe Spiegel von 1,25OH D₃ pro-entzündlich bei autoimmun und neuroinflammatorischen Erkrankungen wirken und selbst als Entzündungsmarker fungieren¹⁰¹. Das Zusammenspiel zwischen den einzelnen Vitamin-D-Metaboliten, den Vitamin-D-bindenden Proteinen sowie den (speziell nukleären) Vitamin-D-Rezeptorproteinen (v.a. VDR-gp¹⁰²) ist hochkomplex¹⁰³. Eine gute Vitamin-D-Versorgung wirkt allgemein protektiv bezüglich respiratorischer Infektionen¹⁰⁴, bedeutet im Umkehrschluss aber nicht «viel hilft viel», im Gegenteil. Um die Sinnhaftigkeit einer Vitamin-D-Substitution einzuschätzen wäre es notwendig, zumindest die Metaboliten 1,25OH D₃ und 25OH D₃ sowie deren Ratio zu bestimmen. Nur wenn die

Ratio erhöht ist (>1), 25OH D₃ absolut vermindert und gleichzeitig 1,25OH nicht erhöht vorliegt besteht überhaupt eine Grundlage für eine nennenswerte Vitamin-D-Gabe. Jüngere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Verwendung von Vitamin-D-bindenden Proteinen für eine physiologische Immunregulation sicherer und effektiver sein könnte, als die undifferenzierte Substitution von größeren Mengen Vitamin D¹⁰⁵. Speziell im Kontext der Erhöhung pro-inflammatorischer Zytokine, wird der Vitamin-D-Metabolismus in erheblichem Umfang moduliert und vermehrt 1,25OH D₃ produziert⁹⁵. Ohne Kenntnis der beschriebenen Parameter ist von der pauschalen Einnahme höherer Dosen Vitamin D (teilweise im fünfstelligen Bereich) daher abzuraten.

Ausblick (I): Immunität und Immunitätsnachweis

Bei dem aktuell verwendeten Test zum Nachweis einer SARS-CoV2-Infektion handelt es sich um einen direkten Erregernachweis mittels PCR. Dieses Testprinzip hat unterschiedliche Vor- und Nachteile: (1) Ein positiver Befund kann als beweisend für eine Infektion angesehen werden, allerdings (2) schließt ein negativer Befund eine Infektion nicht mit Sicherheit aus. Hintergrund ist hier die lokal begrenzte Proben-gewinnung im Nasen-Rachenraum. (3) Zudem stellt die Natur des Tests hohe infrastrukturelle Anforderungen. (4)



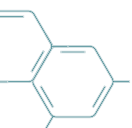
Der gravierendste Nachteil ist allerdings die Tatsache, dass mit diesem Test nicht auf eine etwaig entstandene Immunität geprüft werden kann. Dieser Nachweis wäre aber von enormer Bedeutung, um zu entscheiden, für wen (Infizierte, Ansteckungsverdächtige, Rekonvaleszenten) die angeordneten Isolationsmaßnahmen gelockert oder aufgehoben werden können. Mit Blick auf zukünftige Exit-Strategien aus dem aktuellen «Lockdown» ist dieser Punkt nicht zu unterschätzen. Die aktuellen Restriktionen im sozialen und wirtschaftlichen Leben können nur für einen sehr begrenzten Zeitraum in dieser Intensität aufrechterhalten werden. Die Lockerung dieser Vorschriften alleine nach Alters-Kriterien ist sowohl vom medizinischen als auch vom ethischen Standpunkt aus suboptimal. Der individuelle Nachweis einer erfolgten Immunisierung wäre qualitativ vergleichbar mit einem Impfnachweis. Zudem sind indirekte Erregernachweise mittels serologischem Antikörperrnachweis aus infrastrukturellen Gründen deutlich einfacher und umfangreicher umsetzbar als PCR-Tests. Die Kosten liegen bei einem Bruchteil des RNA-Nachweises und die Durchführung könnte in wesentlich mehr Laboren erfolgen. Die spezielle Natur des Virus erschwert allerdings die Entwicklung eines hochspezifischen Antikörpertests. Als primäres und stärkstes Antigen fungiert das Spike-Protein auf der Hülle von SARS-CoV2. Unglücklicherweise weist gerade das hierfür codierende virale Genom eine sehr hohe Mutationsrate auf¹⁰⁶. Erste Untersuchungen zu einer möglichen Kreuzreaktivität dieses Antigens mit anderen, bereits etablierten Coronaviren, zeigen hier ein erhöhtes Risiko für falsch-positive Befunde an¹⁰⁷. Dies erschwert nicht nur die Entwicklung eines serologischen Nachweisverfahrens, sondern wirft auch Fragen bezüglich der Effektivität eines zukünftigen Impfstoffs auf. Im ungünstigsten Fall ist eine ähnliche Situation wie bei

der saisonalen Influenza zu erwarten: Aufgrund minimaler bis moderater Polymorphismen im viralen Genom, wäre eine jährlich wiederkehrende Infektion möglich, Impfstoffe würden analog niemals hundertprozentig das aktuelle Erregerspektrum abbilden und entsprechend keinen sicheren Schutz gewährleisten. Zu erwarten wäre eher die Abschwächung der klinischen Symptomatik nach erfolgter Infektion, wie wir es von der Gripeschutzimpfung kennen. Ein weiterer, beunruhigender Aspekt wird in den hiesigen Diskussionen noch nicht berücksichtigt. Chinesische Wissenschaftler gingen der Frage nach, in welchem Umfang eine durchgemachte Infektion mit SARS-CoV2 eine anhaltende Immunität hinterlässt. Ernüchterndes Ergebnis: 14% der bereits früher positiv getesteten Personen infizierten sich erneut mit dem Virus¹⁰⁸. *Das Erreichen einer nachhaltigen Herdenimmunität ist vor diesem Hintergrund zumindest mit Fragezeichen zu versehen.* Zudem gibt es ernst zu nehmende Hinweise, dass Infizierte trotz negativem Nasen-Rachenabstrich noch deutlich über die eigentliche Erkrankungsphase hinaus den Virus ausscheiden¹⁰⁹ und übertragen können¹¹⁰. Noch handelt es sich dabei um Beobachtungen bei kleinen Patientenkohorten. In welchem Umfang dies auf die Masse der Infizierten zutrifft ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht absehbar. Sollte sich hier aber ein nennenswerter Prozentsatz herauskristallisieren, würde die Beherrschbarkeit von Infektionsketten deutlich erschwert: Fehlende Langzeitimmunität, prolongierte Ausscheidung des Erregers, potenzielle fäkal-orale Infektion (in Verbindung mit endotrachealer Wanderung der Viren) und permanent zu erwartenden Polymorphismen könnten eine ungute Gemengelage bilden. Nichts desto trotz gibt es ermutigende Neuigkeiten betreffend serologischer Nachweisverfahren. Mehreren Forschergruppen ist es gelungen, hier bezüglich Sensitivität

und Signifikanz deutliche Fortschritte zu erzielen, u.a. am Universitätsspital in Zürich¹¹¹ sowie einer internationalen Forschergemeinschaft aus Australien, USA und Finnland¹¹².

