David Klemperer
unter Mitarbeit von Joseph Kuhn und Bernt-Peter Robra

Corona verstehen – evidenzbasiert

SARS-CoV-2-Pandemie und Coronavirus-19-Erkrankung

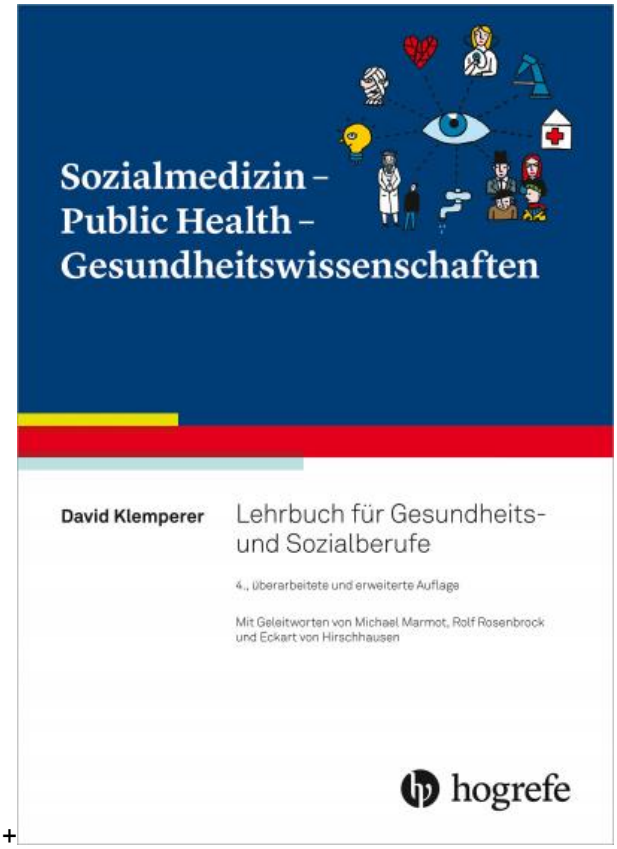
Living eBook Version 76.0, Stand 6.6.2023

www.corona-verstehen.de

Ergänzung zum

Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften

4. Auflage 2020



+

neue (zusätzliche) URL:

Änderungen im Text in Version 76.0 zu 75.0 gelb markiert.

Aktualisierung zahlreicher Daten und zahlreicher Details.

Neu eingearbeitete Literatur Vs. 76.0

1.	Áñez G, Dunkle LM, Gay CL, Kotloff KL, Adelglass JM, Essink B, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine in Adolescents: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2023;6(4):e239135-e. April 26, 2023bivqalentaa
2.	Arbel R, Peretz A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Duskin-Bitan H, et al. Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine booster dose to prevent severe COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases. April 13, 2023.
3.	Ballouz T, Menges D, Anagnostopoulos A, Domenghino A, Aschmann HE, Frei A, et al. Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. BMJ. 2023;381:e074425. May 31, 2023
4.	Barker KK, Whooley O, Madden EF, Ahrend EE, Greene RN. The long tail of COVID and the tale of long COVID: Diagnostic construction and the management of ignorance. Sociol Health Illn. 2022.
5.	Barmada A, Klein J, Ramaswamy A, Brodsky NN, Jaycox JR, Sheikha H, et al. Cytokinopathy with aberrant cytotoxic lymphocytes and profibrotic myeloid response in SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated myocarditis. Science Immunology. 2023;8(83):eadh3455, May 5, 2023
6.	Bohnert AS, Kumbier K, Rowneki M, Gupta A, Bajema K, Hynes DM, et al. Adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection with delta and omicron variants in vaccinated versus unvaccinated US veterans: retrospective cohort study. BMJ. 2023;381:e074521. May 23, 20232
7.	Braga J, Lepra M, Kish SJ, Rusjan PM, Nasser Z, Verhoeff N, et al. Neuroinflammation After COVID-19 With Persistent Depressive and Cognitive Symptoms. JAMA Psychiatry. May 31, 2023.
8.	Bug M, Blume M, Kajikhina K, Bartig S, Wulkotte E, Neuhauser H, et al. COVID-19 vaccination status among people with selected citizenships: results of the study GEDA Fokus. Journal of Health Monitoring. 2023;8(1):34–51.March 21, 2023
9.	Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. Social Science & Medicine. 2021;268:113426. Online October, 7. 2020
10.	Chou R, Dana T. Major Update: Masks for Prevention of SARS-CoV-2 in Health Care and Community Settings—Final Update of a Living, Rapid Review. Annals of Internal Medicine. Published online May 25, 2023
11.	Glied S. Human Reactions to Public Health Interventions-Implications for Evaluation and Well-being. JAMA Health Forum. 2023;4(5):e231612. May 5, 2023
12.	Goßner L, Siegert M. COVID-19-Erkrankungen und Impfungen gegen SARS-CoV-2 bei Personen mit und Personen ohne Migrationserfahrung – Ergebnisse aus der RKI-SOEP-2 Studie. Forschungsbericht 43 des Forschungszentrums des Bundesamtes, Nürnberg: Bundesamt für Migration und Flüchtlinge. April 14, 2023.
13.	Ioannidis JPA, Zonta F, Levitt M. Flaws and uncertainties in pandemic global excess death calculations. European Journal of Clinical Investigation. 2023:e14008. April 14, 2023
14.	Jabagi M-J, Bertrand M, Botton J, Le Vu S, Weill A, Dray-Spira R, et al. Stroke, Myocardial Infarction, and Pulmonary Embolism after Bivalent Booster. New England Journal of Medicine. 2023;388(15):1431-2. April 13, 2023
15.	Koch J, Piechotta V, Berner R, Bogdan C, Burchard G, Heininger U, et al. Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut. Aufnahme der COVID-19-Impfung in die allgemeinen STIKO-Impfempfehlungen und wissenschaftliche Begründung. Epid Bull. 2023(21). May 25, 2023.

16.	Levitt M, Zonta F, Ioannidis JPA. Comparison of pandemic excess mortality in 2020-2021 across different empirical calculations. Environ Res. 2022;213:113754.
17.	Menegale F, Manica M, Zardini A, Guzzetta G, Marziano V, d'Andrea V, et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2023;6(5):e2310650-e. May 5, 2023
18.	Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, Toews M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health. April 18, 2023
19.	Reuken PA, Trommer S, Besteher B, Bleidorn J, Finke K, Lemhöfer C, et al. Ambulante Long/Post-COVID-Versorgung: Analyse möglicher Barrieren und Wünsche von Betroffenen an die ärztliche Betreuung. Das Gesundheitswesen. May 4, 2023.
20.	Shenoy ES, Babcock HM, Brust KB, Calderwood MS, Doron S, Malani AN, et al. Universal Masking in Health Care Settings: A Pandemic Strategy Whose Time Has Come and Gone, For Now. Annals of Internal Medicine. April 18, 2023.
21.	Statistisches Bundesamt. Sterbefälle - Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen, Geschlecht und Bundesländern für Deutschland 2016 - 2023. Wiesbaden 13.3.2023.
22.	Steul K, Heudorf U, Uphoff H, Kowall B. Excess mortality during the SARS-CoV-2 pandemic in the City of Frankfurt/Main, Germany, in 2020 and 2021, adjusted for age trends and pandemic phases. GMS hygiene and infection control. 2023;18:Doc08. April 24, 2023
23.	STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Aufnahme der COVID-19-Impfung in die allgemeinen STIKO-Impfempfehlungen. Epid Bull. 2023(21) 3-6. May 25, 2023
24.	Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. JAMA. May 25, 2023
25.	Wahlgren C, Forsberg G, Divanoglou A, Östholm Balkhed Å, Niward K, Berg S, et al. Two-year follow-up of patients with post-COVID-19 condition in Sweden: a prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023;28:100595. February 24, 2023
26.	WHO European Region. Estimated number of deaths directly averted as a result of COVID-19 vaccination. Abstract, Copenhagen, May 17, 2023. https://tinyurl.com/343uyrb9

Neu eingearbeitete Literatur Vs. 75.0, 11.4.2023

1.	Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V, Piramzadian A, Johnson KA, Zervos M, et al. Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age. N Engl J Med. 2022;387(18):1673-87.
2.	Berger K, Riedel-Heller S, Pabst A, Rietschel M, Richter D, Konsortium N. Loneliness during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic-results of the German National Cohort (NAKO). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2021:1-8.
3.	Chaichana U, Man KKC, Chen A, Wong ICK, George J, Wilson P, et al. Definition of Post–COVID-19 Condition Among Published Research Studies. JAMA Network Open. 2023;6(4):e235856-e. April 5, 2023
4.	Crits-Christoph A, Gangavarapu K, Pekar JE, Moshiri N, Singh R, Levy JI, et al. Preprint. Genetic evidence of susceptible wildlife in SARS-CoV-2 positive samples at the Huanan Wholesale Seafood Market, Wuhan: Analysis and interpretation of data released by the Chinese Center for Disease Control. Zenodo. March 13, 2023.
5.	Eicher S, Pryss R, Baumeister H, Hövener C, Knoll N, Cohrdes C. Quality of life during the COVID-19 pandemic - Results of the CORONA HEALTH App study. J Health Monit. 2021;6(Suppl 6):2-21.
6.	Engel G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977;196(4286):129-36.

7. Erbguth F, Förstl H, Kleinschnitz C. Long COVID und die Psycho-Ecke: Wiedergeburt eines reduktionistischen Krankheitsverständnisses. Dtsch Arztebl International. 2023;120(13):A-563. March 31,2023

8. Ernst M, Niederer D, Werner AM, Czaja SJ, Mikton C, Ong AD, et al. Loneliness before and during the COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. Am Psychol. 2022;77(5):660-77.

9. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021;385(25):2348-60.

10. Garner P. Paul Garner: on his recovery from long covid. BMJ Opinion. January 25, 2021. https://tinyurl.com/4e2yk6u7

11. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. The Cochrane database of systematic reviews. 2022;12(12):Cd015477. December 7, 2022

12. Hanewinkel R, Hansen J. Präventionsradar. Ergebnisbericht 2021/2022. ITF-Nord, Kiel 2022.

13. Hoebel J, Haller S, Bartig S, Michalski N, Marquis A, Diercke M, et al. Soziale Ungleichheit und COVID-19 in Deutschland – Wo stehen wir in der vierten Pandemiewelle? Epidemiologisches Bulletin. 2022(5):3--10.

14. Lalani HS, Nagar S, Sarpatwari A, Barenie RE, Avorn J, Rome BN, et al. US public investment in development of mRNA covid-19 vaccines: retrospective cohort study. BMJ. 2023;380:e073747.

15. Maier BF, Rose AH, Burdinski A, Klamser P, Neuhauser H, Wichmann O, et al. Estimating the share of SARS-CoV-2-immunologically naïve individuals in Germany up to June 2022. Epidemiol Infect. 2023;151:e38.

16. Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nature Medicine. 2015;21(12):1508-13.

17. Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, Gurtman A, Xu X, Kitchin N, et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. N Engl J Med. 2023;388(7):621-34.

18. Nafilyan V, Bermingham CR, Ward IL, Morgan J, Zaccardi F, Khunti K, et al. Risk of death following COVID-19 vaccination or positive SARS-CoV-2 test in young people in England. Nature Communications. 2023;14(1):1541. March 27, 2023

19. Ott R, Achenbach P, Ewald DA, Friedl N, Gemulla G, Hubmann M, et al. SARS-CoV-2-Seroprävalenzen bei Vorschul- und Schulkindern. Dtsch Arztebl International. 2022;119(45):765-70

20. Ruhe J, Giszas B, Schlosser M, Reuken PA, Wolf G, Stallmach A. Immunadsorption zur Therapie des Fatigue-dominanten Long-/Post-COVID-Syndroms. Dtsch Arztebl International. 2023;0(OnlineFirst):1-.

21. Richter J. Covid, Conspiracy-Theories, and the Struggle for Health for All. PEAH – Policies for Equitable Access to Health 2022. https://tinyurl.com/y5pdv8k9

22. Schulze-Wundling K, Ottensmeyer PF, Meyer-Schlinkmann KM, Deckena M, Krüger S, Schlinkert S, et al. Grundimmunität gegen SARS-CoV-2 in der deutschen Bevölkerung. Dtsch Arztebl International. 2023. Online first April 6, 2023

23. Sprengholz P, Bruckmann R, Wiedermann M, Brockmann D, Betsch C. From delta to omicron: The role of individual factors and social context in self-reported compliance with pandemic regulations and recommendations. Social science & medicine (1982). 2023;317:115633. December 23, 2022

24. Sun Y, Wu Y, Fan S, Dal Santo T, Li L, Jiang X, et al. Comparison of mental health symptoms before and during the covid-19 pandemic: evidence from a systematic review and meta-analysis of 134 cohorts. BMJ. 2023;380:e074224. March 8, 2023

25. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post−COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Internal Medicine. 2023.

26. Watanabe A, Kani R, Iwagami M, Takagi H, Yasuhara J, Kuno T. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA pediatrics. 2023;177(4):384-94. Epub January 23, 2023

27.	Weigert M, Beyerlein A, Katz K, Schulte R, Hartl W, Küchenhoff H. Impfstoff-induzierte oder hybride Immunität und COVID-19-bedingte Sterblichkeit während der Omikron-Welle. Eine retrospektive Beobachtungsstudie bei älteren Menschen. Dtsch Arztebl International. 2023;120(13):213-20.
28.	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (WidO). Pressemitteilung. Krankenhaus-Fallzahlen: Rückgang 2022 noch größer als in den ersten beiden Pandemie-Jahren. Berlin 6.3. 2023. https://tinyurl.com/yvtar3mk

Neu eingearbeitete Literatur Vs. 74.0, 6.3.2023

1.	Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. BMJ Medicine. 2023;2(1):e000385.
2.	COVAX. Structure and Principles. Geneva, November 30, 2022.
3.	Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023:1-14. Jauanry 13, 2023
4.	Dumit J. Illnesses you have to fight to get: facts as forces in uncertain, emergent illnesses. Soc Sci Med. 2006;62(3):577-90.
5.	Elias MD, Truong DT, Oster ME, Trachtenberg FL, Mu X, Jone P-N, et al. Examination of Adverse Reactions After COVID-19 Vaccination Among Patients With a History of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. JAMA Netw Open. 2023;6(1):e2248987. January 3, 2023
6.	Flaxman S, Whittaker C, Semenova E, Rashid T, Parks RM, Blenkinsop A, et al. Assessment of COVID-19 as the Underlying Cause of Death Among Children and Young People Aged 0 to 19 Years in the US. JAMA Netw Open. 2023;6(1):e2253590. January 30, 2023
7.	Husby A, Gulseth HL, Hovi P, Hansen JV, Pihlström N, Gunnes N, et al. Clinical outcomes of myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in four Nordic countries: population based cohort study. BMJ Medicine. 2023;2(1):e000373.´
8.	Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. Science. 2021:eabi5273. May 25, 2021
9.	Lange B, Jaeger VK, Harries M, Rücker V, Streeck H, Blaschke S, et al. Preprint. Estimates of protection against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Germany before the 2022/2023 winter season - the IMMUNEBRIDGE project. medRxiv. February 16, 2023:
10.	Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. JAMA. 2022;327(3):281-3. Epub December 20, 2021
11.	Naveed Z, Li J, Spencer M, Wilton J, Naus M, García HAV, et al. Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a population-based cohort study. Canadian Medical Association Journal. 2022;194(45):E1529-E36.
12.	Portmann L, de Kraker MEA, Fröhlich G, Thiabaud A, Roelens M, Schreiber PW, et al. Hospital Outcomes of Community-Acquired SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Compared With Influenza Infection in Switzerland. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2255599. February 15, 2023
13.	Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):147-61
14.	Rehfuess EA, Bruce N, Prüss-Üstün A. GRADE for the advancement of public health. J Epidemiol Community Health. 2011;65(6):559.
15.	Ravens-Sieberer U. Preprint. Three Years into the Pandemic: Results of the Longitudinal German COPSY Study on Youth Mental Health and Health-Related Quality of Life. SSRN. 2023.
16.	Stein C, Nassereldine H, Sorensen RJD, Amlag JO, Bisignano C, Byrne S, et al. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. February 16, 2023.
17.	World Health Organization (WHO). Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva, December 22, 2020

Vorbemerkung

Mein Lehrbuch „Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften“ ist am 23.3.2020 in der 4. Auflage erschienen, also zu einem Zeitpunkt, als das Corona-Thema gerade hochaktuell geworden war, jedoch nicht mehr ins Buch eingearbeitet werden konnte. Wegen der Bedeutung des Themas hatte ich mich entschlossen, ein eigenes Kapitel zur SARS-CoV-2-Pandemie zu schreiben. Die erste Version erschien am 31.8.2020 mit 24 Seiten und 30 Literaturstellen. Mittlerweile ist aus dem Zusatzkapitel ein eigenes Buch im PDF-Format geworden, die fortlaufenden Aktualisierungen haben es bis jetzt auf mehr als 370 Seiten und mehr als 600 Literaturstellen anwachsen lassen. Ziel ist es – wie auch bei meinem Lehrbuch –, neugierigen Personen ohne Vorkenntnisse ein Thema auf wissenschaftlicher Grundlage verständlich zu machen. Die Überschrift „Corona verstehen“ sollte richtig verstanden werden: Zum Verständnis zählt nicht nur das, was wir wissen, sondern auch das, was wir nicht wissen und worin wir unsicher sind. Corona führt uns deutlich und exemplarisch vor Augen, wie wissenschaftlich begründetes Wissen gewonnen und vermehrt wird: Schritt für Schritt, Studie für Studie. Es bleibt dabei stets Spielraum für unterschiedliche Bewertungen der Ergebnisse. Die durchgehende Referenzierung (Angabe von Quellen) der Aussagen im Buch soll zur vertieften Befassung mit der Materie und zur eigenen Meinungsbildung ermuntern.