Ausblick (II): Langzeitschäden durch Covid-19

Während die anhaltende Immunität einen positiven Langzeiteffekt einer durchgemachten Infektion darstellt, besteht auch das Risiko nachhaltiger organischer Schäden. Es ist noch bei weitem zu früh, um hier abschließende Aussagen treffen zu können. China verfügt momentan über den größten Pool an geheilten Covid-19-Patienten. Insofern sind erste Daten zu diesem Themenkomplex aus China zu erwarten. In der Tat gibt es hier bereits erste Untersuchungsergebnisse – und sie sind leider wenig ermutigend. Das Princess Margaret Hospital in Kwai Chung stellte bei rund 25% der Gesunden im Rahmen eines Follow-Up-Screenings anhaltende Lungenschäden fest¹¹³: Die Patienten berichteten über Kurzatmigkeit nach geringen Gehstrecken, Lungenfunktionstests ergaben eine Reduktion der Lungenkapazität um 20-30% und CT-Untersuchungen zeigten organische Lungenveränderungen. *Morphologisch muss dies als Hinweis auf Ausbildung einer Lungenfibrose gewertet werden.* Zudem konnte bei verschiedenen Patienten durch Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit mittels PCR bereits der Befall des zentralen Nervensystems durch SARS-CoV2 nachgewiesen werden. Klinisch imponierten diese Fälle durch Symptome einer Enzephalitis¹¹⁴. Auch der Verlust des Geruchs- und/oder Geschmacksinns bei bis zu 30% der Covid-19-Patienten weist auf eine neurologische Beteiligung hin¹¹⁵. Eine retrospektive Studie von Mao et al. konnte belegen, dass neurologische Symptome bei 36%



der Covid-19-Patienten auftraten¹¹⁶. Die Häufigkeit und Intensität neurologischer Symptome korreliert dabei mit dem Schweregrad des allgemeinen Krankheitsverlaufs. Die Frage ob bzw. welche und in welchem Umfang langfristige organische Schäden des Nervensystems auftreten, wird erst in Zukunft beantwortet werden können.

Diskussion: Multimodales, pro-aktives Vorgehen ist gefragt

Im Vordergrund muss jetzt das drängendste Problem der ICU-Gap stehen. Die hier dargelegte vergleichende Analyse epidemiologischer Daten verschiedener Länder und Regionen, die vorläufige und natürlich bei weitem nicht umfassende Auswertung der aktuellen medizinischen und wissenschaftlichen Publikationen, entwerfen dennoch ein recht klares Bild, welche Schritte jetzt zu unternehmen sind, um sich der Corona-Krise zu stellen. Die aufgeführten Maßnahmen sind dabei als Ergänzung der etablierten Leitlinien zur Versorgung von Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer respiratorischen Infektion zu verstehen.

CONTAINMENT

Im Bereich des Containments sollte dem Südkoreanischen Beispiel gefolgt werden: Flächige, massenhafte und vorbehaltlose Testung in eigens eingerichteten, ambulanten Test-Zentren. Effiziente und ressourcenschonende Übermittlung der Testresultate an die Betroffenen und die Gesundheitsbehörden. Gezielte, individuelle Isolation Infizierter statt anhaltendem, generellem «Shut-Down». Perspektivisch die Implementierung serologischer Nachweisverfahren, um Personen mit nachgewiesener Immunität aus dem «SocialDistancing» zu entlassen und

die Gesellschaft und Wirtschaft so auf schnellstem Wege zu entlasten.

PRÄVENTION: MILDE VERLÄUFE BEGÜNSTIGEN

Um einen milden Verlauf der Infektion zu begünstigen bieten sich mehrere der diskutierten Instrumente an: Natürliche Zink-Ionophoren wie Quercetin, EGCG und Phosphatidylcholin. Hochdosiertes orales Vitamin C. Auch Prä- und Probiotika werden nach entsprechenden Untersuchungen und Interventionsversuchen in China zur Prophylaxe empfohlen¹¹⁷. Der Einsatz von Antioxidantien im Allgemeinen erscheint vor dem Hintergrund der NO-Wirkungskette ebenfalls sinnvoll. Hier besteht eine breite Auswahl an Substanzen. Die Unterstützung der Vitamin-D-Achse mittels konservativer Vitamin-D-Substitution und dem Einsatz von Vitamin-D-bindendem Protein kann ebenfalls einen Beitrag leisten. Wo möglich sollte auf den Einsatz von ACE2-Expressions-fördernden Medikamenten verzichtet werden. Am vermeidbarsten dürfte hier der Einsatz von Ibuprofen sein.

INTERVENTION BEI RISIKOPATIENTEN MIT MILDEN VERLAUF

Während für Menschen mit normalem Risikoprofil eine Intervention erst ab moderatem oder schwerem Covid-19 angezeigt ist, sollten Risikopatienten bereits in diesem Stadium kurativ behandelt werden, um intensive supportive Versorgung zu vermeiden. Die HDVC besitzt hier die höchste Verträglichkeit und stellt gleichzeitig die geringsten Ansprüche an die medizinischen Ressourcen. Dementsprechend stellt sie eine allgemeine Empfehlung im Sinne einer Basistherapie dar. Darüberhinausgehend sollten Chloroquin/Hydroxychloroquin eingesetzt werden, die Protease-Inhibitoren stellen demgegenüber eine zweitrangige Empfehlung dar. Risikopatienten und Patienten mit klarer Progression der Erkrankung sollten zudem ein kontinuierliches

Screening mit den einschlägigen Risikoparametern durchlaufen (D-Dimer, Ferritin, LDH, CD4, Troponin, IL-6, TNF- α , IL-2).

INTERVENTIONEN BEI SCHWEREM VERLAUF

Unabhängig von der Risikogruppe sollte spätestens nach Feststellung einer Pneumonie mit dem Einsatz von CQ/HCQ begonnen werden, von Protease-Inhibitoren ist abzusehen. Für Risikogruppen und Patienten mit klarer Progression wäre Remdesivir nun die Intervention der Wahl. Bei Anzeichen einer Hyperinflammation ist der Einsatz von entsprechenden Immunmodulatoren in Erwägung zu ziehen, allen voran Tocilizumab. Alternativ und je nach Einrichtung könnte die Plasmapherese eine Alternative darstellen.

Danksagung

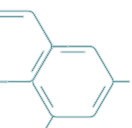
Unser Dank gilt den Medizinern und Forschern weltweit, durch deren unermüdlichen und außerordentlichen Einsatz innerhalb kürzester Zeit ein Datenschatz gewonnen worden konnte, der uns hoffentlich in die Lage versetzt der Herausforderung durch SARS-CoV2 zu begegnen. Unser Dank gilt außerdem dem medizinischen Personal in allen betroffenen Ländern und Regionen. Der mutige und engagierte Einsatz dieser Menschen hat bereits unzählige Leben gerettet. Geben wir ihnen das Werkzeug, das sie benötigen, um diesen Kampf zu gewinnen.

*Florian Schilling, Christian Burghardt,
Dr. Alexander Hierl*

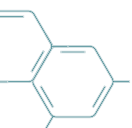


Quellenverzeichnis

- 1 Johns-Hopkins-Universität, abgerufen am 19.03.2020 von <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- 2 Zunyou Wu und Jennifer M. McGoogan, «Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention,» JAMA (2020).
- 3 Prof. Dr. Reinhard Busse, abgerufen 19.03.2020 von <https://www.sciencemedia-center.de/alle-angebote/rapid-reaction/details/news/vorbereitungen-in-kranken-hausern-auf-covid-19/>
- 4 J. R. Ortiz et al., «Population-Based Incidence Estimates of Influenza-Associated Respiratory Failure Hospitalizations, 2003 to 2009,» Am J Respir Crit Care Med 188, no. 6 (2013).
- 5 Gaß, abgerufen 19.03.2020 von https://www.deutschlandfunk.de/covid-19-kliniken-erwarten-drei-mal-so-viele-coronavirus.1939.de.html?drn:news_id=1111339
- 6 Jens Pahn, abgerufen 13.03.2020 von <https://www.n-tv.de/wirtschaft/Bund-ordert-10-000-Beatmungsgeraete-article21640064.html>
- 7 Brockmann, abgerufen 19.03.2020 von <https://www.welt.de/politik/deutschland/plus206639579/Corona-Strategie-Was-die-Europaeer-von-Asien-lernen-koennen.html>
- 8 Verordnung über die Ausdehnung der Meldepflicht nach §6 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 und §7 Absatz 1 Satz 1 des Infektionsschutzgesetzes auf Infektionen mit dem erstmals im Dezember 2019 in Wuhan/Volksrepublik China aufgetretenen neuartigen Coronavirus («2019-nCoV»)
- 9 Ruiyui Li et al., «Substantial Undocumented Infection Facilitates the Rapid Dissemination of Novel Coronavirus (SARS-CoV2),» Science (2020).
- 10 Abgerufen am 13.03.2020 von <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- 11 Abgerufen am 19.03.2020 von <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- 12 Quelle: Johns-Hopkins-Universität, abgerufen am 19.03.2020 von <https://public.flourish.studio/visualisation/1552624/>
- 13 Abgerufen am 13.03.2020 von <https://www.tichyseinblick.de/daili-es-sentials/corona-ein-kurzer-laendervergleich/>
- 14 Kelly Kasulis, abgerufen am 19.03.2020 von <https://www.aljazeera.com/news/2020/03/south-korea-coronavirus-lessons-quick-easy-tests-monitoring-200319011438619.html>
- 15 Science, abgerufen am 17.03.2020 von <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/coronavirus-cases-have-dropped-sharply-south-korea-whats-secret-its-success>
- 16 Prof. Sinn, abgerufen am 21.03.2020 unter <https://www.welt.de/wirtschaft/plus206671483/Hans-Werner-Sinn-zu-Coronavirus-In-Europa-droht-die-Vergemeinschaftung-der-Schulden.html%22%3Ehttps://www.welt.de/wirtschaft/plus206671483/Hans-Werner-Sinn-zu-Coronavirus-In-Europa-droht-die-Vergemeinschaftung-der-Schulden.html%3C/a%3E%3Cbr/%3E%3Cbr/%3EEmpfohlen>
- 17 General-Anzeiger, abgerufen am 22.03.2020 von https://www.general-anzeiger-bonn.de/news/panorama/madrid-ein-tod-alle-sechs-minuten_aid-49688157
- 18 Renhong Yan et al., «Structural Basis for the Recognition of the Sars-Cov-2 by Full-Length Human Ace2,» Science (2020).
- 19 Haibo Zhang et al., «Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Ace2) as a Sars-Cov-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target,» Intensive Care Medicine (2020).
- 20 Lei Fang, George Karakiulakis, and Michael Roth, «Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for Covid-19 Infection?,» The Lancet Respiratory Medicine.
- 21 Deutsches Ärzteblatt, abgerufen am 16.03.2020 unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111070/COVID-19-Zweifeln-am-erhohten-Risiko-fuer-einen-komplizierten-Verlauf-durch-Antihypertensiva>
- 22 Zhang et al., «Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Ace2) as a Sars-Cov-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target,»
- 23 Yanan Cao et al., «Comparative Genetic Analysis of the Novel Coronavirus (2019-Ncov/Sars-Cov-2) Receptor Ace2 in Different Populations,» Cell Discovery 6, no. 1 (2020).
- 24 Xiaolu Tang et al., «On the Origin and Continuing Evolution of Sars-Cov-2,» National Science Review (2020).
- 25 Keiji Kuba et al., «A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (Ace2) in Sars Coronavirus-Induced Lung Injury,» Nature medicine 11, no. 8 (2005).
- 26 Yumiko Imai et al., «Angiotensin-Converting Enzyme 2 Protects from Severe Acute Lung Failure,» Nature 436, no. 7047 (2005).
- 27 Wenhui Li et al., «Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the Sars Coronavirus,» ibid.426, no. 6965 (2003).
- 28 N. A. Dales et al., «Substrate-Based Design of the First Class of Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (Ace2) Inhibitors,» J Am Chem Soc 124, no. 40 (2002).
- 29 Mohammed A. R. Chamsi-Pasha, Zhili Shao, and W. H. Wilson Tang, «Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure,» Current heart failure reports 11, no. 1 (2014).
- 30 M. Haschke et al., «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Healthy Human Subjects,» Clin Pharmacokinet 52, no. 9 (2013).
- 31 A. Khan et al., «A Pilot Clinical Trial of Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Acute Respiratory Distress Syndrome,» Crit Care 21, no. 1 (2017).
- 32 Yanchen Zhou et al., «Protease Inhibitors Targeting Coronavirus and Filovirus Entry,» Antiviral research 116 (2015).