Die bis zum 7.4.2023 erlassenen staatlichen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie zielten auf die ganze Bevölkerung oder auf Bevölkerungsuntergruppen, waren also Public-Health-Maßnahmen. Die Politiker:innen, die diese Maßnahmen zu beschlossen, hatten sich wissenschaftlich beraten lassen, in erster Linie durch das Robert Koch-Institut. Deutlich wurde, wie wichtig es ist, dass die Bevölkerung die beschlossenen Maßnahmen nachvollziehen kann oder ihnen auf sachlicher Grundlage, also anhand von Fakten, widersprechen kann. Zu dieser Dialogfähigkeit, die auf Dauer und auch im Nachhinein wichtig ist, soll dieses Buch beitragen. Nach anfänglich schnellem Wissenszuwachs, dem wir mit kurzfristigen Aktualisierungen gerecht zu werden versuchten, ist die Wissensgrundlage bis zum Frühjahr 2023 zu vielen Fragen der Pandemie viel stabiler geworden, neue Studienergebnisse sind zumeist ein weiteres Stück in einem noch nicht ganz fertigen Puzzle.

Auch nach Verkündigung des Endes der Pandemie durch den Generaldirektor der Weltgesundheitsorganisation am 5.5.2022 (Website WHO https://tinyurl.com/3bhxzs5n) wird neues Studienwissen zu COVID-19 veröffentlicht. Wir werden daher das living Ebook bis auf weiteres in unregelmäßigen Abständen aktualisieren. Darüber hinaus habe ich mir vorgenommen, den Text durchzugehen, Wesentliches prägnanter hervorzuheben und die Gliederung noch schlüssiger zu gestalten.

David Klemperer, Juni 2023
david.klemperer@oth-regensburg.de

Inhalt

1 Einleitung ... 14

2 Virus und Krankheit ... 15

2.1 Viren basics ... 15

2.2 12 Grundbegriffe der Infektionslehre ... 16

2.3 Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten ... 17

2.3.2 Selektionsdruck und Escape-Varianten ... 21

2.3.3 Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung ... 22

2.3.4 Omikronvarianten ... 24

2.3.5 Historische Varianten ... 26

2.4 Phasen der Infektion, Immunantwort und Immunität ... 27

2.5 Labordiagnostik der SARS-CoV-2-Infektion ... 33

2.5.1 Teststrategie ungezielt vs. gezielt ... 34

2.5.2 Testverfahren ... 36

2.5.3 Nationale Teststrategie ... 42

3 Coronavirus-Krankheit-2019 ... 44

3.1 Infektion und Infektiosität ... 44

3.2 Pathogenese ... 45

3.3 COVID-19 bei Erwachsenen ... 46

3.4 COVID-19 unter Omikron ... 50

3.5 COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen ... 53

3.5.2 Exkurs: Inzidenz saisonaler Atemwegserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen ... 60

3.6 COVID-19 in der Schwangerschaft ... 63

3.7 COVID-19 und sozioökonomischer Status ... 66

3.8 Long COVID ... 71

3.8.1 Definitionen von Long COVID ... 72

3.8.2 Risikofaktoren, Häufigkeit und Ausprägung von Long COVID bei Erwachsenen ... 76

3.8.3 COVID-19-Impfung und Long COVID ... 81

3.8.4 Pathophysiologische Mechanismen von Long COVID ... 82

3.8.5 Long COVID bei Kindern ... 83

3.8.6 Diagnostik und Therapie ... 85

3.8.7 Vorläufiges Fazit zu Long COVID ... 86

4 Nicht-pharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz 88

4.1 Aerosolübertragung und Infektionsgeschehen 88

4.2 Testen, Nachverfolgen und Isolieren 90

4.3 Wirksamkeit von nicht-pharmakologischen Interventionen 92

4.4 Mund-Nase-Schutz 94

4.4.1 Maskenarten 95

4.4.2 Evidenz zum Mund-Nase-Schutz 96

4.4.3 Unerwünschte Wirkungen von Mund-Nase-Schutz 102

4.5 Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen 104

4.5.1 Ausgangssperre 107

4.5.2 Schutzmaßnahmen in Schulen 107

4.5.3 Mix von nicht-pharmakologische Interventionen 108

4.6 Befolgung von Schutzmaßnahmen 110

4.7 Apps 113

4.7.1 Corona-Warn-App 113

4.7.2 Luca App 113

4.7.3 SafeVac 2.0 114

4.7.4 CovPass 114

5 Auswirkungen von Infektionsschutzmaßnahmen 115

5.1 Erwachsene 116

5.2 Familien 125

5.3 Kinder und Jugendliche 128

5.3.1 Gesundheit 129

5.3.2 Schulische Bildung 134

5.4 Exkurs: Waren die Lockdown-Maßnahmen für Kitas notwendig? ... 140
5.5 Soziale Ungleichheiten ... 143
5.6 Wirtschaftliche Folgen ... 146
5.7 Kriminalität ... 151
5.8 Autonomie von Frauen ... 154
5.9 Menschenrechtslage ... 155
6 COVID-19-Impfung ... 156
6.1 Grundbegriffe ... 156
6.2 Impfeffektivität ... 158
6.2.2 Nachlassen der Impfeffektivität ... 160
6.2.3 Natürliche Infektion, Impfung und Hybridimmunität ... 166
6.2.4 Infektion nach Impfung (Impfdurchbruch) ... 170
6.2.5 Auffrischimpfungen ... 172
6.2.6 Immundefizienz ... 177
6.1 Virusimpfstoffe ... 177
6.2 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen ... 181
6.2.1 Zulassungsbehörden ... 182
6.2.2 Zulassung von COVID-19-Impfstoffen ... 183
6.2.3 Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen nach der Markteinführung ... 186
6.2.4 Impfnebenwirkungen und Impfschäden ... 190
6.2.5 Förderung der Impfstoffentwicklung ... 193
6.3 mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna ... 194
6.3.2 Zulassungsstudien und Post-Zulassungsstudien Erwachsene ... 196
6.3.3 Impfempfehlungen der STIKO ... 198
6.3.4 Zulassungsstudien und Post-Zulassungsstudien Kinder ... 200
6.3.5 Impfempfehlungen für Jugendliche und Kinder ... 203
6.3.6 Adaptierte mRNA-Impfstoffe ... 204
6.3.7 Impfreaktionen und Impfkomplikationen von mRNA- Impfstoffen ... 205
6.4 Vektorimpfstoffe ... 209
6.4.1 AstraZeneca / Oxford University ... 209
6.4.2 Janssen / Johnson & Johnson ... 211
6.4.3 Impfreaktionen und Impfkomplikationen von Vektorimpfstoffen ... 212
6.5 Proteinbasierte Impfstoffe ... 215
6.5.1 Novavax ... 215
6.5.2 VidPrevtyn Beta ... 215
6.5.3 Bimervax ... 216

6.6 Inaktivierter Ganzvirusimpfstoff von Valneva ... 216

6.7 Ausgewählte COVID-19-Impfstoffe (noch) ohne Zulassung in der EU ... 217
6.7.1 Sputnik V ... 217
6.7.2 Chinesische Ganzvirus-Impfstoffe ... 218
6.7.3 CureVac ... 219
6.7.4 DNA-Impfstoffe: Zydus Cadila und INOVIO ... 219

6.8 COVID-19-Impfung von Schwangeren, Kindern, Älteren und Immungeschwächten ... 220
6.8.1 Schwangere und Stillende ... 220

6.9 Impfkampagne, Impfquoten und Bevölkerungsimmunität in Deutschland ... 224

6.10 Impfung bei Geflüchteten aus Krisen- und Kriegsgebieten ... 230

6.11 Interessenkonflikte bei der Entwicklung und Vermarktung von Impfstoffen ... 231

6.12 Impfbereitschaft und Impfpflicht ... 232

6.13 Kritik an Impfstoffstudien ... 239

6.14 Ungleiche Verteilung der Impfstoffdosen weltweit ... 242

7 Pharmakologische Interventionen: Medikamente ... 247

7.1 Antivirale Therapieansätze ... 249
7.1.1 Monoklonale Antikörper ... 249
7.1.2 Molnupiravir ... 250
7.1.3 Nucleosidanaloga ... 251
7.1.4 Proteasehemmer ... 252

7.2 Immunmodulatorische Therapieansätze ... 253
7.2.1 Kortikoide ... 253
7.2.2 Januskinase-Hemmer ... 253
7.2.3 Fluvoxamin ... 253

7.3 Antikoagulation (Blutverdünnung) ... 254

7.4 Nicht empfohlene Medikamente ... 254
7.4.1 Hydroxychloroquin ... 254
7.4.2 Ivermectin ... 255
7.4.3 Rekonvaleszentenplasma ... 257
7.4.4 Chlorbleiche ... 257

8 Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern 259

8.1 Definitionen 259

8.2 Monitoring und Berichterstattung 260

8.2.2 Statistisches Bundesamt 266

8.3 Gesamtschwere einer Pandemie 266

8.3.2 Reproduktionszahl 267

8.3.3 Herdenschutz 268

8.3.4 Infektionssterblichkeitsrate und Fallsterblichkeitsrate 269

8.3.5 Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre 271

8.3.6 Globale Übersterblichkeit 283

8.3.7 COVID-19 in Altenheimen in Deutschland: Ausbrüche, Inzidenz und Mortalität 284

8.3.8 COVID-19 und saisonale Influenza – Covid-19 nicht schlimmer als eine Grippe? 287

8.3.9 Weiterer Verlauf der Pandemie 288

8.4 Strategien 289

8.5 Pandemiepläne für Deutschland 291

8.6 Gesetzliche Grundlagen 293

8.7 Einschränkung von Grundrechten 297

8.8 Verlauf der Pandemie in Deutschland, der EU und den USA 300

8.9 Verlauf der Pandemie weltweit 304

8.10 Auswirkungen der Pandemie auf die gesundheitliche Versorgung 306

8.10.1 Ambulante Versorgung 307

8.10.2 Stationäre Versorgung 308

8.10.3 Rehabilitation 313

8.11 Zeitweise erfolgreiche Strategien in Asien und Ozeanien 314

8.12 Lehren aus der Pandemie und Ausblick 316

8.13 Evaluation der Pandemiemaßnahmen in Deutschland 317

9 Wissenschaftlichkeit in Medizin und Public Health 320

9.1.1 Forschungsfragen 320

9.2 Studienformen und Evidenzpyramide 323

9.2.1 Evidenzpyramide 323

9.2.2 Studienformen 327

9.3 Qualität von COVID-19-Studien 329

9.4 Sicherheit wissenschaftlicher Aussagen 330

9.5 Querdenkertum 331

9.6 Berichterstattung in den Nachrichtenmedien 343

9.7 Vertrauenswürdige Informationsquellen zu COVID-19 347

10 Literatur 351

Versionsgeschichte 384

Danksagung 385

Hinweis 386

1 Einleitung

Übertragbare Krankheiten betreffen definitionsgemäß mehr als eine Person. Die Beschreibung ihrer Ausbreitung in einer Bevölkerung und die Analyse ihrer Ursachen sind Aufgaben der Epidemiologie. Maßnahmen zur Minderung der Ausbreitung von (Infektions-)Krankheiten sind Public Health-Interventionen – das bedeutet, dass sich die Maßnahmen auf Gruppen innerhalb der Bevölkerung oder ganze Bevölkerungen beziehen. Die Corona-Pandemie hat daher Epidemiologie und Public Health ungekannte Aufmerksamkeit beschert. Einige Grundbegriffe der Epidemiologie und von Public Health zählen mittlerweile zur Allgemeinbildung.

Seit im Dezember 2019 erstmalig in Wuhan/China das Coronavirus-Typ SARS-CoV-2 nachgewiesen wurde, wurde das Leben über 3 Jahre weltweit von der Dynamik der Ausbreitung dieses Virus und den Public-Health-Maßnahmen zu seiner Eindämmung bestimmt.

Das vorliegende living eBook soll Grundwissen zum Virus, zur Pandemie, ihrer Dynamik und ihren gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Folgen vermitteln. Es soll helfen, die Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie wie auch ihre Verhältnismäßigkeit einordnen zu können. Die Entstehung einer Querdenkerbewegung hat uns dazu veranlasst, einen eigenen Abschnitt zur Wissensgewinnung und zur Evidenzbasierung zuzufügen. Auch versuchen wir zu ergründen, was Menschen dazu bringen kann, sich den Querdenker:innen zu nähern oder anzuschließen.

Dabei gehen wir – David Klemperer, Joseph Kuhn und Bernt-Peter Robra – methodisch folgendermaßen vor:

Grundlage der Darstellung sind Studien, daher der Begriff „evidenzbasiert“ im Titel des Buches. Jeder von uns sucht fortlaufend nach relevanten Studien. Wichtige Quellen sind renommierte medizinische Fachzeitschriften, Reviews, Leitlinien und behördliche Informationen. Wir gehen Anregungen aus Tagespresse und Blogs nach. Die Ergebnisse tauschen wir aus.

DK schreibt und überarbeitet den Text auf Grundlage der Studien. JK und BPR kommentieren die Überarbeitungen im Sinne einer Peer Review, und machen Vorschläge für neu aufzunehmende Themen. Bis April 2022 erschienen die Versionen wöchentlich, dann 2-wöchentlich, ab August 2022 monatlich, ab Februar 2023 2-monatlich und ab Juni 2023 unregelmäßig.

2 Virus und Krankheit

2.1 Viren basics

Viren sind biologische Strukturen, die weder über zelluläre Strukturen noch über einen eigenen Stoffwechsel verfügen – es handelt sich letztlich um Gene, die in Proteinhüllen verpackt sind. Ihre genetische Information enthalten sie entweder als DNA oder als RNA. Die biologischen Eigenschaften eines Virus werden über die Reihenfolge der Nukleotide in einem DNA- bzw. RNA-Molekül bestimmt. Der PCR-Test (s. S. 37) identifiziert Viren anhand ihrer jeweils spezifischen genetischen Sequenz.

Die Größe von Viren liegt zwischen 20 Nanometern und mehreren Hundert Nanometern (Campbell 2015, S. 506 f.).

Die Anzahl der verschiedenen Virusarten wird auf 1,8 Mio. geschätzt. An der weltweit einheitlichen Einteilung der Viren (Taxonomie) arbeitet das International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) seit 1971. Zu den wesentlichen Einteilungskriterien zählen Struktur und Eigenschaften der Viruspartikel und – soweit bekannt – Abstammung bzw. stammesgeschichtliche Entwicklung (Phylogenese). Die in ein- bis zweijährigen Abständen veröffentlichten neuen Versionen (https://tinyurl.com/48dy8erz) dokumentieren den Fortschritt in der Erforschung der Viren.

Im Jahr 2021 (in Klammern die Zahlen 2020) enthielt die offizielle Einteilung der ICTV 65 Ordnungen (59), 233 Familien (189), 168 Unterfamilien (136), 2606 Genera (2224) und 10434 Spezies (9110). Es wird angenommen, dass eine noch sehr viel höhere Zahl von bisher nicht entdeckten Viren existiert.

Bislang unerkannte Viren können sich durch Veränderung ihres Erbgutes (Mutation) und daraus folgende neue Eigenschaften zu Krankheitserregern entwickeln. Auch kann ein für Tiere harmloses Virus bei Wirtswechsel von Tier zu Mensch zu einem Krankheitserreger für Menschen werden. Diese Auslösung einer Krankheit durch Übertragung eines Erregers von Tier auf Mensch wird als Zoonose bezeichnet.

Plötzlich neu in Erscheinung tretende Viren werden häufig als „neue Viren“ (engl.: „emerging viruses“) bezeichnet – auch wenn sie bis dahin nur unauffällig waren und also nicht wirklich neu sind.

Virusreplikation

Zu ihrer Vermehrung sind Viren auf Wirtszellen angewiesen, daher werden sie als obligate intrazelluläre Parasiten bezeichnet. Die Virusvermehrung erfolgt in mehreren Schritten. Die Virusvermehrung wird auch als Replikation (Bildung von Kopien) bezeichnet.