- 33 Miyuki Kawase et al., «Simultaneous Treatment of Human Bronchial Epithelial Cells with Serine and Cysteine Protease Inhibitors Prevents Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Entry,» Journal of virology 86, no. 12 (2012).
- 34 Bo Diao et al., «Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19),» medRxiv (2020).
- 35 Nanshan Chen et al., «Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study,» The Lancet 395, no. 10223 (2020).
- 36 Travis K. Warren et al., «Therapeutic Efficacy of the Small Molecule Gs-5734 against Ebola Virus in Rhesus Monkeys,» Nature 531, no. 7594 (2016).
- 37 Michael K. Lo et al., «Gs-5734 and Its Parent Nucleoside Analog Inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses,» Scientific Reports 7, no. 1 (2017).
- 38 Manli Wang et al., «Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-Ncov) in Vitro,» Cell Research 30, no. 3 (2020).
- 39 Vityala Yethindra, «Role of Gs-5734 (Remdesivir) in Inhibiting Sars-Cov and Mers-Cov: The Expected Role of Gs-5734 (Remdesivir) in Covid-19 (2019-Ncov)-Vyr Hypothesis,» International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences 11, no. SP11 (2020).
- 40 Münchner Merkur, abgerufen am 23.03.2020 von <https://www.merkur.de/lokales/muenchen/stadt-muenchen/medikament-corona-muenchen-remdesivir-krankheit-clemens-wendtner-schwabing-covid-19-mittel-therapie-13608661.html>
- 41 CDC, abgerufen am 21.03.2020 von <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
- 42 NIH, abgerufen am 21.03.2020 von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
- 43 NIH, abgerufen am 21.03.2020 von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>
- 44 NIH, abgerufen am 21.03.2020 von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
- 45 Tomokazu Mizui et al., «Inhibition of Hepatitis C Virus Replication by Chloroquine Targeting Virus-Associated Autophagy,» Journal of Gastroenterology 45, no. 2 (2010).
- 46 Sergey A. Shiryayev et al., «Repurposing of the Anti-Malaria Drug Chloroquine for Zika Virus Treatment and Prophylaxis,» Scientific Reports 7, no. 1 (2017).
- 47 Rodrigo Delvecchio et al., «Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models,» Viruses 8, no. 12 (2016).
- 48 Eng Eong Ooi et al., «In Vitro Inhibition of Human Influenza A Virus Replication by Chloroquine,» Virology Journal 3, no. 1 (2006).
- 49 Romanelli Frank, M. Smith Kelly, and Hoven Ardis Dee, «Chloroquine and Hydroxychloroquine as Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus (Hiv-1) Activity,» Current Pharmaceutical Design 10, no. 21 (2004).
- 50 Martin J. Vincent et al., «Chloroquine Is a Potent Inhibitor of Sars Coronavirus Infection and Spread,» Virology Journal 2, no. 1 (2005).
- 51 Jianjun Gao, Zhenxue Tian, and Xu Yang, «Breakthrough: Chloroquine Phosphate Has Shown Apparent Efficacy in Treatment of Covid-19 Associated Pneumonia in Clinical Studies,» BioScience Trends advpub (2020).
- 52 Aartjan J. W. te Velthuis et al., «Zn(2+) Inhibits Coronavirus and Arterivirus Rna Polymerase Activity in Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture,» PLoS pathogens 6, no. 11 (2010).
- 53 Jing Xue et al., «Chloroquine Is a Zinc Ionophore,» PLoS one 9, no. 10 (2014).
- 54 Husam Dabbagh-Bazarbachi et al., «Zinc Ionophore Activity of Quercetin and Epigallocatechin-Gallate: From Hepa 1-6 Cells to a Liposome Model,» Journal of Agricultural and Food Chemistry 62, no. 32 (2014).
- 55 C. A. Tyson, H. Vande Zande, and D. E. Green, «Phospholipids as Ionophores,» J Biol Chem 251, no. 5 (1976).
- 56 Hwa Jung Choi et al., «Inhibitory Effects of Quercetin 3-Rhamnoside on Influenza A Virus Replication,» European Journal of Pharmaceutical Sciences 37, no. 3-4 (2009).
- 57 Takumi Furuta et al., «Concise Synthesis of Dideoxy-Epigallocatechin Gallate (Do-Eggc) and Evaluation of Its Anti-Influenza Virus Activity,» Bioorganic & medicinal chemistry letters 17, no. 11 (2007).
- 58 C M Chu et al., «Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Sars: Initial Virological and Clinical Findings,» Thorax 59, no. 3 (2004).
- 59 TL Que, VCW Wong, and KY Yuen, «Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome with Lopinavir/Ritonavir: A Multicentre Retrospective Matched Cohort Study,» Hong Kong Med J 9, no. 6 (2003).
- 60 Uh Jin Kim et al., «Case Report Combination Therapy with Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin and Interferon-A for Middle East Respiratory Syndrome,» Antiviral therapy 21 (2016).
- 61 Shen Lin et al., «Molecular Modeling Evaluation of the Binding Effect of Ritonavir, Lopinavir and Darunavir to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Proteases,» bioRxiv (2020).
- 62 Zhenwei Wang et al., «Clinical Characteristics and Therapeutic Procedure for Four Cases with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Receiving Combined Chinese and Western Medicine Treatment,» BioScience Trends 14, no. 1 (2020).
- 63 Barnaby Edward Young et al., «Epidemiological Features and Clinical Course of Patients Infected with Sars-Cov-2 in Singapore,» JAMA (2020).
- 64 Bin Cao et al., «A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19,» New England Journal of Medicine (2020).
- 65 Korea Biomedical Review, abgerufen am 19.03.2020 von <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>