Wichtige Schritte in der Virusreplikation sind

- das Andocken (attachment) des Virus an die Membran der Wirtszelle
- das Eindringen des Virus in die Wirtszelle
- die Freisetzung des Virusgenoms (uncoating) ins Zytoplasma der Wirtszelle
- die Synthese von Proteinen an den Ribosomen im Zellplasma (Translation)
- der Zusammenbau der Viruspartikel zu einem Virus (assembly)

– der Austritt der Viren aus der Zelle.

Grundlage der Virusreplikation sind somit Strukturen und Funktionen von Zellen, die das Virus zu seinem Vorteil nutzt.

2.2 12 Grundbegriffe der Infektionslehre

Die folgende Auswahl von Grundbegriffen der Infektionslehre beruht auf RKI (2015), M. Porta Dictionary of Epidemiology 2014, Campbell Biology 12 th ed. 2020 und Wikipedia.

Wirt (engl.: host) bezeichnet in der Infektionslehre einen Menschen oder ein Tier, das einen Infektionserreger aufnimmt („Gast") und ihm „Unterkunft" und Ressourcen zum Überleben und vermehren bietet.

Eine **Infektion** liegt vor, wenn Infektionserreger (z. B. Bakterien, Viren, Pilze) in einen Wirt (Mensch oder Tier) eindringen und sich dort vermehren. Infektion ist nicht gleichbedeutend mit Erkrankung; eine Infektionskrankheit liegt erst vor, wenn die Infektion zu Krankheitssymptomen führt. Infektionen können auch ohne Entwicklung von Krankheitszeichen (symptomlos) verlaufen.

Infektiosität (engl.: infectivity) bezeichnet die *Fähigkeit von Infektionserregern*, einen Wirt (Mensch oder Tier) über die Mechanismen des Anhaftens und Eindringens zu infizieren.

Kontagiosität (engl.: contagion) bezeichnet die *Effektivität des Übertragungsweges* (z. B. direkter Kontakt, Tröpfchen, Aerosole), ob also ein Infektionserreger z. B. über Tröpfchen und Aerosole leicht oder schwer zu übertragen ist. Die Kontagiosität ist eine Voraussetzung für die Infektiosität. Der wichtigste Infektionsweg für Sars-Cov-2 sind Tröpfchen aus den Atemwegen infizierter Personen und Aerosole

Als **Infektionsweg** (auch: Übertragungsweg) wird bezeichnet, wie sich Krankheitserreger verbreiten. Die Kenntnis der Infektionswege ermöglicht präventive Maßnahmen zum Schutz vor Krankheitserregern.

Suszeptibilität bezeichnet die Empfänglichkeit eines Menschen oder eines Tiers gegenüber bestimmten Infektionserregern.

Übertragbarkeit (engl. transmissability) bezeichnet als Erregereigenschaft die Effektivität, mit der Übertragungsvorgänge zur Weiterverbreitung einer bestimmten Krankheit führen.

Übertragungswahrscheinlichkeit (engl.: probability of transmission) bezeichnet die Wahrscheinlichkeit der Übertragung eines Infektionserregers bei einem effektiven Kontakt zu einer empfänglichen (suszeptiblen) Person. So wird die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Nadelstichverletzung mit einer Nadel, in der Hepatitis-B-Viren enthalten sind, auf 30 % geschätzt. Die Übertragungswahrscheinlichkeit resultiert aus der Infektiosität des Infektionserregers und der Empfänglichkeit des Wirts.

Virulenz ist eine Eigenschaft eines Infektionserregers und bezeichnet den Grad der Pathogenität bzw. die krankmachenden Eigenschaften eines Infektionserregers gegenüber einem bestimmten Wirt.

Infektionsdosis bezeichnet die Menge eines bestimmten Infektionserregers, die in einem empfänglichen Wirt eine bestimmte Infektion auslösen kann oder ausgelöst hat.

Infektionsdruck (engl: force of infection) bezeichnet das Risiko einer empfänglichen Person, unter gegebenen Bedingungen in einem bestimmten Zeitraum von einem prävalenten Erreger infiziert zu werden. Der Infektionsdruck ist z. B. von der Jahreszeit und der Immunitätslage der Bevölkerung abhängig. Der Infektionsdruck in der SARS-CoV-2-Pandemie war im Winter und unter der Omikronvariante hoch.

Als **Viruslast** wird die Anzahl der Viren bezeichnet, die mittels Abstrich im Nasen-Rachen-Raum einer infizierten Person durch einen PCR-Test ermittelt wird. Die Viruslast zeigt einen kurvenförmigen Verlauf mit Anstieg vor Beginn der Symptome (Abbildung 2–11). Die Übertragungswahrscheinlichkeit ist wesentlich von der Viruslast abhängig.

Populationsimmunität (auch: Bevölkerungsimmunität, engl. population immunity) bezeichnet den durch natürliche Infektionen und Schutzimpfungen bestehenden Immunschutz gegen einen Erreger.

2.3 Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten

Biologie der Coronaviren

Die **Familie der Coronaviren** umfasst einzelsträngige RNA-Viren, die seit den 1960er-Jahren als Auslöser von Atemwegsinfektionen bekannt und weit verbreitet sind. Sie gelten als Ursache für etwa 15 % aller Erkältungskrankheiten („common cold“) bei Erwachsenen (Greenberg 2016). Bei Kindern in ersten Lebensjahren sind die 4 Coronaviren OC43, HKU1, NL63 und 229E Verursacher von häufigen und harmlosen Infekten der oberen Atemwege. Die dabei gebildeten Antikörper (s. S. 30) schwächen Infektionen mit dem SARS-CoV-2 ab („Kreuzimmunität“) (Abela et al. 18.11.2021).

Durch Mutation sind neue Mitglieder der Virusfamilie aufgetreten, die schwere Erkrankungen der Atemwege und weiterer Organsysteme mit teils hoher Fallsterblichkeitsrate (s. S. 270) verursachen können.

- Das **SARS-Coronavirus** (SARS-CoV**)** war Verursacher eines Krankheitsausbruchs, der 2002 von der chinesischen Provinz Guandong ausging und innerhalb weniger Monate zu 8273 bestätigten Fällen in 37 Ländern führte. Das Virus war bis dahin nicht bekannt. 773 Patient*innen verstarben, entsprechend einer Fallsterblichkeitsrate (s. S. 270) von 9 %. SARS steht für „**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome“ (Schweres akutes Atemnotsyndrom). Nach 2003 ist keine Infektion mit SARS-CoV beobachtet worden (Coleman und Frieman 2014).
- Das **MERS-Coronavirus** (MERS-CoV) trat 2012 in Erscheinung. MERS steht für **M**iddle **E**ast **R**espiratory **S**yndrome. Die Übertragung dieses Virus von Mensch zu Mensch ist niedrig, die Fallsterblichkeitsrate (s. S. 270) mit etwa 30 % jedoch sehr hoch. Die WHO verzeichnet von April 2012 bis Dezember 2022 2603 Fälle, davon 935 Todesfälle (https://tinyurl.com/48rcswpv).
- Das **SARS-CoV-2** wurde Anfang 2020 als Verursacher von COVID-19 identifiziert.

SARS-CoV-2 ist die Kurzbezeichnung für das „Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“. Am 7.1.2020 benannten die chinesischen Behörden das Virus – damals noch als 2019-nCoV bezeichnet – als Verursacher des Ausbruchs von schweren Lungenerkrankungen (Severe Acute Respiratory Syndrome) in der chinesischen Millionenstadt Wuhan.

Am 10.1.2020 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe chinesischer und australischer Wissenschaftler:innen das vollständige Genom (Wu et al. 2020). Auf dieser Grundlage entwickelte eine internationale Arbeitsgruppe innerhalb von wenigen Tagen einen diagnostischen Test auf Basis der PCR-Technologie (s. S. 37) und stellte ihn der Allgemeinheit zur Verfügung (Corman et al. 23.1.2020).

Die Einteilung des SARS-CoV-2 gemäß der ICTV-Taxonomie zeigt Tabelle 2–1.

Tabelle 2–1: ICTV-Taxonomie des SARS-CoV. Quelle: ICTV.
Virus Taxonomy: 2021 Release https://tinyurl.com/48dy8erz

Ordnung	Nidovirales
Unterordnung	Cornidovirineae
Familie	Coronaviridae
Unterfamilie	Orthocoronavirinae
Gattung	Betacoronavirus
Untergattung	Sarbecovirus
Spezies	SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS-CoV)

Das SARS-CoV-2 ist, wie auch die anderen Coronaviren, ein membranumhülltes einsträngiges RNA-Virus. Die Größe eines SARS-CoV-2-Partikels beträgt etwa 100 Nanometer (0,1 Mikrometer). Das auf der Virusoberfläche befindliche Spikeprotein ist für die Infektion der Wirtszelle zuständig, es besteht aus 2 Untereinheiten.

Das Eindringen des SARS-CoV-2 in die menschliche Zelle erfolgt über 2 Schritte:

1. Bindung des Spikeproteins an den ACE2-Rezeptor auf der Oberfläche der menschlichen Wirtszelle durch die S1-Untereinheit Receptor binding domain (RBD)
2. Fusion der Virushülle mit der Zellmembran mithilfe der S2-Untereinheit.

In der Folge kann das Virus in die Zelle eindringen und sich dort vermehren (Replikation). Das Spikeprotein bewirkt die Bildung von Antikörpern (s. S. 30) und wurde deswegen erfolgreich für die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen genutzt (s. S. 182) (Enjuanes et al., 1995; Liu et al., 2020).

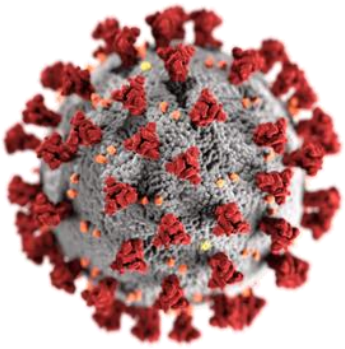


Abbildung 2–1: SARS-CoV-2 mit Spike-Protein (Oberflächenantigen).
Quelle: CDC / Alissa Eckert, Dan Higgins.

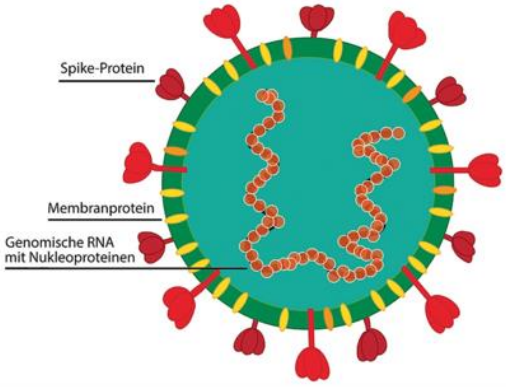


Abbildung 2–2: SARS-CoV-2, schematische Darstellung mit Spike-Protein, Membranprotein und Virus-RNA. Quelle: Witt et al. 2020 https://doi.org/10.1002/ciuz.202000058

Innerhalb der Spezies SARS-CoV-2 bilden sich durch Mutation fortlaufend Varianten heraus, die auf Grundlage gemeinsamer Merkmale in Gruppen eingeteilt werden. Der in diesem Zusammenhang auftretende Begriff Klade (griechisch: Zweig) bezeichnet innerhalb einer Spezies eine Gruppe von Viren, die alle Nachfahren eines gemeinsamen Vorfahrens umfasst.

Treten neue Varianten auf, interessiert hauptsächlich, ob der neue Erreger stärker ansteckend ist als der vorherige, ob die Infektion zu schwererer Erkrankung führt und ob die Wirksamkeit eines Impfstoffes erhalten bleibt.

Beispielsweise erhöht die Mutation N501Y, die in den VOC (s. u.) auftritt, die Affinität des Virus zum ACE-2-Rezeptorprotein der menschlichen Zelle und erleichtert dem Virus damit das Eindringen in die Zelle.

Vertiefung

Ueffing M, Bayyoud T, Schindler M, Ziemssen F. Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2. Der Ophthalmologe. 2020;117(7):609-14. https://tinyurl.com/pr9c9swh

Ursprung des SARS-CoV-2

Bezüglich des Ursprungs des neuen Virus werden 2 konkurrierende Möglichkeiten diskutiert (Holmes et al. 18.9.2021).

- Die **Zoonose-Theorie** gründet darauf, dass der Ort des ersten Massenausbruchs der Huanan Market war, ein sog. Wet Market, auf dem lebende oder kurz vor dem Verkauf geschlachtete Tiere verkauft werden. Das Virusgenom des SARS-CoV-2 zeigt enge Verwandtschaft mit Genomsequenzen von Coronaviren, die bei Fledermäusen verbreitet sind (SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC21). Dies legt die Vermutung nahe, dass Fledermäuse das natürliche Reservoir für SARS-CoV-2 darstellen und es sich bei der Coronavirus-Krankheit 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) um eine Zoonose handelt, also um eine von Tier auf Mensch übertragbare Infektionskrankheit.
- Die **Laborunfall-Theorie** (lab leak theory) gründet darauf, dass die ersten COVID-19-Fälle in örtlicher Nähe zum Wuhan National Biosafety Laboratory am Wuhan Institute of Virology (Website https://tinyurl.com/y5nffd5e) aufgetreten sind, das sich u.a. mit der Isolation und Kultur von Coronaviren beschäftigt. Die Theorie geht davon aus, dass das Virus durch Nachlässigkeiten beim Umgang unabsichtlich freigesetzt wurde. Eine von Querdenkerseite her verbreitete Verschwörungserzählung besagt, dass das SARS-CoV-2 absichtlich im Rahmen von Gain-of-function-Forschung (Wikipedia https://tinyurl.com/rkrdsuuc) mit dem Ziel hergestellt worden sei, es freizusetzen und eine Pandemie („Plandemie“, New York Times 20.5.2020 https://tinyurl.com/bdhe8aae) auszulösen. Es handele sich um eine Geschäftsidee “ökonomischer Oligarchen mit ihren Followern aus Wirtschaft, Wissenschaft, Finanzwelt, Medien, Politik und des Vatikans“ mit dem Ziel einer „plutokratischen Weltherrschaft“ (Wodarg 2021, S. 309 und 361). Hingewiesen sei auf die realistischen Anknüpfungspunkte, die hier im Abschnitt The Great Reset (S. 339 ff.) beschrieben werden. Tatsächlich wurde im Wuhan National Biosafety Laboratory in Zusammenarbeit mit Forschern einiger amerikanischer Universitäten Untersuchungen von Coronaviren im Sinne von Gain-of-function durchgeführt, bei denen Eigenschaften des Virus genetisch verändert wurden (z. B. Menachery et al. 2015). Auch wenn weitergehende Belege für die Plandemie- Erzählung nicht vorliegen, erleichtert die fehlende Transparenz in der Kommunikation chinesischer Behörden den Querdenker:innen die Verbreitung ihrer Erzählung.

Ein Ende März 2021 erschienener Bericht einer Delegation der WHO kam zu dem Ergebnis, dass es „wahrscheinlich bis sehr wahrscheinlich“ sei, dass das Sars-CoV-2-Virus von einer Fledermaus über einen Zwischenwirt auf den Menschen übergesprungen ist. Das Entweichen des Virus aus einem Labor wurde als „extrem unwahrscheinlich“ bewertet (WHO 30.3.2021). Die Autoren betrachteten den Bericht als Grundlage und halten weitere Untersuchungen für erforderlich. In einem weiteren Bericht fordert eine wissenschaftliche Beratungsgruppe der WHO eine umfassende Untersuchung der Laborunfall-Theorie (SAGO 9.6.2022). Bereits im Juli 2021 hatten chinesische Regierungsvertreter dies vehment abgelehnt (New York Times https://tinyurl.com/53hzwnwj).

Mehrere seitdem erschienen Studien unterstützen die Zoonose-Theorie.

- Genetische Analysen von Coronavirus-Proben, die auf dem Huanan-Markt und von infizierten Personen im Dezember 2019 und Januar 2020 genommen wurden, weisen im Zusammenhang mit der genauen Lokalisierung (geolocation) der Probenahmen auf bestimmte Abschnitte des Huanan-Markts als Ursprung hin, auf dem Säugetiere verkauft wurden (Worobey et al. 26.7.2022).
- Eine weitere Studie untersuchte Proben, die auf dem Huanan-Markt und in der näheren Umgebung genommen wurden. Die nachgewiesenen Coronaviren zeigten weitgehende genetische Übereinstimmung mit dem bei Menschen gefundenen SARS-CoV-2 (Gao et al., Preprint 26.2.2022).
- Eine molekularbiologische Untersuchung kommt zum Ergebnis, dass für SARS-CoV-2 vor Februar 2020 nur 2 Entwicklungslinien existierten, die auf 2 voneinander unabhängige Übergänge des Virus von Tier auf Mensch zurückzuführen seien (Pekar et al. 26.7.2022).
- Eine im März 2023 durchgeführte Auswertung von Gensequenzdaten in Proben vom Huanan-Markt, die im Januar und Februar 2020 genommen wurden, ergab Hinweise für die Anwesenheit verschiedener illegal gehandelter Wildtiere, darunter des Marderhunds (racoon dog), der sich mit Coronaviren infizieren kann. Das Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDCC https://en.chinacdc.cn) hatte die entsprechenden Daten erst im Juni 2022 auf die Datenbank der Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GSAID) hochgeladen (Crits-Christoph et al. 20.3.2023).