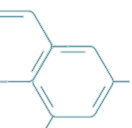


- 66 Organization World Health, Who R&D Blueprint: Informal Consultation on Prioritization of Candidate Therapeutic Agents for Use in Novel Coronavirus 2019 Infection, Geneva, Switzerland, 24 January 2020 (Geneva: World Health Organization, 2020).
- 67 Interim clinical Guidance for patients suspected of/confirmed with Covid-19 in Belgium, abgerufen am 19.03.20 von https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewilhrGOq7PoAhXNQxUIHULADO4QF-jAAegQIBxAB&url=https%3A%2F%2Fepidemiology.wiv-isp.be%2FDocuments%2FCovid19%2FCOVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf&usq=A0vVaw2E-RZ06FVZexqj6nPcq
- 68 Shailaza Shreshtha et al., «Nitric Oxide: Its Role in Immunity,» *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 12, no. 7 (2018).
- 69 John W. Coleman, «Nitric Oxide in Immunity and Inflammation,» *International Immunopharmacology* 1, no. 8 (2001).
- 70 Christian Bogdan, «Nitric Oxide Synthase in Innate and Adaptive Immunity: An Update,» *Trends in Immunology* 36, no. 3 (2015).
- 71 Sara Åkerström et al., «Nitric Oxide Inhibits the Replication Cycle of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus,» *Journal of Virology* 79, no. 3 (2005).
- 72 G Karupiah et al., «Inhibition of Viral Replication by Interferon-Gamma-Induced Nitric Oxide Synthase,» *Science* 261, no. 5127 (1993).
- 73 T Akaike and H Maeda, «Nitric Oxide and Virus Infection,» *Immunology* 101, no. 3 (2000).
- 74 Susanne Karbach et al., «Enos Uncoupling in Cardiovascular Diseases - the Role of Oxidative Stress and Inflammation,» *Current Pharmaceutical Design* 20, no. 22 (2014).
- 75 L. Moens An and A. Kass David, «Tetrahydrobiopterin and Cardiovascular Disease,» *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26, no. 11 (2006).
- 76 AC Maritim, aRA Sanders, and JB Watkins Iii, «Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review,» *Journal of biochemical and molecular toxicology* 17, no. 1 (2003).
- 77 Kantilal B. Patel et al., «Oxidation of Tetrahydrobiopterin by Biological Radicals and Scavenging of the Trihydrobiopterin Radical by Ascorbate,» *Free Radical Biology and Medicine* 32, no. 3 (2002).
- 78 Jinglian Yan, Guodong Tie, and Louis M. Messina, «Tetrahydrobiopterin, L-Arginine and Vitamin C Act Synergistically to Decrease Oxidant Stress and Increase Nitric Oxide That Increases Blood Flow Recovery after Hindlimb Ischemia in the Rat,» *Molecular Medicine* 18, no. 8 (2012).
- 79 NIH, abgerufen am 19.03.2020 von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>
- 80 MMHCM Valko, H Morris, and MTD Cronin, «Metals, Toxicity and Oxidative Stress,» *Current medicinal chemistry* 12, no. 10 (2005).
- 81 Klaudia Jomova, Stanislav Baros, and Marian Valko, «Redox Active Metal-Induced Oxidative Stress in Biological Systems,» *Transition Metal Chemistry* 37, no. 2 (2012).
- 82 Richard Potember and Wayne Bryden, «Hydroxyl Free Radical-Induced Decontamination of Airborne Spores, Viruses and Bacteria in a Dynamic System,» (Google Patents, 2007).
- 83 Xibei Hospital, abgerufen am 19.03.2020 von <http://2yuan.xjtu.edu.cn/Html/News/Articles/21774.html>
- 84 Abgerufen am 19.03.2020 von <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>
- 85 Puja Mehta et al., «Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression,» *The Lancet* 395, no. 10229 (2020).
- 86 XinhuaNet, abgerufen am 10.03.2020 von http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/18/c_138795808.htm
- 87 L. Fardet et al., «Development and Validation of the Hscore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome,» *Arthritis Rheumatol* 66, no. 9 (2014).
- 88 P. Mehta et al., «Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression,» *Lancet* (2020).
- 89 D. Demirkol et al., «Hyperferritinemia in the Critically Ill Child with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/ Sepsis/Multiple Organ Dysfunction Syndrome/Macrophage Activation Syndrome: What Is the Treatment?,» *Crit Care* 16, no. 2 (2012).
- 90 Xia Xiao et al., «Plasma Exchange Can Be an Alternative Therapeutic Modality for Severe Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor-T Cell Infusion: A Case Report,» *Clinical Cancer Research* (2018).
- 91 P. Patel et al., «Use of Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Therapy in 2009 Ph1n1 Influenza a--an Associated Respiratory Failure and Hemodynamic Shock,» *Pediatr Crit Care Med* 12, no. 2 (2011).
- 92 Johns Hopkins University, abgerufen am 25.03.2020 von https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2_
- 93 NIH, abgerufen am 19.03.2020 von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315480>
- 94 Maria C. Borges, Ligia A. Martini, and Marcelo M. Rogero, «Current Perspectives on Vitamin D, Immune System, and Chronic Diseases,» *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 27, no. 4 (2011).
- 95 D. D. Bikle, «Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways,» *Curr Osteoporos Rep* 7, no. 2 (2009).
- 96 Jun Sun, «Vitamin D and Mucosal Immune Function,» *Current opinion in gastroenterology* 26, no. 6 (2010).
- 97 Y. Arnsen, H. Amital, and Y. Shoenfeld, «Vitamin D and Autoimmunity: New Aetiological and Therapeutic Considerations,» *Ann Rheum Dis* 66, no. 9 (2007).
- 98 P. Autier et al., «Vitamin D Status and Ill Health: A Systematic Review,» *Lancet Diabetes Endocrinol* 2, no. 1 (2014).
- 99 M. Chung et al., «Vitamin D with or without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force,» *Ann Intern Med* 155, no. 12 (2011).
- 100 Thomas F. Wayne, Jr., «Vitamin D: Popular Cardiovascular Supplement but Benefit Must Be Evaluated,» *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc* 20, no. 2 (2011).
- 101 G. P. Blaney, P. J. Albert, and A. D. Proal, «Vitamin D Metabolites as Clinical Markers in Autoimmune and Chronic Disease,» *Ann N Y Acad Sci* 1173 (2009).
- 102 Wendy Dankers et al., «Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential,» *Frontiers in immunology* 7 (2017).
- 103 Rene F. Chun et al., «Vitamin D and Dbp: The Free Hormone Hypothesis Revisited,» *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 144 Pt A (2014).
- 104 Jaykaran Charan et al., «Vitamin D for Prevention of Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 3, no. 4 (2012).
- 105 Martin Kongsbak et al., «Vitamin D-Binding Protein Controls T Cell Responses to Vitamin D,» *BMC Immunology* 15, no. 1 (2014).
- 106 Tang et al., «On the Origin and Continuing Evolution of Sars-Cov-2,»
- 107 Huibin Lv et al., «Cross-Reactive Antibody Response between Sars-Cov-2 and Sars-Cov Infections,» *bioRxiv* (2020).
- 108 Li Liuqian, «14% of Recovered Covid-19 Patients in Guangdong Tested Positive Again,» *Caixin* (2020).
- 109 Yuhuan Xing et al., «Prolonged Presence of Sars-Cov-2 in Feces of Pediatric Patients During the Convalescent Phase,» *medRxiv* (2020).
- 110 Fei Zhou et al., «Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study,» *The Lancet* 395, no. 10229 (2020).
- 111 Top Online, abgerufen am 24.03.2020 von <https://www.toponline.ch/news/zuernich/detail/news/unisptal-lanciert-neuen-corona-bluttest-00131119/>
- 112 Fatima Amanat et al., «A Serological Assay to Detect Sars-Cov-2 Seroconversion in Humans,» *medRxiv* (2020).
- 113 South China Morning Post, abgerufen am 15.03.2020 von <https://www.scmp.com/news/hong-kong/health-environment/article/3074988/coronavirus-some-recovered-patients-may-have>
- 114 Xinhua Net, abgerufen am 15.03.2020 von http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm
- 115 Cureus, abgerufen am 21.03.2020 von <https://www.cureus.com/articles/29414-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy>
- 116 Ling Mao et al., «Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with Covid-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study,» *medRxiv* (2020).
- 117 Kaijin Xu et al., «Management of Corona Virus Disease-19 (Covid-19): The Zhejiang Experience,» *Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences* 49, no. 1 (2020).