Anfang März 2023 befeuerte Christopher Wray, der Direktor des amerikanischen FBI, die Diskussion, ohne jedoch neuer Erkenntnisse beizusteuern. In einem Tweet schrieb er, das FBI gehe schon seit geraumer Zeit davon aus, dass der Ursprung der Pandemie höchstwahrscheinlich ein möglicher Laborzwischenfall in Wuhan sei und dass die chinesische Regierung ihr Bestes getan habe, dies zu verschleiern (Twitter 1.3.2023 https://tinyurl.com/4h6n2b62).

2.3.2 Selektionsdruck und Escape-Varianten

Impfstoffe und Medikamente können den Selektionsdruck auf pathogene Erreger erhöhen. Ein Impfstoff, z. B. gegen SARS-CoV-2, soll die Replikation des Virus verhindern. Viren sind jedoch anpassungsfähig. Ist ein Impfstoff primär effektiv, droht eine Viruspopulation ausgelöscht zu werden. Es entsteht ein Selektionsdruck, unter dem die Virusmutanten einen Überlebensvorteil erlangen, gegen die der Impfstoff weniger effektiv ist. Dieses Phänomen wird als „Immunflucht“ (immune escape) bezeichnet; die mutierten Viren „entkommen“ dem Impfstoff und werden als **Escape-Varianten** oder auch als **Fluchtmutanten** bezeichnet. Die durch den Impfstoff spezifisch gegen das Ausgangsvirus gebildeten neutralisierenden Antikörper (s. S. 30) verlieren bei den Escape-Varianten ihre volle Wirksamkeit. Beim SARS-CoV-2 ist das **Spikeprotein** die kritische Struktur, die dem SARS-CoV-2 das Anbinden an die Zellwand und das Eindringen in die Zelle des menschlichen Wirts ermöglicht. Es sind Mutationen in diesen Bereichen, die zu den VOC, den „besorgniserregenden Varianten“ geführt haben, die seit Ende 2020 zunehmen und in vielen Regionen bereits vorherrschen.

Immunflucht

Krankheitserreger können Mechanismen und Strategien ausbilden, mit denen sie der Immunantwort des von ihnen befallenen Organismus ausweichen können. So erkennen einige Antikörper, die das Immunsystem nach einer Impfung oder Infektion mit dem Coronavirus-Wildtyp gebildet hat, nicht alle neuen Coronavirus-Varianten.
Quelle: Glossar zum Corona-Podcast des NDR

Das Risiko für die Entstehung von (Escape-)Varianten steigt

- mit zunehmender Resistenz gegen die Immunantwort (= Escape)
- mit der Verlängerung des Abstands zwischen den bei den meisten Impfstoffen erforderlichen zwei Impfdosen
- mit dem Weglassen der zweiten Dosis (Moore und Offit 28.1.2021)
- bei Immunschwäche von Infizierten.

Insbesondere die Immunschwäche von COVID-19-Patienten könnte wesentlich zur Varianten-Entstehung beitragen, wie eine Reihe von Fallstudien nahelegt. Bei stark immungeschwächten Patienten wurde ein wochenlanges Verbleiben und Replizieren des Virus im Organismus beobachtet, auch unter verschiedenen Therapieformen. Dies stellt für das Virus günstige Bedingungen für die Entwicklung von Mutationen dar, die der Immunüberwachung entgehen und die Wirkung von Therapien abschwächen (Abbasi 5.5.2021).

Die zunehmende Einengung der Verbreitungsmöglichkeiten infolge des Mangels an ansteckungsfähigen Personen könnte einen Vorteil für die Varianten bedeuten, die der humoralen und zellulären Immunantwort entgehen. Diese Varianten könnten sich trotz Impfung verbreiten und Zweitinfektionen und Zweiterkrankungen auslösen. Dieses Phänomen scheint in Manaus im brasilianischen Bundesstaat Amazonas aufgetreten zu sein. Hier hatte die erste Infektionswelle mit Gipfel im April 2020 zu einer 76%igen Durchseuchung der Bevölkerung geführt (Stand Oktober 2020), ein Wert oberhalb der bisher angenommenen Herdenimmunitätsschwelle (s. S. 268). Eine zweite Infektionswelle steht in Verbindung mit der am 12.1.2021 erstmals nachgewiesenen Variante P.1 (Gamma), die mehrere neue Mutationen im Spikeprotein aufweist (Sabino 27.1.2021).

2.3.3 Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung

Der Begriff „**Besorgniserregende Variante**“ (Variant of Concern, VOC) bezeichnet Varianten, die mit einem oder mehreren Merkmalen wie erhöhter Übertragbarkeit, erhöhter Morbidität, erhöhter Mortalität, erhöhtem Risiko für das Post-COVID-Syndrom (s. S.71) oder Fähigkeiten wie Reinfektion und Infektion Geimpfter einhergehen.

Der Begriff „**Variante unter Beobachtung**“ (Variant of Interest, VOI) bezeichnet Varianten, die daraufhin beobachtet und untersucht werden, ob sie die Kriterien für besorgniserregende Varianten erfüllen.

Die entsprechende Kategorisierung wird von nationalen und internationalen Gesundheitsorganisationen vergeben, wie Weltgesundheitsorganisation, US Centers for Disease

Control and Prevention (https://tinyurl.com/3275k2wm), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Public Health England (https://tinyurl.com/p8jx7u52) und das Robert Koch-Institut (https://tinyurl.com/65myv3ft).

Am 31.5.2021 hatte die Weltgesundheitsorganisation die Bezeichnung der Varianten neu gefasst. Die Varianten erhalten Buchstaben des griechischen Alphabets. Damit soll die Stigmatisierung des bisher namensgebenden Ortes des ersten Nachweises vermieden werden.

Seit Februar 2022 macht das Omikronvirus 98 % aller untersuchten SARS-CoV-2-Varianten aus und bildet den Hintergrund für die Sublinien und mögliche neue Varianten. Seit dem 15.3.2023 bezeichnet die WHO die Varianten Alpha, Beta, Gamma und Delta sowie die ursprüngliche Omikronvariante B.1.1.529 als in der Vergangenheit zirkulierende VOCs. Die von den Varianten BA.1, BA.2 und BA.4/BA.5 abstammenden Sublinien werden als „Varianten unter Beobachtung (variants under monitoring, VUMs) bezeichnet. XXB.1.5 wird als VOI bezeichnet (Website WHO 16.3.2023 https://tinyurl.com/ywj2hant).

Datengrundlage für die Verbreitung der Varianten in Deutschland sind die Ergebnisse der Genomsequenzierung einer wöchentlichen Zufallsstichprobe aus positiven PCR-Ergebnissen sowie die Ergebnisse des Abwassermonitoring (S. 264).

Die Aufeinanderfolge und Ausbreitungsdynamik der Alpha-, Delta- und Omikronvariante in Deutschland zeigt Abbildung 2–3 von Anfang 2021 bis Anfang Mai 2022. Mit Aufkommen der Alphawelle beginnt die Verdrängung des Ursprungsvirus („Wildtyp“); Mitte April 2021 (KW 15/2021) beginnt die Verdrängung der Alphavariante durch die Deltavariante. Die Deltavariante herrschte von Anfang Juli 2021 vor, seit Ende September 2021 zu 100 % und wurde Anfang Januar 2022 von der Omikronvariante abgelöst, die seit der 2. Februarwoche 2022 alle anderen Varianten verdrängt hat (Abbildung 2–5). Zwischenzeitlich waren in Deutschland auch die Betavariante, die erstmals in Südafrika, und die Gammavariante, die erstmals in Brasilien erfasst wurde, mit einem niedrigen Anteil nachgewiesen worden. Die Omikronvariante wurde in der KW 1 (bis 9.1.2022) zur vorherrschenden Variante und machte in Kalenderwoche 6/2022 mehr als 99 % aus und seit der 13. KW 100 %. Die weitere Entwicklung ab KW 17/2022 siehe Abbildung 2–5.

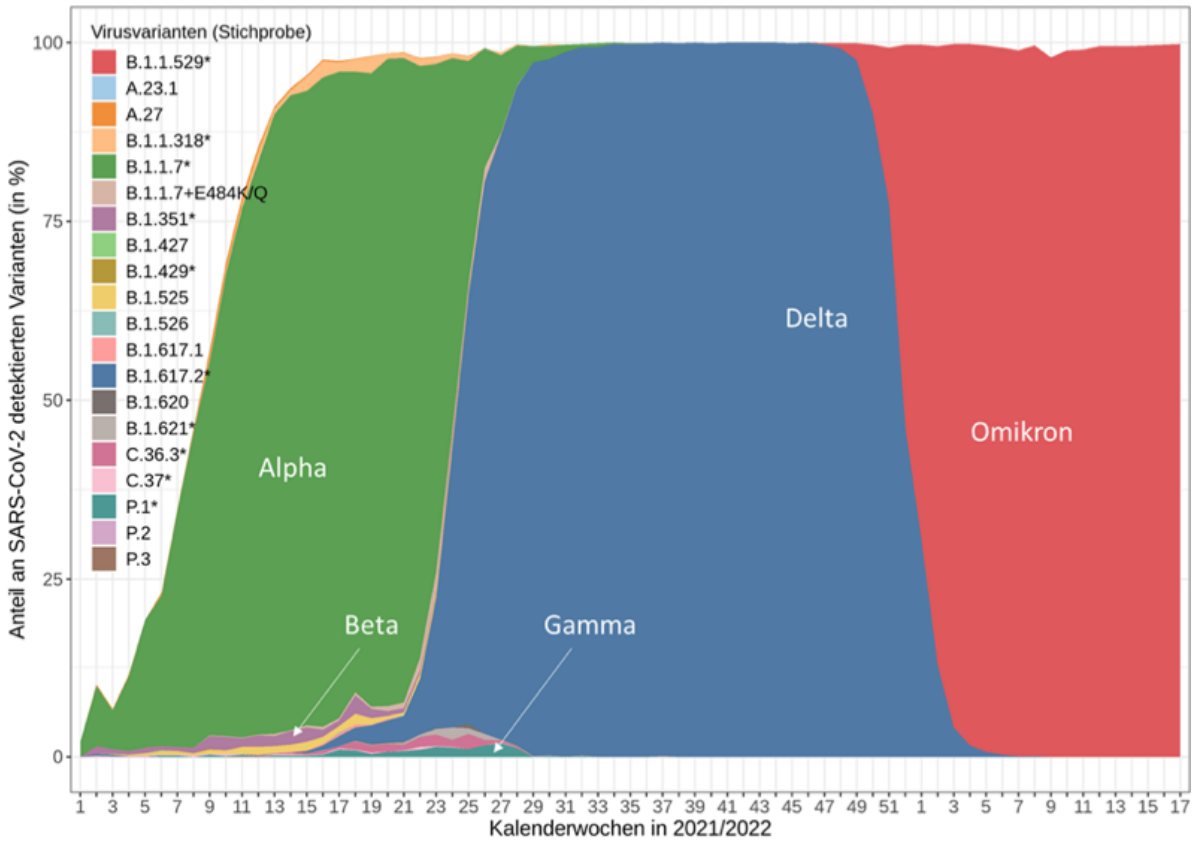


Abbildung 2–3: Prozentuale Anteile der besorgniserregenden Varianten (VOC) und Varianten unter Beobachtung (VOI) von Anfang 2021 bis Ende Mai 2022. Die Abbildung zeigt auch nicht mehr als VOI bewertete Varianten. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 12.5.2022, S. 27.

2.3.4 Omikronvarianten

Das RKI hat von Januar 2021 bis Mai 2022 die SARS-CoV-2-Varianten in übersichtlicher Form in seinem wöchentlichen COVID-19-Lagebericht dargestellt. Mit Ende der Pandemie stellt das RKI diese Berichterstattung ein. Die Daten der weiterhin durchgeführten Surveillance, insbesondere der Viruslast im Abwasser, werden wöchentlich aktualisiert und sind online in einer Excel-Tabelle abrufbar: Website Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland https://tinyurl.com/y92a3kdr. Die im folgenden Abschnitt „Verbreitung“ dargestellten Daten zeigen daher einen Ausschnitt aus der Varianten-Entwicklung, der allein historisch interessant ist.

Anmerkung zur Schreibweise: das RKI, viele deutsche Medien und auch die deutsche Wikipedia schreiben Omikron (mit k). Die WHO hat sich für die Schreibweise Omicron (mit c) entschieden. Wir folgen der in Deutschland üblichen Schreibweise, mit Ausnahme natürlich der Literaturangaben, in denen die WHO-Schreibweise angewandt wurde.

Verbreitung

Die Variante Omikron B.1.1.529 wurde erstmals am 9. November 2021 in Südafrika nachgewiesen (Pressemitteilung WHO 26.11.2021 https://tinyurl.com/ycknt26y). Die Variante wurde im Zusammenhang mit stark ansteigenden COVID-19-Inzidenzen in Südafrika und dem benachbarten Botswana entdeckt und innerhalb von wenigen Tagen in 4 Personen in Botswana, einem Reisenden aus Südafrika und 54 Personen in Südafrika nachgewiesen (Viana et al. 7.1.2022). Am 26.11.2021 erklärte die WHO die Omikronvariante zur besorgniserregenden Variante (VOC) (Pressemitteilung WHO 26.11.2021 https://tinyurl.com/yz5wr4au). In der Folge wurden 5 Untervarianten und zahlreiche Sublinien nachgewiesen (Tegally et al..2022). Die Untervarianten, z. B. BA.1 bis 5, werden als übergeordnete Linien bezeichnet, die weitere Unterteilung in Sublinien, wie z. B. BA.5.2.1, erfolgt u.a. aufgrund von Unterschieden in den Aminosäuren innerhalb des Spikeporteins. Als Rekombinanten werden Viren bezeichnet, die durch Austausch von genetischem Material zwischen Genomen unterschiedlicher Virusvarianten entstehen (Website RKI https://tinyurl.com/yv2vymz).

In Deutschland wurde Omikron erstmals in der KW/2021 46 (bis 21.11.2021) in 50 Fällen nachgewiesen. Vorherrschende Sublinie bzw. Rekombinante (Anteil ≥ 50 %) wurde

- BA.1 in der 52. KW 2021 (bis 1.1.2022)
- BA.2 in der 8. KW 2022 (bis 27.2.2022)
- BA.5 in der 23. KW 2022 (bis 12.6.2022)
- XBB.1 in der 9. KW 2023 (bis 5.3.2023

Die Entwicklung der Anteile der Omikron-Sublinien und Rekombinanten in Deutschland zeigen Abbildung 2–4 und Abbildung 2–5. Die leicht übertragbare Rekombinante XXB.1 macht in der KW 12/2023 weiterhin den größten Anteil aus.

KW 2023	Omikron		Rekombinanten			
	BA.2*	BA.5*	XAY*	XBB.1*	XBF*	XBK
03	19,1 %	68,7 %	0,2 %	9,5 %	0,9 %	0,8 %
04	21,1 %	62,6 %	0,4 %	13,6 %	1,2 %	0,7 %
05	22,7 %	53,2 %	0,8 %	20,4 %	1,2 %	0,8 %
06	21,2 %	47,9 %	0,7 %	27,8 %	0,9 %	0,8 %
07	20,6 %	38,9 %	1,0 %	36,4 %	1,6 %	0,8 %
08	20,0 %	29,2 %	1,2 %	46,4 %	1,1 %	1,1 %
09	16,7 %	22,9 %	0,8 %	56,6 %	1,5 %	0,9 %
10	14,2 %	19,2 %	0,7 %	62,0 %	1,4 %	1,0 %
11	11,8 %	16,5 %	0,7 %	68,1 %	1,4 %	0,9 %
12	10,5 %	12,9 %	0,8 %	72,1 %	1,3 %	0,8 %

* einschließlich aller Sublinien der Variante

Abbildung 2–4: Prozentuale Anteile der Omikron-Sublinien BA.1 bis BA.5. Datenstand 3.4.2023
Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 6.4.2023, S. 25

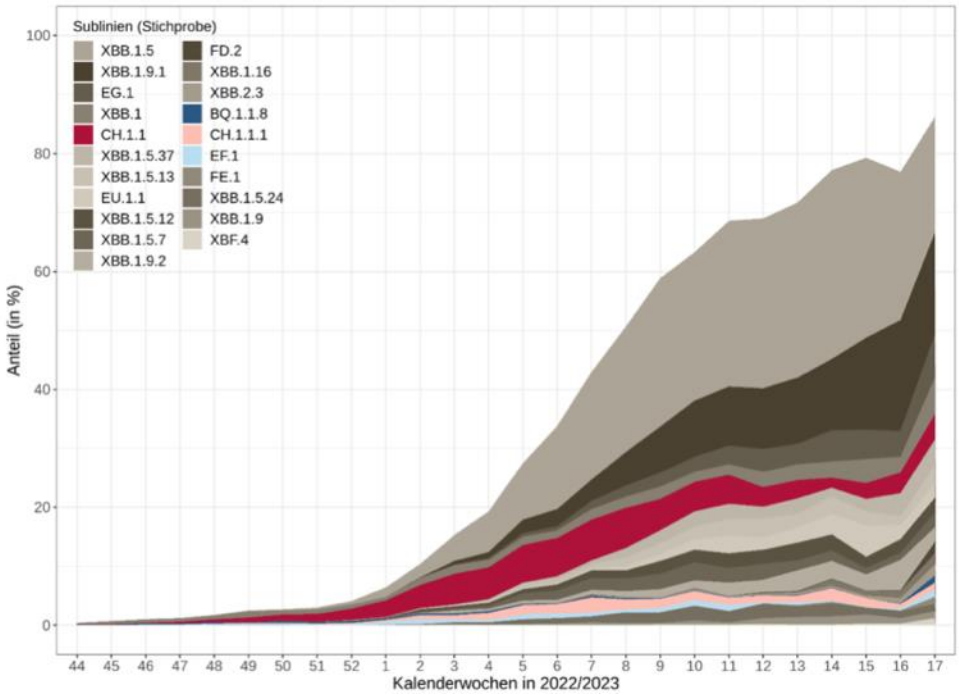


Abbildung 2–5 Prozentuale Anteile der SARS-CoV-2-Sublinien mit einem Anteil von jemals >1 %, absteigend sortiert nach ihrem Anteil in KW 17/2023. Darstellung Sublinien von BA.5 in Blautönen, Sublinien von BA.2 in Rottönen, rekombinante Linien in Brauntönen. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 11.5.2023, S. 22

Zur Infektiosität, Krankheitsschwere und Impfeffektivität siehe Abschnitt 3.4 “COVID-19 unter Omikron“.

2.3.5 Historische Varianten

Die Varianten Alpha, Beta und Delta wurden, wie einige weitere Varianten, die keine wesentliche Rolle im Pandemiegeschehen spielten, verdrängt und gehören der Vergangenheit an.

Alpha B.1.17

In Deutschland hatte sich die Alphavariante ab der Kalenderwoche 2/2021 innerhalb weniger Wochen zur vorherrschenden Variante entwickelt (Abbildung 2–3), Ende Juli spielte sie aber bereits kaum noch eine Rolle im Infektionsgeschehen. Die Übertragbarkeit war im Vergleich zum Ausgangsvirus erhöht, aber im Vergleich zur Deltavariante niedriger. Die Schutzwirkung des BioNTech/Pfizer-Impfstoffes war einer Studie aus Qatar zufolge für schwere Verläufe nicht gemindert (Abu-Raddad 5.5.2021).

Beta (B.1.351)

Die in Südafrika im Mai 2020 aufgetretene Betavariante erregte große Aufmerksamkeit, blieb in Deutschland aber weitgehend ohne Bedeutung. Die Wirksamkeit des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs schien für schwere Verläufe nicht gemindert zu sein (Abu-Raddad 5.5.2021). Der AstraZeneca-

Impfstoff zeigte in einer in Südafrika durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie eine nur noch geringe Schutzwirkung (Madhi 16.3.2021).

Deltavariante

Die in Indien erstmals aufgetretene Deltavariante (B.1.617.2) hat im Sommer 2021 innerhalb weniger Wochen die Alphavariante weitgehend verdrängt und war bis Dezember 2021 im Infektionsgeschehen vorherrschend. Ihr Vordringen ist in der erhöhten Übertragbarkeit (Campbell 17.6.2021) in Verbindung mit hoher Infektiosität (Zhang et al. 26.10.2021) begründet. Sie war höher ansteckend und pathogener (krankmachender) als die Alphavariante. Drei aus Arbeiten aus Kanada (Fisman 2021), Singapur (Ong et al. 23.8.2021) und Schottland (Sheikh et al. June 14, 2021) zufolge erhöhte die Deltavariante die Risiken für die Endpunkte (s. S. 322) Krankenhausbehandlung, Intensivstation und Tod im Vergleich zu vorherigen Varianten um den Faktor 2 bis 3. Betroffen waren in erster Linie nicht-geimpfte Personen. Auch bereits geimpfte Personen konnten sich infizieren, aber mRNA- wie auch Vektorimpfstoffe schützten weitgehend vor schweren Verläufen. Die Deltavariante selbst wurde im Dezember 2021 von der Omikronvariante verdrängt.

2.4 Phasen der Infektion, Immunantwort und Immunität

Phasen der Infektion

Im Verlauf einer Infektionskrankheit sind drei Phasen zu unterscheiden:

Die **Inkubationsphase** beginnt im Moment der Infektion, also dem Eindringen des Erregers in den Organismus, und endet mit den ersten Symptomen.
Die **Prodromalphase** beginnt mit dem Auftreten der ersten Symptome und endet mit der definitiven Diagnose.

Die **Krankheitsphase** beginnt mit der Diagnose und endet mit der Heilung oder dem Tod.

Weiterhin ist zwischen der latenten und der infektiösen Phase zu unterscheiden.

In der **Latenzphase** ist ein Mensch bereits infiziert, aber nicht infektiös, d. h. er kann andere Menschen nicht anstecken.

In der infektiösen Phase kann ein Mensch andere Menschen anstecken.

Das Immunsystem setzt sich aus zwei miteinander verbundenen Anteilen zusammen, der angeborenen unspezifischen Abwehr und der erworbenen spezifischen Abwehr (Abbildung 2–6).

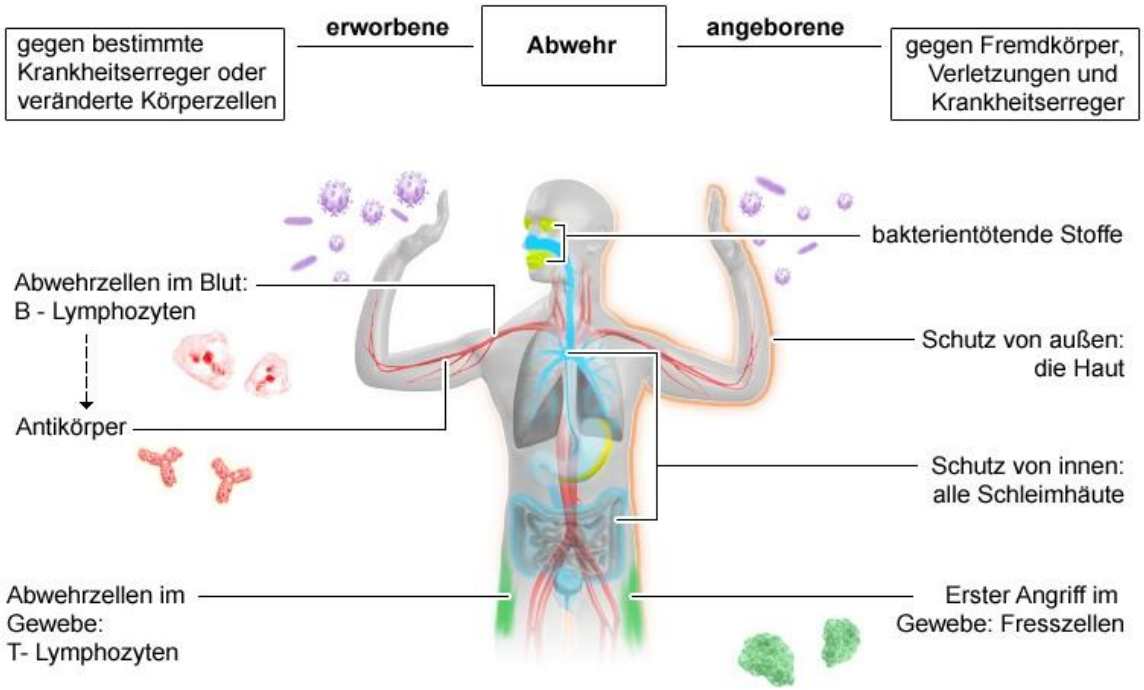


Abbildung 2–6: Angeborene und erworbene Immunabwehr.
Quelle gesundheitsinformation.de https://tinyurl.com/2bdks4pu

Die **angeborene Immunabwehr** besteht aus einem System von Zellen, wie Makrophagen und Granulozyten, sowie löslichen Faktoren, wie Interferonen und Interleukinen (Zytokine), die unmittelbar und uniform (gleichartig, unspezifisch) auf Krankheitserreger reagieren.

Die **erworbene Immunabwehr** (auch: adaptive Immunabwehr) richtet sich hingegen gezielt und spezifisch gegen einen bestimmten Krankheitserreger. Der erste Kontakt mit einem Krankheitserreger löst die **primäre Immunantwort** aus, die zur Ausbildung des Abwehrgedächtnisses (Immungedächtnis) führt. Bei erneutem Kontakt mit dem Krankheitserreger „erinnert“ sich das Immungedächtnis und wehrt den Krankheitserreger mit Antikörpern und Abwehrzellen ab (**sekundäre Immunantwort**). Die Komponenten des erworbenen Immunsystems sind in Abbildung 2–7 dargestellt. **CD4+-T-Zellen** stimulieren sowohl die Bildung von **B-Zellen**, die Antikörper produzieren, als auch von **CD8+-T-Zellen**, die infizierte Zellen im Gewebe zerstören. Die meisten B-Zellen und T-Zellen haben eine kurze Lebensdauer, einige von ihnen entwickeln sich zu **Memory-Zellen** (auch: Gedächtnis-Zellen), mit einer Lebensdauer von Jahren. Memory-B-Zellen und Memory-T-Zellen bilden die Grundlage für den Impfschutz. Grundsätzlich produzieren Memory-B-Zellen bei erneuter Infektion mit demselben Virus identische Antikörper.

Darüber hinaus werden Memory-B-Zellen gebildet, die künftige Mutationen des Virus „vorausahnen“. Das Immunsystem verfügt dadurch über eine „Bibliothek“ von Antikörpermutationen, von Virusvarianten, die möglicherweise in der Zukunft auftauchen (Crotty 2022).

Erstaunlich!

Das Immunsystem bildet Antikörper gegen Mutationen, die in der Zukunft zu erwarten sind. Dies erklärt zumindest teilweise die anhaltende Effektivität der COVID-19-Impfstoffe gegen neue Varianten.

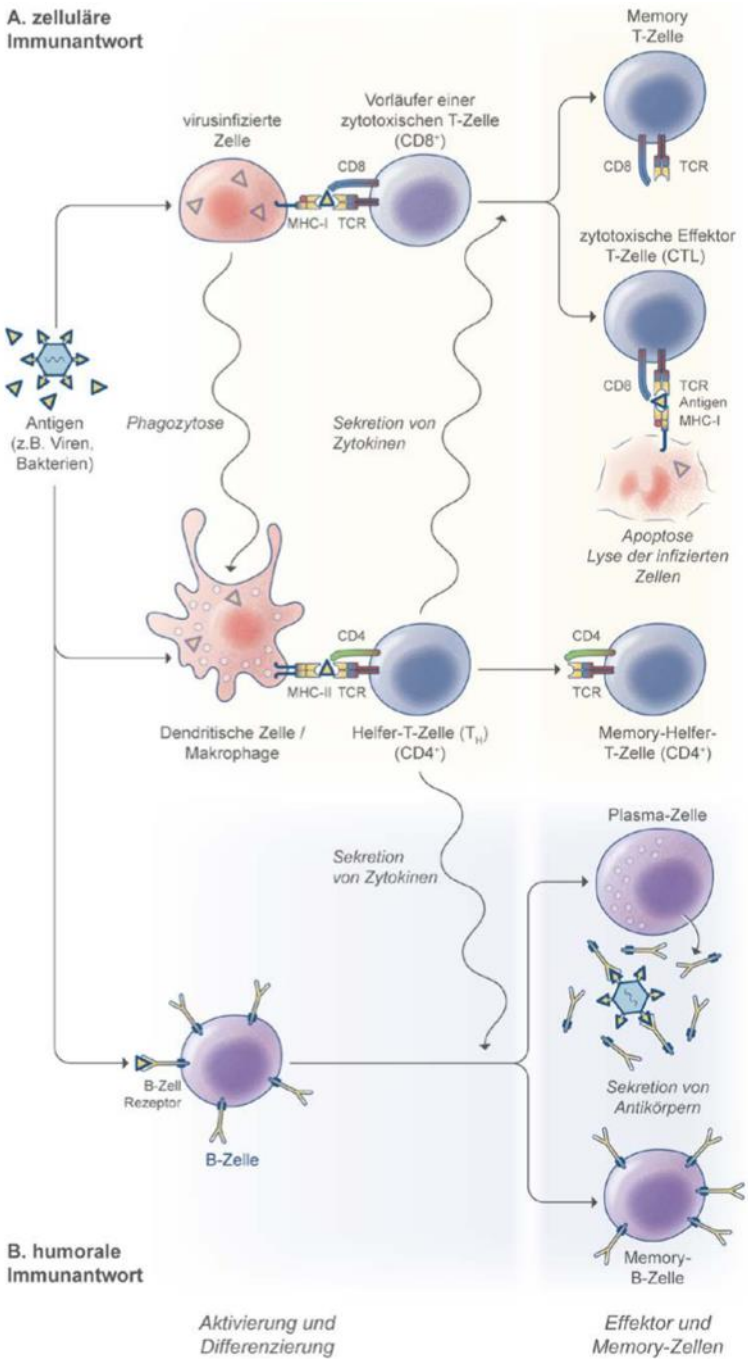


Abbildung 2–7: Zelluläre und humorale Komponenten des erworbenen Immunsystems.
Quelle: Tobler 2016, S. 220

Der Schutz durch Antikörper wird als **humorale Immunität** bezeichnet, der Schutz durch Abwehrzellen als **zelluläre Immunität**.

Antikörper (auch: Immunglobuline) sind Eiweiße, die von aktivierten B-Zellen (Plasamzellen) gebildet werden. Ausgelöst wird die Antikörperbildung durch Kontakt mit einem Antigen, z. B. auf der Oberfläche eines Virus. Die Bindung des Antikörpers an das Antigen wird als Neutralisation bezeichnet und geht mit Unschädlichmachung des Antigen-tragenden Erregers einher.

Zu den verschiedenen Formen von Antikörpern zählen

- Immunglobuline A: schützen Schleimhäute gegen Erreger
- Immunglobulin M: stellen die Erstantwort auf einen Erreger dar
- Immunglobulin G: werden im Lauf der akuten Infektionsphase gebildet.

Formen der Immunität

Immunität bezeichnet die Nichtanfälligkeit des Organismus gegenüber bestimmten Krankheitserregern (RKI 2015, S. 57). Nach der Dauer der Immunität ist zu unterscheiden zwischen
- temporär bzw. vorübergehend, kurzzeitig
- länger anhaltend und
- lebenslang.

Die Dauer und Stärke der Immunität hängt von der Immunantwort ab, also dem Zusammenspiel von Antikörpern und B- und T-Zellen und der daraus folgenden Herausbildung eines Immungedächtnisses. ***Sterile Immunität*** (Immunitas sterilisans) liegt vor, wenn die humorale und die zelluläre Immunantwort die Replikation des Virus weitestgehend verhindern, sodass eine komplette Immunität bzw. absolute Unempfänglichkeit besteht (RKI 2015, S. 57). Die Person kann nicht erkranken (Eigenschutz) und ist auch nicht infektiös, d. h. er oder sie kann andere Personen nicht anstecken (Fremdschutz). Abbildung 2–8 stellt die Bedeutung der humoralen („antibodies“) und zellulären („T Cells“) Immunabwehr dar; für den Schutz vor Infektion sind in erster Linie die Antikörper zuständig, für den Schutz vor schweren Krankheitsverläufen und Tod in erster Linie die T-Zellen (Barouch 31.8.2022).