Literaturnachweise

- Akaike, T. and H Maeda. «Nitric Oxide and Virus Infection.» *Immunology* 101, no. 3 (2000): 300-08.
- Åkerström, Sara, Mehrdad Mousavi-Jazi, Jonas Klingström, Mikael Leijon, Åke Lundkvist, and Ali Mirazimi. «Nitric Oxide Inhibits the Replication Cycle of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus.» *Journal of Virology* 79, no. 3 (2005): 1966.
- Amanat, Fatima, Thi Nguyen, Veronika Chromikova, Shirin Strohmeier, Daniel Stadlbauer, Andres Javier, Kaijun Jiang, et al. «A Serological Assay to Detect Sars-Cov-2 Seroconversion in Humans.» *medRxiv* (2020): 2020.03.17.20037713.
- Arnsen, Y., H. Amital, and Y. Shoenfeld. «Vitamin D and Autoimmunity: New Aetiological and Therapeutic Considerations.» [In eng]. *Ann Rheum Dis* 66, no. 9 (Sep 2007): 1137-42.
- Autier, P., M. Boniol, C. Pizot, and P. Mullie. «Vitamin D Status and Ill Health: A Systematic Review.» [In eng]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2, no. 1 (Jan 2014): 76-89.
- Bikle, D. D. «Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways.» [In eng]. *Curr Osteoporos Rep* 7, no. 2 (Jul 2009): 58-63.
- Blaney, G. P., P. J. Albert, and A. D. Proal. «Vitamin D Metabolites as Clinical Markers in Autoimmune and Chronic Disease.» [In eng]. *Ann N Y Acad Sci* 1173 (Sep 2009): 384-90.
- Bogdan, Christian. «Nitric Oxide Synthesis in Innate and Adaptive Immunity: An Update.» *Trends in Immunology* 36, no. 3 (2015/03/01/ 2015): 161-78.
- Borges, Maria C., Lígia A. Martini, and Marcelo M. Rogero. «Current Perspectives on Vitamin D, Immune System, and Chronic Diseases.» [In eng]. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 27, no. 4 (2011): 399-404.
- Cao, Bin, Yeming Wang, Danning Wen, Wen Liu, Jingli Wang, Guohui Fan, Lianguo Ruan, et al. «A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.» *New England Journal of Medicine* (2020).
- Cao, Yanan, Lin Li, Zhimin Feng, Shengqing Wan, Peide Huang, Xiaohui Sun, Fang Wen, et al. «Comparative Genetic Analysis of the Novel Coronavirus (2019-NCoV/Sars-Cov-2) Receptor Ace2 in Different Populations.» *Cell Discovery* 6, no. 1 (2020/02/24 2020): 11.
- Chamsi-Pasha, Mohammed A. R., Zhili Shao, and W. H. Wilson Tang. «Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure.» [In eng]. *Current heart failure reports* 11, no. 1 (2014): 58-63.
- Charan, Jaykaran, Jagdish P. Goyal, Deepak Saxena, and Preeti Yadav. «Vitamin D for Prevention of Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis.» [In eng]. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 3, no. 4 (2012): 300-03.
- Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, et al. «Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study.» *The Lancet* 395, no. 10223 (2020): 507-13.
- Choi, Hwa Jung, Jae Hyoung Song, Kwi Sung Park, and Dur Han Kwon. «Inhibitory Effects of Quercetin 3-Rhamnoside on Influenza A Virus Replication.» *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 37, no. 3-4 (2009): 329-33.
- Chu, C. M., V. C. C. Cheng, I. F. N. Hung, M. M. L. Wong, K. H. Chan, K. S. Chan, R. Y. T. Kao, et al. «Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Sars: Initial Virological and Clinical Findings.» *Thorax* 59, no. 3 (2004): 252-56.
- Chun, Rene F., Bradford E. Peercy, Eric S. Orwoll, Carrie M. Nielson, John S. Adams, and Martin Hewison. «Vitamin D and Dbp: The Free Hormone Hypothesis Revisited.» [In eng]. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 144 Pt A (2014): 132-37.
- Chung, M., J. Lee, T. Terasawa, J. Lau, and T. A. Trikalinos. «Vitamin D with or without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force.» [In eng]. *Ann Intern Med* 155, no. 12 (Dec 20 2011): 827-38.
- Coleman, John W. «Nitric Oxide in Immunity and Inflammation.» *International Immunopharmacology* 1, no. 8 (2001/08/01/ 2001): 1397-406.
- Dabbagh-Bazarbachi, Husam, Gael Clergeaud, Isabel M. Quesada, Mayreli Ortiz, Clara K. O'Sullivan, and Juan B. Fernández-Larrea. «Zinc Ionophore Activity of Quercetin and Epigallocatechin-Gallate: From Hepa 1-6 Cells to a Liposome Model.» *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 62, no. 32 (2014/08/13 2014): 8085-93.
- Dales, N. A., A. E. Gould, J. A. Brown, E. F. Calderwood, B. Guan, C. A. Minor, J. M. Gavin, et al. «Substrate-Based Design of the First Class of Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (Ace2) Inhibitors.» [In eng]. *J Am Chem Soc* 124, no. 40 (Oct 9 2002): 11852-3.
- Dankers, Wendy, Edgar M. Colin, Jan Piet van Hamburg, and Erik Lubberts. «Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential.» [In eng]. *Frontiers in immunology* 7 (2017): 697-97.
- Delvecchio, Rodrigo, Luiza M. Higa, Paula Pezzuto, Ana Luiza Valadao, Patricia P. Garcez, Fábio L. Monteiro, Erick C. Loiola, et al. «Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models.» *Viruses* 8, no. 12 (2016): 322.
- Demirkol, D., D. Yildizdas, B. Bayrakci, B. Karapinar, T. Kendirli, T. F. Koroglu, O. Dursun, et al. «Hyperferritinemia in the Critically Ill Child with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Sepsis/ Multiple Organ Dysfunction Syndrome/ Macrophage Activation Syndrome: What Is the Treatment?» [In eng]. *Crit Care* 16, no. 2 (Dec 12 2012): R52.