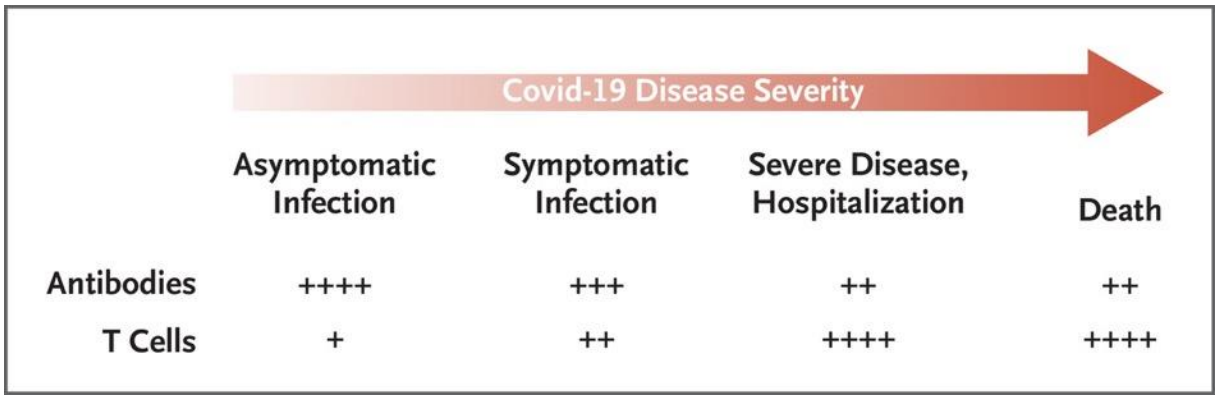


Abbildung 2–8: Humorale Abwehr (Antibodies) und zelluläre Abwehr (T Cells) und Krankheitsschwere. Die Anzahl der Pluszeichen gibt die Bedeutung an. Quelle: Barouch 31.8.2022

Teilimmunität (Immunitas non sterilisans) liegt vor, wenn die humorale und die zelluläre Immunantwort die Replikation des Virus mindern, aber nicht ganz unterdrücken. Teilimmunität bedeutet einen relativen Schutz vor der Zielerkrankung, d. h. es kommt weniger häufig zu Erkrankungen, die Verläufe sind milder und die Mortalität ist gemindert (Eigenschutz). Die Übertragung des Virus an andere Personen ist möglich, wenn auch gemindert – der Fremdschutz ist somit nicht gewährleistet. Teilimmunität ist eine Voraussetzung für das Escape-Phänomen, also die Bildung von Virusvarianten, die von der Immunantwort weniger gut oder gar nicht mehr erkannt werden (s. S. 21).

Schleimhautimmunität ist im Zusammenhang mit Viren, die Atemwegserkrankungen auslösen, bedeutsam. Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu einer deutlich stärkeren Immunantwort im Bereich der Atemwege mit Bildung von B- und T-Zellen als die COVID-19-Impfung. Das relativ schnelle Nachlassen des Schutzes vor Infektion bei Erhalt des Schutzes vor schweren Verläufen dürfte auf die eher geringe Schleimhautimmunität nach Impfung zurückzuführen sein (Tang et al. 19.7.2022). Einem Bericht in der Zeitschrift Nature zufolge werden aktuell etwa 100 COVID-19-Schleimhautimpfstoffe-Impfstoffe erforscht, darunter Vektorimpfstoffe, Lebendimpfstoffe und Totimpfstoffe. Für 4 intranasale Impfstoffe seien Phase-3-Studien abgeschlossen. Eine (Notfall-)Zulassung hat bereits ein chinesischer, ein russischer und ein iranischer Schleimhautimpfstoffe im jeweiligen Land erhalten. Daten über die Effektivität und die Nebenwirkungen sind bisher nicht veröffentlicht (Waltz 8.9.2022).

Immunität als Zusammenspiel von humoraler und zellulärer Immunabwehr bei SARS-CoV-2

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion und der COVID-19-Impfung ist die humorale Immunabwehr, also die Bildung von Antikörpern und die im zeitlichen Verlauf abfallenden Antikörperspiegel im Blut, gut untersucht. Weniger vertieft ist das Wissen um die zelluläre Immunität.

Díe Untersuchung von 17 ungeimpften COVID-19-Patienten, die sich im Jahr 2020 wahrscheinlich mit dem Wildtyp des Virus infiziert hatten, ergab, dass bei Abfall und selbst bei Verlust der IgG-Antikörper gegen das SARS-CoV-2 6 Monate nach Infektion noch Memory-B-Zellen vorhanden sind, die im Zusammenspiel mit T- Zellen Antikörper gegen das SARS-CoV-2 produzieren können (Winklmeier et al. 21.1.2022).

In einer Untersuchung von 76 Patienten mit vorheriger Infektion, Impfung, vorheriger Infektion und Impfung sowie Auffrischimpfung zeigte sich, dass die T-Zell-Antwort auf das Omikron-Spike-Antigen und auf Nicht-Spike-Antigene weitgehend erhalten ist. Bei etwa 20 % der Patienten ist die Reaktivität auf das Omikron-Spike Antigen jedoch um mehr als 50 % gemindert. Eine Auffrischimpfung verstärkt wiederum die T-Zell-Antwort. Im Gegensatz zur neutralisierenden Immunität durch Antikörper deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die zelluläre Immunität gegen die Omikron-Variante erhalten bleibt, wenn auch bei einigen Personen mit verminderter Wirkung (Naranbhai et al. 3.2.2022).

Infektionsverstärkende Antikörper

Bei einigen Viren kann eine ***Verstärkung der Infektion*** durch Bildung ***infektionsverstärkender Antikörper*** erfolgen. Dieses Anfang der 1960er-Jahre erstmalig beschriebene Phänomen (Hawkes 1964) wird als **antibody-dependent enhancement, ADE)** bezeichnet. Während neutralisierende Antikörper das Eindringen eines Virus in eine Zelle verhindern, fördern infektionsverstärkende Antikörper die Virusreplikation, indem sie das Eindringen des Virus in die Zelle fördern. Ein zweiter ADE-Mechanismus, der bei Atemwegsinfektionen beobachtet wurde, verstärkt die Entzündungsreaktion im Lungengewebe (Let al. 2020, Arvin et al. 2020). Der Nachweis von ADE kann bisher nur durch ausreichend große kontrollierte Studien am Menschen erbracht werden, nicht allein durch Tierexperimente oder Labortests. ADE wurde bereits in den 1970er-Jahren im Zusammenhang mit der Infektion durch das Dengue-Virus beschrieben (z. B. Halstead und O'Rourke 1977), weiterhin bei viralen Atemwegserkrankungen, wie z. B. dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RS-Virus, s. S. 60; RKI https://tinyurl.com/yztfebmb), beim Coxsackievius (Sauter und Hober 2009) und auch bei Masern. Ob ADE beim Menschen auch bei anderen Viren – z. B. bei HIV, Ebola, Influenza – auftritt, wird erforscht, ist bislang aber noch nicht geklärt (Lee et al. 2020, s .a. Wikipedia https://tinyurl.com/ybsxjv94).

Dengue-Fieber

Das Dengue-Fieber wird durch den Dengue-Virus (DENV) verursacht, dass durch eine Stechmücke übertragen wird. Das DENV ist in Regionen mit tropischem bzw. subtropischem Klima verbreitet. Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung ist gefährdet. Die Zahl der Infektionen wird auf 100 bis 400 Mio. pro Jahr geschätzt und hat sich seit dem Jahr 2000 bis 2019 etwa verzehnfacht. Die Infektion verläuft häufig mild, in manchen Fällen aber schwer und auch tödlich („severe dengue"). 2015 wurden 4032 Dengue-Todesfälle berichtet. Das Virus erscheint in 4 Unterformen (Serotypen), DENV-1 bis DENV-4. Der Impfstoff Dengvaxia® der Firma Sanofi Pasteur wurde im Dezember 2015 zugelassen. Im Jahr 2017 zeigte sich in einer retrospektiven Analyse, dass Teilnehmer, die sich nach der Impfung infizierten und zum Zeitpunkt der Impfung noch keine Antikörper gegen das DENV hatten („seronegativ"), ein höheres Risiko für schwere Verläufe im Vergleich zu ungeimpften Teilnehmern aufwiesen. Ursache für die schädliche Wirkung der Impfung in dieser Teilnehmergruppe ist die Verstärkung der Infektion durch Bildung nicht-neutralisierender, infektionsverstärkender Antikörper (siehe oben). Daher sollte die Impfung nur seropositiven Personen zukommen, also solchen, die bereits Antikörper gegen das DENV entwickelt haben (WHO-Website Dengue and severe dengue https://tinyurl.com/8u4x9jp9).
Dieser potenzielle Schaden der Impfung zeigt sich nur dann, wenn sich eine zum Zeitpunkt der Impfung seronegative Person mit dem DENV infiziert. Da dies noch Jahre nach der Impfung geschehen kann, handelt es sich um einen Spätschaden (s. S. 192).

Auch für Coronaviren, insbesondere das SARS-CoV-2, stellt sich die Frage, ob die durch Impfung gebildeten oder im Rahmen von Therapie verabreichten Antikörper ADE auslösen können. Für die COVID-19-Impfstoffe handelt es sich um ein theoretisches Risiko, das u.a. in den Zulassungsstudien adressiert wird. Die durch Impfung mit den zugelassenen mRNA- und Vektorimpfstoffen gebildeten

neutralisierenden Antikörper binden an das Spikeprotein des SARS- CoV- 2 und behindern es beim Eindringen in die Wirtszelle. Bisher gibt es weder im Tiermodell einer SARS-CoV-2-Infektion, noch bei COVID-19-Genesenen oder SARS-CoV-2-Infizierten Hinweise auf das Vorkommen einer ADE-verursachten Infektionsverstärkung (Wissenschaftliche Dienste des Bundestags 7.10.2021 https://tinyurl.com/2s3euvsv).

2.5 Labordiagnostik der SARS-CoV-2-Infektion

Testeigenschaft (Sensitivität, Spezifität)

Tests können nicht sicher aussagen, ob die Infektion oder die Krankheit vorliegt oder nicht. Sowohl ein positives Ergebnis – Infektion/Krankheit vorhanden –, wie auch ein negatives Ergebnis – Infektion/Krankheit nicht vorhanden – kann falsch sein. Es gibt also richtig und falsch positive Ergebnisse, wie auch richtig und falsch negative Ergebnisse.

Die Vierfeldertafel (Abbildung 2–9) verdeutlicht die vier Möglichkeiten von Testergebnissen:

Infizierte/Erkrankte

Feld a – positives Testergebnis: richtig positiv

Feld c –negatives Testergebnis: falsch negativ

Gesunde/Nichtinfizierte

Feld b – positives Testergebnis: falsch positiv

Feld d – negatives Ergebnis: richtig negativ

		Krankheit		
		liegt vor (K^+)	**liegt nicht vor (K^-)**	
Testergebnis	positiv (T^+)	a	b	a + b
	negativ (T^-)	c	d	c + d
		a + c	b + d	N= a + b + c + d

Abbildung 2–9: Vierfeldertafel eines diagnostischen Tests.

Die Zuverlässigkeit (Testgüte, Validität) des Tests wird mit den Begriffen Sensitivität und Spezifität bezeichnet.

Sensitivität bezeichnet die Eigenschaft eines Tests, Kranke als krank zu erkennen, in der Vierfeldertafel also:

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a + c}$$

Fällt bei 100 Infizierten (a+c) der Test bei 90 positiv aus (Feld a), beträgt die Sensitivität 90 %, d. h. 10 erhalten ein negatives Ergebnis (Feld c).

Spezifität bezeichnet die Eigenschaft eines Screening-Tests, Gesunde bzw. Nichtinfizierte als gesund bzw. nicht infiziert zu erkennen, in der Vierfeldertafel also:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{d}}{\text{b} + \text{d}}$$

Fällt bei 100 Gesunden (b+d) der Test bei 90 negativ aus (Feld d) beträgt die Spezifität 90 %, d. h. 10 erhalten ein falsch positives Ergebnis (Feld b).

Den Anteil richtig positiver Testergebnisse an allen positiven Testergebnissen wird als positiver prädiktiver Wert (PPW) bzw. positiver Vorhersagewert bezeichnet (engl. „positive predictive value“, PPV). Der PPW beantwortet also die Frage: „Eine Person hat ein positives Testergebnis. Wie wahrscheinlich ist sie tatsächlich infiziert?“

$$\text{PPW} = \frac{\text{a}}{\text{a} + \text{b}}$$

Den Anteil richtig negativer Testergebnisse an allen negativen Testergebnissen wird als negativer prädiktiver Wert (NPW) bzw. negativer Vorhersagewert bezeichnet (engl. „negative predictive value“, NPV). Der NPW beantwortet also die Frage: „Eine Person hat ein negatives Testergebnis. Wie wahrscheinlich ist sie tatsächlich nicht infiziert?“

$$\text{NPW} = \frac{\text{d}}{\text{c} + \text{d}}$$

2.5.1 Teststrategie ungezielt vs. gezielt

Aus dem Vorhergesagten folgen zwei Fragen:

- Wie wahrscheinlich ist es, dass eine positiv getestete Person tatsächlich positiv bzw. infiziert ist? (PPW)
- Wie wahrscheinlich ist es, dass eine negativ getestete Person tatsächlich negativ bzw. nicht infiziert ist? (NPW)

Diese Wahrscheinlichkeiten hängt von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab und von der Verbreitung der Infektion in der Bevölkerung bzw. dem Anteil der Infizierten innerhalb der Bevölkerungsgruppe. Dieser Anteil wird als Prävalenz (P) bezeichnet.

$$\text{P} = \frac{\text{Anzahl Infizierter}}{\text{Anzahl Personen in der Bevölkerungsgruppe}} \text{ zu einem Zeitpunkt}$$

Der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert unterscheiden sich bei verschiedenen Prävalenzen erheblich.

Dies soll am Beispiel einer niedrigen Prävalenz (5 von 10.000 Getesteten sind tatsächlich infiziert) und einer hohen Prävalenz (1000 von 10.000 Getesteten sind tatsächlich infiziert) gezeigt werden (Abbildung 2–10). In dem Beispiel wird ein Test mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 98 % zugrunde gelegt. Diese Werte entsprechen den Mindestanforderungen an einen Antigen-Schnelltest (s. S. 39).

Niedrige Prävalenz (0,05 %, Abbildung 2–10, linkes Beispiel):

Für die **5 Infizierten** ergibt sich Folgendes: 4 erhalten ein richtig positives Ergebnis, einer ein falsch negatives Ergebnis (Sensitivität 80 %).

Für die **9995 Nichtinfizierten** unter den 10.000 Getesteten ergibt sich folgendes: 9795 erhalten ein richtig negatives Ergebnis, 200 erhalten ein (falsch) positives Ergebnis (Spezifität 98 %).

Daraus ergeben sich insgesamt 204 **positive Ergebnisse**, von denen 4 richtig positiv sind. Der positive prädiktive Wert beträgt somit 1,96 %.

Es ergeben sich insgesamt 9796 **negative Ergebnisse**, von denen 9795 richtig negativ sind. Der negative prädiktive Wert beträgt somit 99,99 %.

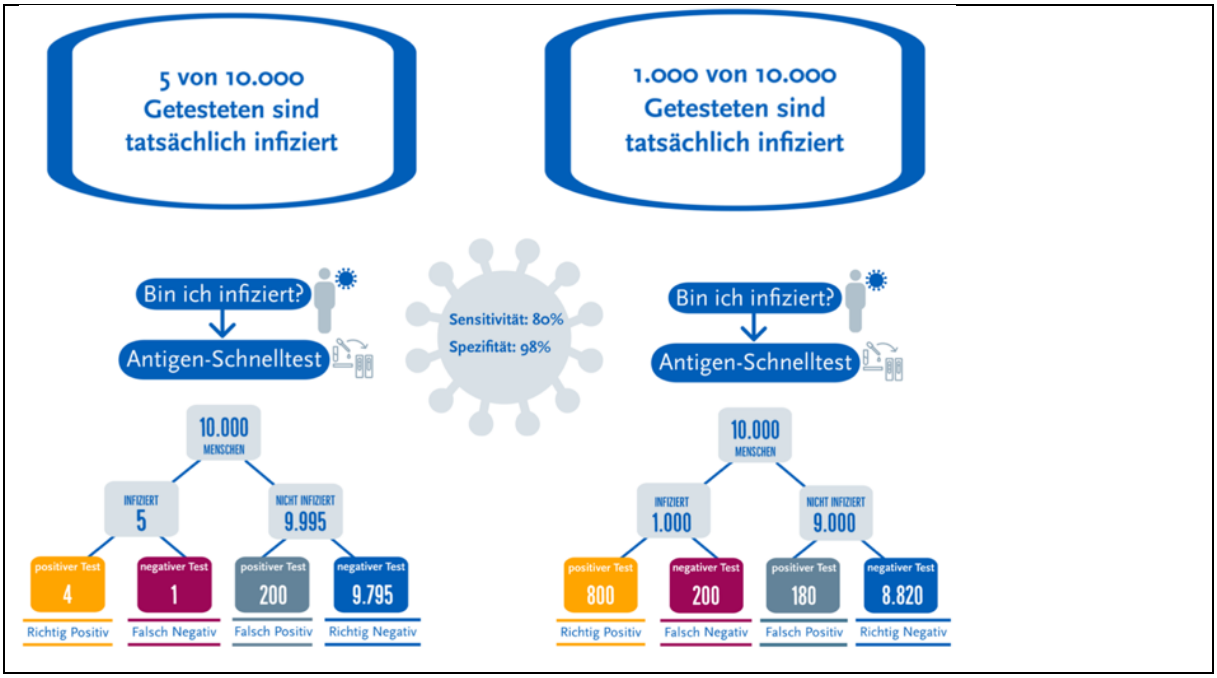


Abbildung 2–10: Corona-Schnelltest-Ergebnisse verstehen.
Quelle RKI 2020 https://tinyurl.com/y3awayfh

Hohe Prävalenz (10 %, Abbildung 2–10, rechtes Beispiel):

Für die **1000 Infizierten** ergibt sich Folgendes: 800 erhalten ein richtig positives Ergebnis, 200 ein falsch negatives Ergebnis (Sensitivität 80 %). Der Anteil richtig positiver Testergebnisse an allen positiven Testergebnissen (PPW) beträgt 81,6 %.

Für die **9000 nicht Infizierten** unter den 10.000 Getesteten ergibt sich Folgendes: 8820 erhalten ein richtig negatives Ergebnis, 200 ein falsch positives Ergebnis. Von den 9020 Personen mit negativem Testergebnis sind also 8820 richtig negativ. Der Anteil richtig negativer Testergebnisse an allen negativen Testergebnissen (NPW) beträgt 97,78 %.

Das Fazit lautet, dass bei niedriger Prävalenz ein positives Testergebnis sehr wahrscheinlich falsch positiv ist, der PPW also niedrig ist. Mit Anstieg der Prävalenz steigt auch der PPW. Für den SARS-CoV-2-PCR-Test (s. S. 37) ist anzumerken, dass durch die Verwendung von mindestens 2 Zielgenen seine Testgüte hoch ist und der PPW daher kaum prävalenzabhängig gemindert wird.

Voraussetzung für die Vertrauenswürdigkeit eines Testergebnisses sind neben den genannten Testeigenschaften Sensitivität und Spezifität

- die fachgerechte Durchführung des Abstrichs und ggf. der fachgerechte Transport zum Labor
- die fachgerechte Verarbeitung des Untersuchungsmaterials im Labor.

Vertiefung

Eine allgemeinverständliche und unterhaltsame Einführung in einige Fragen der Teststatistik geben Hans-Hermann Dubben und Hans-Peter Bornholdt in folgenden Büchern

- Der Hund, der Eier legt. Erkennen von Fehlinformation durch Querdenken. Kapitel 1 Ohne Panik positiv. Aussagekraft von Früherkennungsuntersuchungen
- Mit an Wahrscheinlichkeit grenzender Sicherheit: logisches Denken und Zufall: in Kapitel 7 Die Nadel im Heuhaufen (hier insbesondere zur Frage der Niedrigprävalenz).

2.5.2 Testverfahren

Abbildung 2–11 zeigt die Viruslast und die Phase, in der das SARS-CoV-2-Virus durch PCR-Test bzw. durch den Antigenschnelltest nachweisbar ist.

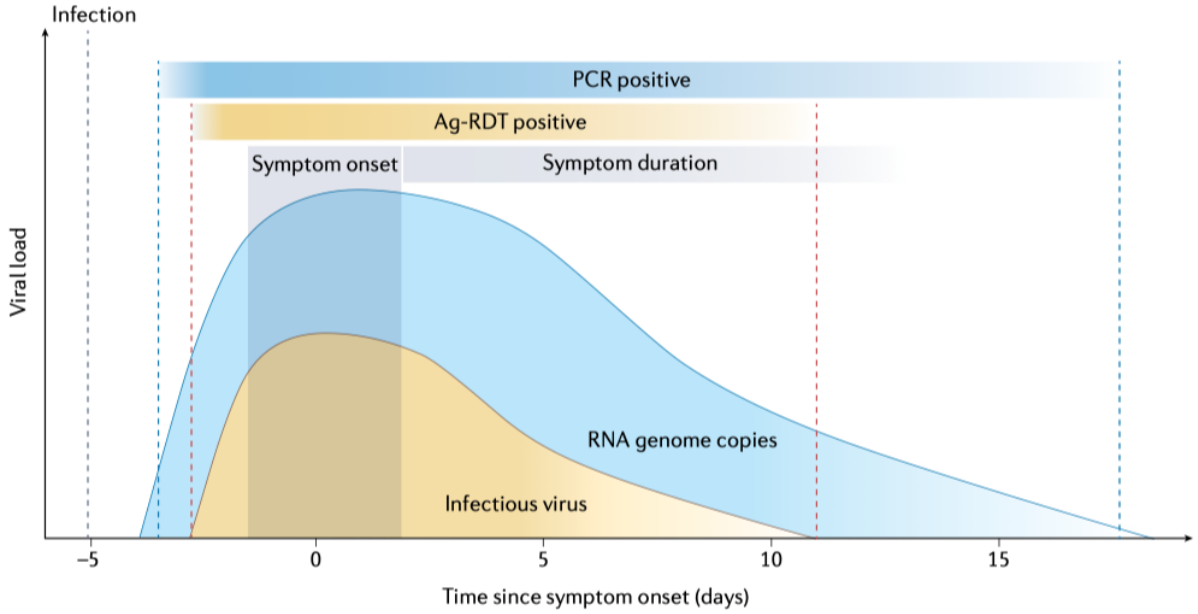


Abbildung 2–11: Viruslast und Nachweisbarkeit von SARS-CoV-2-Virus (Ursprungsvariante) im PCR-Test und im Antigenschnelltest im Hinblick auf Krankheitssymptome. Quelle: Puhach et al. 2023

Virusanzucht

Bei der Virusanzucht (auch: Viruskultur) werden virushaltige Körpermaterialien in eine Zellkultur gegeben, in der sie sich vermehren können. Dieses Verfahren ist zeitaufwändig und kompliziert und stellt hohe Sicherheitsanforderungen. Es wird daher nur in wenigen Labors durchgeführt und ist als Routinetest ungeeignet.

PCR-Test

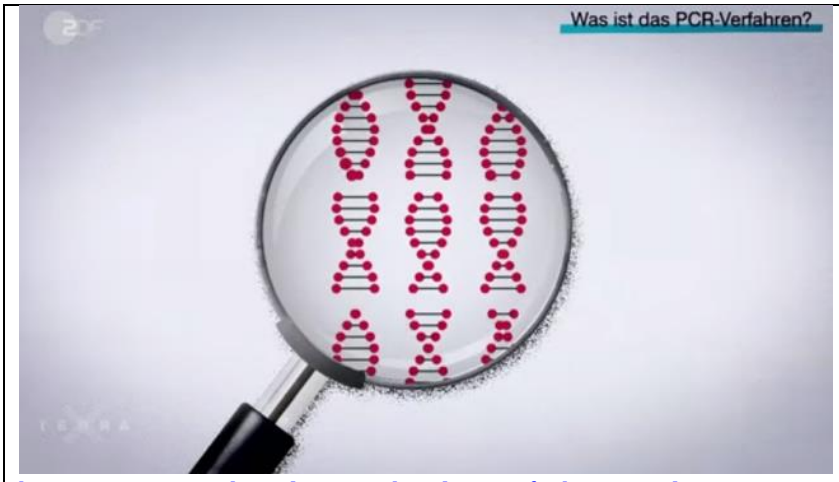
Der SARS-CoV-2-PCR-Test wird häufig als Goldstandard zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 bezeichnet. Ausgangspunkt für den Test ist die Validierungsstudie von Corman et al. (23.1.2020).

Der Test beruht auf dem Nachweis von Abschnitten (Sequenzen) der Virus-RNA, die hochspezifisch sind, also nur beim SARS-CoV-2 vorkommen. Diese Abschnitte werden als Zielgene (targets) bezeichnet. Zu den SARS-CoV-2-Zielgenen zählen das

- E Gen
- S Gen (Spikeprotein-Gen)
- N Gen (Nukleokapsid-Protein-Gen)
- RdRP Gen (RNA-abhängige-RNA-Polymerase-Gen) und die
- ORF1-Region (Outer Reading Frame).

Für den Test wird Untersuchungsmaterial aus dem Nasenrachenraum durch Abstrich mit einem Tupfer gewonnen. Das genetische Material des Virus wird im Labor in mehreren Zyklen vervielfältig, bis es mit fluoreszierenden Stoffen sichtbar wird (Abbildung 2–12). Die Anzahl der Vervielfältigungszyklen bis zur Sichtbarkeitsschwelle gibt der **Ct-Wert** (engl. „cycle threshold“) an. Bei hoher Virusmenge sind dafür nur wenige Vervielfältigungszyklen erforderlich, bei niedriger Virusmenge eine höhere Zahl von Vervielfältigungszyklen. Ist der Ct-Wert also niedrig, spricht dies für eine hohe Virusmenge im Probematerial und umgekehrt. Der Ct-Wert fällt zwischen verschiedenen Laboren und je nach verwendetem Test-Kits unterschiedlich aus.

Zu Beginn der Pandemie wurden bei fehlenden internationalen Standards zahlreiche Tests entwickelt, die sich in einer Reihe von technischen Merkmalen unterschieden. Die Tests haben sich als gut geeignet erwiesen, SARS-CoV-2-Material zu entdecken. Bei genormten Testmaterialien streuen die Ct-Werte jedoch weit und sind daher für die Grenzziehung im Hinblick auf behördliche Maßnahmen, wie z. B. Absonderung (s. S. 91) nicht geeignet (Vierbaum et al. 21.1.2022).



https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wie_funktioniert_der_PCR-Test%3F.webm

Abbildung 2–12: Erklär-Video – Was ist das PCR-Verfahren?
Quelle: Wikipedia. Copyright CC BY 4.0.

Bezüglich der Zuverlässigkeit des SARS-CoV-2-PCR-Tests ist zu unterscheiden zwischen

– der Qualität im Labor („analytische Qualität“)
– der Qualität bei der Gewinnung der Probe (Abstrich) und
– dem korrekten Umgang mit der Probe bis zum Eintreffen im Labor („präanalytische Qualität“).

Die analytische Qualität wird durch den Einsatz von Tests mit 2 Zielgenen (Dual Target Test) sowie durch verpflichtende Laborringversuche sichergestellt. Sensitivität und Spezifität (s. S. 33) im Labor sind hoch. Die Gewinnung der Probe erfordert Übung auf Seiten des Abstreichenden, Qualitätsmängel im Sinne falsch-negativer Ergebnisse (Übersehen einer Infektion) dürften zumeist unentdeckt bleiben.

Das Ergebnis des PCR-Tests ist vom Zeitpunkt der Probenahme im Infektionsverlauf abhängig (Abbildung 2–11). Einen Tag vor Symptombeginn fällt der Test bei allen Infizierten positiv aus, 4 Tage davor ist er – wegen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze – noch in 67 % falsch negativ, d. h. die meisten Infizierten erhalten ein negatives Ergebnis (Kucirka et al. 2020). 0 bis 4 Tage nach Symptombeginn entdeckt der Test das Virus in 89 % der Infizierten, 10 bis 14 Tage nach Symptombeginn bei 54 % der Infizierten. Die Anzahl der Tage bis zu einem negativen Test variiert und kann in Einzelfällen 6 Wochen und mehr betragen (Mallett et al. 4.11.2020).

Die **Spezifität** (s. S. 34) des PCR-Tests wird auf 96 % bis über 99 % geschätzt (Surkova et al. 2021, online 9.9.2020).

Das Testergebnis und mögliche Konsequenzen:
– richtig positiv: Virusmaterial vorhanden, Test positiv – eine infizierte Person wird erkannt, geeignete Maßnahmen, wie Isolation, können ergriffen werden, um die Verbreitung zu unterbinden
– falsch positiv: kein Virusmaterial vorhanden, aber Test positiv – eine nicht infizierte Person muss überflüssigerweise in Isolation
– richtig negativ: kein Virusmaterial vorhanden, Test negativ – keine zusätzlichen Maßnahmen erforderlich
– falsch negativ: Virusmaterial vorhanden, Test negativ – eine infizierte Person wird übersehen und kann die Infektion verbreiten.

Es sei betont, dass das Vorhandensein von Virusgenom im Untersuchungsmaterial keine Infektion und keine Infektiosität nachweisen kann. Für den PCR-Test gilt, wie für viele andere Tests auch, dass er im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des/der Patienten*in zu interpretieren ist.

Angewandt werden soll der PCR-Test angepasst an die aktuelle Pandemiesituation entsprechend der aktuellen Version der Nationalen Teststrategie SARS-CoV-2 (s. S. 42).

Merke

Der SARS-CoV-2-PCR-Tests untersucht die Anwesenheit von Virusmaterial, nicht die Infektion oder Ansteckungsfähigkeit der untersuchten Person. Die Prüfung der Ansteckungsfähigkeit erfordert die Durchführung einer Virusanzucht (s. S. 36). Da es sich dabei um ein aufwändiges (auch zeitaufwändiges) Verfahren handelt, ist es für Studienzwecke, aber nicht für den klinischen Alltag tauglich. Im klinischen Alltag stützt sich die Diagnose einer Infektion mit SARS-CoV-2 auf die

Symptomatik und den PCR-Test, der auch in Verbindung mit dem Ct-Wert (s. S. 37) zu beurteilen ist. Zur (Nicht-)Übereinstimmung von PCR-Test und Anwesenheit infektiöser Viren s.a. S. 45

Vertiefung

- Website Robert Koch-Institut. Direkter Erregernachweis durch RT-PCR. https://tinyurl.com/7juey4rw
- Österreichische Gesellschaft für und Klinische Chemie. Labordiagnostik bei Coronavirus SARS-CoV-2 https://tinyurl.com/kd3ay2nj

Abbildung 2–13: Zählen im Sommer 2021 zum Straßenbild: COVID-19-Teststationen. Berlin, Zionskirchplatz. Eigenes Foto

Antigen-Schnelltests

Antigen-Tests sind Medizinprodukte der IVD-Klasse (In-vitro-Diagnostika) niedrigen Risikos, die eine Marktzulassung entsprechend der aktuellen EU-Richtlinie aufgrund der Herstellerangaben ohne unabhängige Überprüfung erhalten.

Antigen-Tests weisen Bestandteile des Erreger direkt nach. Mit Nasen-Rachen-Abstrich oder Rachen-Abstrich gewonnenes Probematerial wird auf das Vorhandensein virusspezifischer Eiweiße getestet. Das Ergebnis liegt in der Regel nach 15 Minuten vor.

Zu unterscheiden sind Antigen-Schnelltests zur professionellen Anwendung (auch: Point-of-Care-Antigen-Tests, PoC-Antigen-Schnelltests) und Antigen-Schnelltests zur Eigenanwendung.

Antigen-Tests zur professionellen Anwendung werden seit dem 1.7.2022 in einer Liste der EU geführt („EU common list of COVID-19 antigen tests; Stand 22.7.2022 : https://tinyurl.com/bdcvmk45). Zur Aufnahme in die Liste müssen u. a. folgende von Qualitätskriterien erfüllt sein: CE-Kennzeichnung (Wikipedia https://tinyurl.com/2s3k9vke), Validationsstudie in mindestens einem EU-Mitgliedsland, Sensitivität über 80 % bei unselektierten symptomatischen Teilnehmer:innen in den ersten 7 Tagen nach Symptombeginn oder bei asymptomatischen Teilnehmer:innen mit PCR-Test bestätigter Diagnose, Spezifität über 98 %. Der PoC-Antigen-Tests ist Bestandteil der Nationalen Teststrategie (s. S. 42), die in der Coronavirus-Testverordnung (Gesetze im Internet https://tinyurl.com/48m5huxf) geregelt ist.

Von den PoC-Antigen-Tests zu unterscheiden sind **Antigen-Tests zur Eigenanwendung**, die seit Ende Februar 2021 käuflich erwerbbar und selbst anzuwenden sind.

Abbildung 2–14: Nicht unbedingt ein Vergnügen: der korrekt durchgeführte Selbsttest
Foto: Esther Klemperer

Zuverlässigkeit der Testergebnisse

Ein Cochrane Review zur Zuverlässigkeit der Antigen-Schnelltests ergab u. a. Folgendes:

- Die Ergebnisse sind in der ersten Woche der Erkrankung am zuverlässigsten. Positive Testergebnisse weisen mit einiger Sicherheit auf das Vorliegen von COVID-19 hin. Dies gilt auch für Getestete mit vorherigem Kontakt mit einer infizierten Person. Ein negatives Testergebnis ist weniger zuverlässig, hier kann trotzdem eine Infektion vorliegen.
- Bei symptomlosen Personen sind Antigen-Schnelltests wesentlich weniger zuverlässig.
- Die Genauigkeit der Antigen-Schnelltests variiert zwischen den Tests verschiedener Hersteller, und für viele im Handel erhältliche Tests gibt es keine ausreichende Evidenz. (Dinnes et al. 22.7.2022 Pressemitteilung Cochrane Deutschland 27.7.2022 https://tinyurl.com/bdk273pz).