- Diao, Bo, Chenhui Wang, Yingjun Tan, Xiewan Chen, Ying Liu, Lifeng Ning, Li Chen, et al. «Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19).» *medRxiv* (2020): 2020.02.18.20024364.
- Fang, Lei, George Karakioulakis, and Michael Roth. «Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for Covid-19 Infection?» *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Fardet, L., L. Galicier, O. Lambotte, C. Marzac, C. Aumont, D. Chahwan, P. Coppo, and G. Hejblum. «Development and Validation of the Hscore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome.» [In eng]. *Arthritis Rheumatol* 66, no. 9 (Sep 2014): 2613-20.
- Frank, Romanelli, M. Smith Kelly, and Hoven Ardis Dee. «Chloroquine and Hydroxychloroquine as Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus (Hiv-1) Activity.» *Current Pharmaceutical Design* 10, no. 21 (2004): 2643-48.
- Furuta, Takumi, Yasuo Hirooka, Ayako Abe, Yusuke Sugata, Mitsuru Ueda, Kouki Murakami, Takashi Suzuki, Kiyoshi Tanaka, and Toshiyuki Kan. «Concise Synthesis of Dideoxy-Epigallocatechin Gallate (Do-Egcg) and Evaluation of Its Anti-Influenza Virus Activity.» *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 17, no. 11 (2007): 3095-98.
- Gao, Jianjun, Zhenxue Tian, and Xu Yang. «Breakthrough: Chloroquine Phosphate Has Shown Apparent Efficacy in Treatment of Covid-19 Associated Pneumonia in Clinical Studies.» *BioScience Trends advpub* (2020).
- Haschke, M., M. Schuster, M. Poglitsch, H. Loibner, M. Salzberg, M. Bruggisser, J. Penninger, and S. Krahenbuhl. «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Healthy Human Subjects.» [In eng]. *Clin Pharmacokinet* 52, no. 9 (Sep 2013): 783-92.
- Imai, Yumiko, Keiji Kuba, Shuan Rao, Yi Huan, Feng Guo, Bin Guan, Peng Yang, et al. «Angiotensin-Converting Enzyme 2 Protects from Severe Acute Lung Failure.» *Nature* 436, no. 7047 (2005): 112-16.
- Jomova, Klaudia, Stanislav Baros, and Marian Valko. «Redox Active Metal-Induced Oxidative Stress in Biological Systems.» *Transition Metal Chemistry* 37, no. 2 (2012/03/01 2012): 127-34.
- Karbach, Susanne, Philip Wenzel, Ari Waisman, Thomas Munzel, and Andreas Daiber. «Enos Uncoupling in Cardiovascular Diseases - the Role of Oxidative Stress and Inflammation.» *Current Pharmaceutical Design* 20, no. 22 (// 2014): 3579-94.
- Karupiah, G, QW Xie, RM Buller, C Nathan, C Duarte, and JD MacMicking. «Inhibition of Viral Replication by Interferon-Gamma-Induced Nitric Oxide Synthase.» *Science* 261, no. 5127 (1993): 1445-48.
- Kawase, Miyuki, Kazuya Shirato, Lia van der Hoek, Fumihiro Taguchi, and Shutoku Matsuyama. «Simultaneous Treatment of Human Bronchial Epithelial Cells with Serine and Cysteine Protease Inhibitors Prevents Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Entry.» *Journal of virology* 86, no. 12 (2012): 6537-45.
- Khan, A., C. Benthin, B. Zeno, T. E. Albertson, J. Boyd, J. D. Christie, R. Hall, et al. «A Pilot Clinical Trial of Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Acute Respiratory Distress Syndrome.» [In eng]. *Crit Care* 21, no. 1 (Sep 7 2017): 234.
- Kim, Uh Jin, Eun-Jeong Won, Seung-Jung Kee, Sook-In Jung, and Hee-Chang Jang. «Case Report Combination Therapy with Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin and Interferon-A for Middle East Respiratory Syndrome.» *Antiviral therapy* 21 (2016): 455-59.
- Kongsbak, Martin, Marina Rode von Essen, Trine Bøegh Levring, Peter Schjerling, Anders Woetmann, Niels Ødum, Charlotte Menné Bonefeld, and Carsten Geisler. «Vitamin D-Binding Protein Controls T Cell Responses to Vitamin D.» *BMC Immunology* 15, no. 1 (2014).
- Kuba, Keiji, Yumiko Imai, Shuan Rao, Hong Gao, Feng Guo, Bin Guan, Yi Huan, et al. «A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (Ace2) in Sars Coronavirus-Induced Lung Injury.» *Nature medicine* 11, no. 8 (2005): 875-79.
- Li, Ruiyun, Sen Pei, Bin Chen, Yimeng Song, Tao Zhang, Wan Yang, and Jeffrey Shaman. «Substantial Undocumented Infection Facilitates the Rapid Dissemination of Novel Coronavirus (SARS-CoV2).» *Science* (2020): eabb3221.
- Li, Wenhui, Michael J Moore, Natalya Vasilieva, Jianhua Sui, Swee Kee Wong, Michael A Berne, Mohan Somasundaran, et al. «Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the Sars Coronavirus.» *Nature* 426, no. 6965 (2003): 450-54.
- Lin, Shen, Runnan Shen, Jingdong He, Xinhao Li, and Kushun Guo. «Molecular Modeling Evaluation of the Binding Effect of Ritonavir, Lopinavir and Darunavir to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Proteases.» *bioRxiv* (2020): 2020.01.31.929695.
- Liuqian, Li. «14% of Recovered Covid-19 Patients in Guangdong Tested Positive Again.» *Caixin* (2020).
- Lo, Michael K., Robert Jordan, Aaron Arvey, Jawahar Sudhamsu, Punya Shrivastava-Ranjan, Anne L. Hotard, Mike Flint, et al. «Gs-5734 and Its Parent Nucleoside Analog Inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses.» *Scientific Reports* 7, no. 1 (2017/03/06 2017): 43395.
- Lv, Huibin, Nicholas C. Wu, Owen Tak-Yin Tsang, Meng Yuan, Ranawaka A. P. M. Perera, Wai Shing Leung, Ray T. Y. So, et al. «Cross-Reactive Antibody Response between Sars-Cov-2 and Sars-Cov Infections.» *bioRxiv* (2020): 2020.03.15.993097.



- Mao, Ling, Mengdie Wang, Shanghai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, Candong Hong, Yifan Zhou, et al. «Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with Covid-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study.» medRxiv (2020): 2020.02.22.20026500.
- Maritim, AC, aRA Sanders, and JB Watkins Iii. «Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review.» Journal of biochemical and molecular toxicology 17, no. 1 (2003): 24-38.
- Mehta, P., D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall, and J. J. Manson. «Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression.» [In eng]. Lancet (Mar 16 2020).
- Mehta, Puja, Daniel F. McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S. Tattersall, and Jessica J. Manson. «Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression.» The Lancet 395, no. 10229 (2020): 1033-34.
- Mizui, Tomokazu, Shunhei Yamashina, Isei Tanida, Yoshiyuki Takei, Takashi Ueno, Naoya Sakamoto, Kenichi Ikejima, et al. «Inhibition of Hepatitis C Virus Replication by Chloroquine Targeting Virus-Associated Autophagy.» Journal of Gastroenterology 45, no. 2 (2010/02/01 2010): 195-203.
- Moen An, L., and A. Kass David. «Tetrahydrobiopterin and Cardiovascular Disease.» Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 26, no. 11 (2006/11/01 2006): 2439-44.
- Ooi, Eng Eong, Janet Seok Wei Chew, Jin Phang Loh, and Robert C. S. Chua. «In Vitro Inhibition of Human Influenza A Virus Replication by Chloroquine.» Virology Journal 3, no. 1 (2006/05/29 2006): 39.
- Ortiz, J. R., K. M. Neuzil, T. C. Rue, H. Zhou, D. K. Shay, P. Y. Cheng, C. R. Cooke, and C. H. Goss. «Population-Based Incidence Estimates of Influenza-Associated Respiratory Failure Hospitalizations, 2003 to 2009.» [In eng]. Am J Respir Crit Care Med 188, no. 6 (Sep 15 2013): 710-5.
- Patel, Kantilal B., Michael R. L. Stratford, Peter Wardman, and Steven A. Everett. «Oxidation of Tetrahydrobiopterin by Biological Radicals and Scavenging of the Trihydrobiopterin Radical by Ascorbate.» Free Radical Biology and Medicine 32, no. 3 (2002/02/01 2002): 203-11.
- Patel, P., V. Nandwani, J. Vanchiere, S. A. Conrad, and L. K. Scott. «Use of Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Therapy in 2009 Ph1n1 Influenza a--an Associated Respiratory Failure and Hemodynamic Shock.» [In eng]. Pediatr Crit Care Med 12, no. 2 (Mar 2011): e87-9.
- Potember, Richard, and Wayne Bryden. «Hydroxyl Free Radical-Induced Decontamination of Airborne Spores, Viruses and Bacteria in a Dynamic System.» Google Patents, 2007.
- Que, TL, VCW Wong, and KY Yuen. «Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome with Lopinavir/Ritonavir: A Multicentre Retrospective Matched Cohort Study.» Hong Kong Med J 9, no. 6 (2003): 399-406.
- Shiryaev, Sergey A., Pinar Mesci, Antonella Pinto, Isabella Fernandes, Nicholas Sheets, Sujana Shrestha, Chen Farhy, et al. «Repurposing of the Anti-Malaria Drug Chloroquine for Zika Virus Treatment and Prophylaxis.» Scientific Reports 7, no. 1 (2017/11/17 2017): 15771.
- Shreshtha, Shailaza, Preeti Sharma, Pradeep Kumar, Rachna Sharma, and SP Singh. «Nitric Oxide: Its Role in Immunity.» Journal of Clinical & Diagnostic Research 12, no. 7 (2018).
- Sun, Jun. «Vitamin D and Mucosal Immune Function.» [In eng]. Current opinion in gastroenterology 26, no. 6 (2010): 591-95.
- Tang, Xiaolu, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao, Xinkai Wu, Yuange Duan, et al. «On the Origin and Continuing Evolution of Sars-Cov-2.» National Science Review (2020).
- te Velthuis, Aartjan J. W., Sjoerd H. E. van den Worm, Amy C. Sims, Ralph S. Baric, Eric J. Snijder, and Martijn J. van Hemert. «Zn(2+) Inhibits Coronavirus and Arterivirus Rna Polymerase Activity in Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture.» [In eng]. PLoS pathogens 6, no. 11 (2010): e1001176-e76.
- Tyson, C. A., H. Vande Zande, and D. E. Green. «Phospholipids as Ionophores.» [In eng]. J Biol Chem 251, no. 5 (Mar 10 1976): 1326-32.
- Valko, MMHCM, H Morris, and MTD Cronin. «Metals, Toxicity and Oxidative Stress.» Current medicinal chemistry 12, no. 10 (2005): 1161-208.
- Vincent, Martin J., Eric Bergeron, Suzanne Benjannet, Bobbie R. Erickson, Pierre E. Rollin, Thomas G. Ksiazek, Nabil G. Seidah, and Stuart T. Nichol. «Chloroquine Is a Potent Inhibitor of Sars Coronavirus Infection and Spread.» Virology Journal 2, no. 1 (2005/08/22 2005): 69.
- Wang, Manli, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, et al. «Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-Ncov) in Vitro.» Cell Research 30, no. 3 (2020/03/01 2020): 269-71.
- Wang, Zhenwei, Xiaorong Chen, Yunfei Lu, Feifei Chen, and Wei Zhang. «Clinical Characteristics and Therapeutic Procedure for Four Cases with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Receiving Combined Chinese and Western Medicine Treatment.» BioScience Trends 14, no. 1 (2020): 64-68.
- Warren, Travis K., Robert Jordan, Michael K. Lo, Adrian S. Ray, Richard L. Mackman, Veronica Soloveva, Dustin Siegel, et al. «Therapeutic Efficacy of the Small Molecule Gs-5734 against Ebola Virus in Rhesus Monkeys.» Nature 531, no. 7594 (2016/03/01 2016): 381-85.
- Whayne, Thomas F., Jr. «Vitamin D: Popular Cardiovascular Supplement but Benefit Must Be Evaluated.» [In eng]. The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc 20, no. 2 (2011): 63-72.
- World Health, Organization. Who R&D Blueprint: Informal Consultation on Prioritization of Candidate Therapeutic Agents for Use in Novel Coronavirus 2019 Infection, Geneva, Switzerland, 24 January 2020. [in en] Geneva: World Health Organization, 2020.
- Wu, Zunyou, and Jennifer M. McGoogan. «Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.» JAMA (2020).
- Xiao, Xia, Xiaoyuan He, Qing Li, Huan Zhang, Juanxia Meng, Yanyu Jiang, Qi Deng, and Mingfeng Zhao. «Plasma Exchange Can Be an Alternative Therapeutic Modality for Severe Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor-T Cell Infusion: A Case Report.» Clinical Cancer Research (2018): clincan-res.1379.2018.
- Xing, Yuhua, Wei Ni, Qin Wu, Wenjie Li, Guojun Li, Jianping Tong, Xiufeng Song, and Quansheng Xing. «Prolonged Presence of Sars-Cov-2 in Feces of Pediatric Patients During the Convalescent Phase.» medRxiv (2020): 2020.03.11.20033159.
- Xu, Kaijin, Hongliu Cai, Yihong Shen, Qin Ni, Yu Chen, Shaohua Hu, Jianping Li, et al. «Management of Corona Virus Disease-19 (Covid-19): The Zhejiang Experience.» [In chi]. Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences 49, no. 1 (2020): 0-0.
- Xue, Jing, Amanda Moyer, Bing Peng, Jinchang Wu, Bethany N. Hannafon, and Wei-Qun Ding. «Chloroquine Is a Zinc Ionophore.» [In eng]. PLoS one 9, no. 10 (2014): e109180-e80.
- Yan, Jinglian, Guodong Tie, and Louis M. Messina. «Tetrahydrobiopterin, L-Arginine and Vitamin C Act Synergistically to Decrease Oxidant Stress and Increase Nitric Oxide That Increases Blood Flow Recovery after Hindlimb Ischemia in the Rat.» Molecular Medicine 18, no. 8 (2012/08/01 2012): 1221-30.
- Yan, Renhong, Yuanyuan Zhang, Yaning Li, Lu Xia, Yingying Guo, and Qiang Zhou. «Structural Basis for the Recognition of the Sars-Cov-2 by Full-Length Human Ace2.» Science (2020): eabb2762.
- Yethindra, Vityala. «Role of Gs-5734 (Remdesivir) in Inhibiting Sars-Cov and Mers-Cov: The Expected Role of Gs-5734 (Remdesivir) in Covid-19 (2019-Ncov)-Vitr Hypothesis.» International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences 11, no. SPL1 (2020): 1-6.
- Young, Barnaby Edward, Sean Wei Xiang Ong, Shirin Kalimuddin, Jenny G. Low, Seow Yen Tan, Jia-shen Loh, Oon-Tek Ng, et al. «Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with Sars-Cov-2 in Singapore.» JAMA (2020).
- Zhang, Haibo, Josef M. Penninger, Yimin Li, Nanshan Zhong, and Arthur S. Slutsky. «Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Ace2) as a Sars-Cov-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target.» Intensive Care Medicine (2020/03/03 2020).
- Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. «Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study.» The Lancet 395, no. 10229 (2020): 1054-62.
- Zhou, Yanchen, Punitha Vedantham, Kai Lu, Juliet Agudelo, Ricardo Carrión Jr, Jerri W Nunneley, Dale Barnard, et al. «Protease Inhibitors Targeting Coronavirus and Filovirus Entry.» Antiviral research 116 (2015): 76-84.



IMPRESSUM

**Deutsche Gesellschaft für
Naturstoffmedizin & Epigenetik**

Plinganserstraße 51
81369 München

Tel: +49 89 1 25 03 38 80
info@dgname.de