In einer amerikanischen Studie führten Patienten mit COVID-19-Symptomen einen Antigentest selbst durch und erhielten am selben Tag eine PCR-Untersuchung. Im Abgleich mit den positiven PCR-Ergebnissen waren bei den Erwachsenen 64 % der Schnelltests positiv und bei Kindern 84 % (Sensitivität). Ein zweiter Test ein bis 2 Tage später erhöhte die Sensitivität auf 81 % bzw. 85 % (Chu et al. 29.4.2022).

Testqualität

Eine Überprüfung von 122 in Deutschland erhältlichen Antigen-Schnelltests ergab, dass 26 Tests eine Sensitivität von weniger als 75 % aufwiesen, 4 dieser Tests versagten mit einer Sensitivität von 0 % vollständig. Die Hersteller aller 122 Tests gaben eine Sensitivität von mehr als 90 % an (Scheiblauer et al. 4.11.2021).

Bei einer Prüfung der 245 bis zum 14.12.2021 in Deutschland zugelassenen Antigentests hat das PEI bei 199 Tests eine ausreichende Sensitivität für die Omikronvariante festgestellt, 46 Tests erfüllten die Kriterien nicht (Website PEI https://tinyurl.com/325kwjam). Eine aktuelle Tabelle mit den Testergebnissen ist auf der PEI-Website abrufbar.

Ende 2021 berichtete die FDA über Laborversuche, die Hinweise auf eine verringerte Empfindlichkeit (Sensitivität) von Antigentests für die Omikronvariante ergaben (Pressemitteilung FDA 28.12.2021 https://tinyurl.com/yvrsuzsr). Das Paul-Ehrlich-Institut fand jedoch in einer eigenen Untersuchung keine verringerte Sensitivität (aerzteblatt 24.3.2022 https://tinyurl.com/pnwjeu77). Ein Münchener Virologe kritisiert diese Untersuchung des PEI als nicht den wissenschaftlichen Standards genügend, was das PEI bestreitet (aerzteblatt 30.3.2022 https://tinyurl.com/y4j8ct34).

Auf die Problematik ungezielter Testungen bei niedriger Prävalenz wurde bereits verwiesen (s. S. 34).

Lolli -Methode

Systematisches Testen gilt als ein wichtiger Beitrag zur Erfassung und zum Management des Infektionsgeschehen in Kitas und Schulen. Die Lolli-Methode kann eingesetzt werden, um eine Vielzahl von Kindern regelmäßig auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion zu testen. Dafür wird morgens vor dem Zähneputzen oder im Morgenkreis eine Probeentnahme mit einem Tupfer durchgeführt, der wie ein Lutscher benutzt wird. Anschließend werden die Tupfer in einem Gefäß für eine PCR-Pooltestung zusammengeführt und in einem Labor untersucht (Abbildung 2–15). Die Erkennung positiver Fälle (Sensitivität) ist im Vergleich zum – unangenehmen – Abstrich aus dem Nasen-Rachenraum geringer, jedoch höher als beim Antigen-Schnelltest. Mittlere und hohe Viruslasten werden sicher erkannt. Ist der Pool-Test positiv, bleiben die Kinder am nächsten Tag zu Hause und werden einzeln getestet. In einem Testlauf in 32 Kölner Kitas erwies sich das Konzept als praktikabel, die Akzeptanz auf Seiten der Familien und des Personals war hoch (Dewald et al. 12.8.2021).

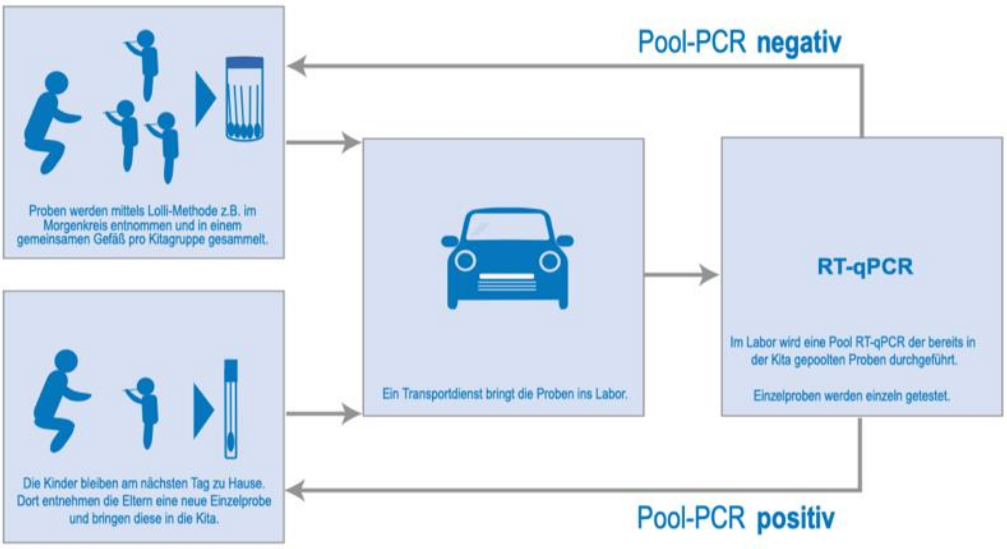


Abbildung 2–15: Durchführung der Lolli-Methode als Testkonzept. Quelle: Dewald et al.12.8.2021

Antikörpermessung

Antikörper sind Proteine, die in der Auseinandersetzung des Organismus mit einem Erreger (Antigen) gebildet werden (s. S. 30). Nachweisbar werden IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 bei den meisten symptomatischen Patient:innen (erst) in der 2. Woche nach Symptombeginn („Serokonversion“). Die Messung der Antikörper eignet sich daher nicht zur Diagnostik einer akuten Infektion. Auch gibt es keine „Normalwerte“, die nach Infektion oder nach Impfung mit ausreichender Sicherheit mit dem Immunschutz korrelieren. Eingesetzt wird die Antikörpermessung z. Z. hauptsächlich zur Forschung, insbesondere zur Untersuchung stattgehabter Infektionen in einer Population.

Atemtest auf SARS-CoV-2

Eine neue Form der Diagnostik ist der Nachweis chemischer Verbindungen in der Ausatemluft, die mit dem SARS-CoV-2 verbunden sind. Ein Gerät der Firma InspectIR (Website www.inspect-ir.com) erhielt am 14.4.2022 eine Emergency Use Authorization (s. S. 183) der FDA (Pressemitteilung FDA 14.4.2022 https://tinyurl.com/5d2efjnr). Die zugrundeliegende Technik – Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (Wikipedia https://tinyurl.com/2p9bwtz6) – kann mit Hilfe eines mobilen Gerätes von der Größe eines Handgepäckstückes z. B. in Arztpraxen, Krankenhäusern und mobilen Testzentren angewandt werden. Das Ergebnis liegt in weniger als 3 Minuten vor. Die Testgüte des InspectIR COVID-19 Breathalyzer wurde laut Pressemitteilung der FDA in einer Studie mit 2409 Personen untersucht. Die Sensitivität betrug 91,2 %, die Spezifität 99,3 %. Der negative Vorhersagewert betrug in einer Population mit 4,2 % Infizierter 99,6 %, der positive prädiktive Wert 85,1 % (zu Testgüte, Sensitivität, Spezifität s. S. 33 ff.).

2.5.3 Nationale Teststrategie

Die Nationale Teststrategie SARS-CoV-2 ist Bestandteil einer Strategie nicht-pharmakologischer Interventionen zum Schutz vor SARS-CoV-2-Infektionen. Die Teststrategie gründet auf der

Coronavirus-Testverordnung, regelt die Priorisierung der Testdurchführung, legt den Anspruch auf Testung und die jeweilige Kostenträgerschaft fest. Die Coronavirus-Testverordnung (Website BMG https://tinyurl.com/7abfjc4c) wird fortlaufend der aktuellen Pandemiesituation angepasst. Die aktuell gültige Fassung findet sich auf gesetze-im-inter.de https://tinyurl.com/nhwndr2m. Am 24.11.2022 trat die „Fünfte Verordnung zur Änderung der Coronavirus-Testverordnung“ (Website Bundesanzeiger https://tinyurl.com/ypk94svz) in Kraft.

Der Anspruch auf einen kostenlosen bzw. durch Steuergelder finanzierten Bürgertest (PoC-Antigen-Test) besteht bis zum 28.2.2023 insbesondere für Bewohner:innen, Behandelte und Besucher:innen von Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen und Unterkünften für Obdachlose und Flüchtlinge. Seit dem 16. Januar 2023 besteht kein Anspruch mehr auf kostenlose Bürgertestung zur „Freitestung“.

3 Coronavirus-Krankheit-2019

3.1 Infektion und Infektiosität

Die **Infektion** bzw. **Ansteckung** mit SARS-CoV-2 erfolgt mit der Atemluft von Mensch zu Mensch durch virushaltige Aerosolpartikel. Das Virus gelangt durch Einatmung in den Nasen-Rachenraum, bindet über sein Spikeprotein an Rezeptoren der Zelloberfläche (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) und dringt in die Zellen ein (Abbildung 4–1).

Wie ansteckend ein infizierter Mensch ist, hängt u. a. von seiner Viruslast (S. 17) ab und der damit verbundenen Anzahl von Viren, die er oder sie beim Atmen bzw. Husten absondert („shedding“). Die Verlaufskurve der Viruslast zeigt Abbildung 2–11. Die Viruslast ist kurz vor Beginn der Symptomatik am höchsten und damit einhergehend die Ansteckungsfähigkeit.

Die Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität)

- ist kurz vor und kurz nach Symptombeginn am größten
- geht bei leichter Erkrankung 10 Tage nach Symptombeginn deutlich zurück
- kann bei schweren Krankheitsverläufen und bei Vorliegen einer Immunschwäche erheblich länger als 10 Tage nach Symptombeginn andauern.

(RKI Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 10, Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/32whnve3 und Abbildung 3–1).

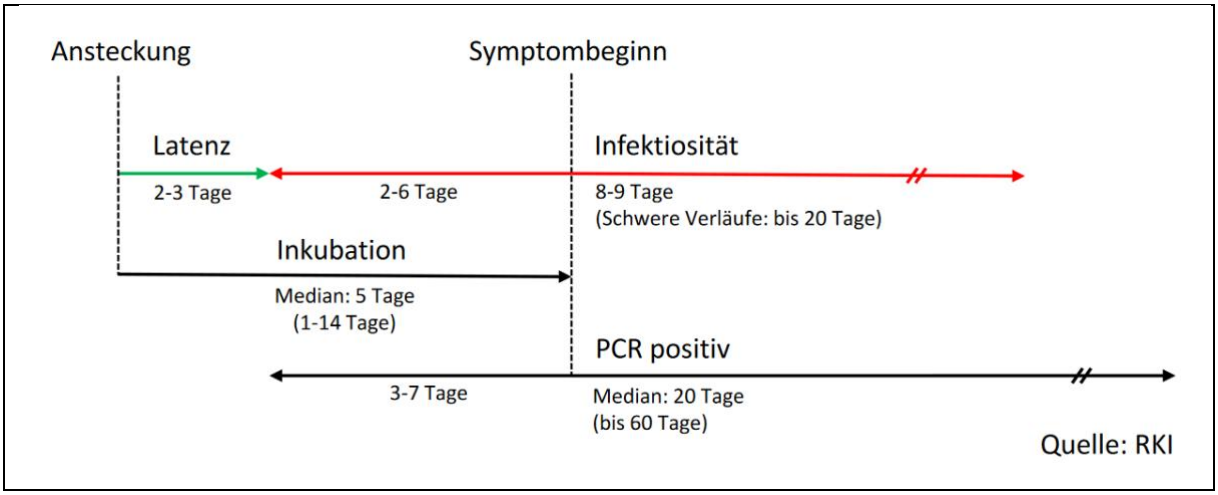


Abbildung 3–1: Infektiosität SARS-CoV-2.
Quelle: Wikipedia, vereinfachte Darstellung nach RKI (2020e). Copyright CC BY-SA 4.0

Während symptomatisch Erkrankte ihre sozialen Kontakte und damit auch die Wahrscheinlichkeit weiterer Übertragungen oft von allein reduzieren, können symptomfreie Infektiöse ihre Infektionen arglos und unerkannt verbreiten. Auf diesen Teil des Übertragungswegs zielen u. a. Maßnahmen wie das Nachverfolgen der Kontaktpersonen erkannter Infizierter sowie Abstandsregeln und Hygienemaßnahmen wie Mund-Nase-Schutz für die (symptomfreie) Gesamtbevölkerung.

Das Risiko einer Infektion steigt mit der Konzentration der infektiösen Viren in der eingeatmeten Luft und mit der Dauer der Exposition. Im Umkreis von 1 bis 2 m um eine infizierte Person ist das Risiko besonders hoch, in geschlossenen Räumen naturgemäß höher als im Freien. Durch Belüftung von Innenräumen kann man das Risiko reduzieren (Jones et al. 25.8.2020). Eine Übersichtsarbeit von 26 Studien kommt zum Ergebnis, dass eine Ansteckung über Virusmaterial auf Oberflächen in der Öffentlichkeit eher unwahrscheinlich und eine Desinfektion öffentlicher Flächen nicht erforderlich ist, da durch die breite Anwendung biozider Wirkstoffe zur Flächendesinfektion der mikrobielle Selektionsdruck ohne zu erwartenden Gesundheitsnutzen weiter ansteige (Kampf und Jatzwauk 2021).

Die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen (**Inkubationsphase**, s. S. 27) beträgt bis zu 14 Tagen, im Mittel 5 bis 6 Tage. Die Ansteckungsfähigkeit beginnt bis 2,5 Tage vor Symptombeginn und endet ca. 9 Tage nach Symptombeginn.

Weiterhin gilt (RKI. Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 5. Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/cf7b5un4):

- Nach 5 bis 6 Tagen haben 50 % der Infizierten Symptome entwickelt.
- Nach 10 bis 14 Tagen haben 95 % der Infizierten Symptome entwickelt.
- Bei einem kleinen Teil treten Symptome später als nach 14 Tagen auf.
- Viele Virusübertragungen erfolgen durch infizierte Personen, die noch keine Symptome zeigen.

Eine prospektive Studie mit Daten für die Alpha- und Deltavariante unter Einbeziehung von PCR-Tests, Antigentests und Virusanzucht zeigte eine mittlere Dauer der Ansteckungsfähigkeit von 5 Tagen. In der Mehrzahl der Fälle war der PCR-Test vor Auftreten von Symptomen positiv, dabei war infektiöses Virus aber nur bei weniger als einem Viertel in der Virusanzucht nachweisbar. 5 Tage nach Beginn der Symptome schieden noch ⅔ der Betroffenen infektiöses Virus aus, jedoch mit abnehmender Menge. Nach dem Höhepunkt der Erkrankung am 3. Tag blieb der PCR-Test noch 11 Tage positiv, die Infektiosität war jedoch bereits nach 2,7 Tagen laut Zellanzucht negativ. Der Antigentest war zu Beginn der Infektion unzuverlässig und erfasste viele Infizierte nicht (Sensitivität 67 %), wurde aber im weiteren Verlauf zuverlässiger (Sensitivität 92 %) – ein negativer Antigentest ist daher ein zuverlässigerer Marker für das Ende der Ansteckungsfähigkeit als der PCR-Test (Hakki et al. 18.8.2022).

3.2 Pathogenese

Der erste Andockort für das SARS-CoV-2 sind die oberen Atemwege. Hier setzt sich das Virus fest, repliziert und schädigt dabei die oberflächlichen Zellen (Alveolarepithel). In der Folge kann es weitere Organe befallen und schädigen, wie z. B. Lunge, Herz und Gefäßsystem, Leber, Niere, Dünndarm und Nervensystem. Im Gefäßsystem kann es zur Bildung von Mikrothromben kommen, insbesondere im Bereich der Lungen und ggf. der Plazenta. Weiterhin kann es zu einer überschießenden Immunreaktion kommen mit Auslösung einer fulminanten Entzündungsreaktion, die Veränderungen im

Gerinnungssystem bewirken kann (Quelle: Amboss Medizinwissen. COVID-19. Stand 2.11.2022, Abgerufen 3.11.2022).

3.3 COVID-19 bei Erwachsenen

Symptomatik

Im Vordergrund der COVID-19-Erkrankung stehen Husten und Halsschmerz als Zeichen des Virusbefalls der oberen Atemwege. Hinzu kommen häufig Fieber, Kopfschmerz, Muskelschmerz und Mattigkeit. Die schwere Erkrankung ist durch Virusbefall der Lunge gekennzeichnet, was sich in Kurzatmigkeit bzw. Luftnot und einer erniedrigten Sauerstoffsättigung des Blutes zeigt (Abbildung 3–2.

Die Symptome sind nicht spezifisch und erlauben keine Unterscheidung von anderen Viruserkrankungen der Atemwege.

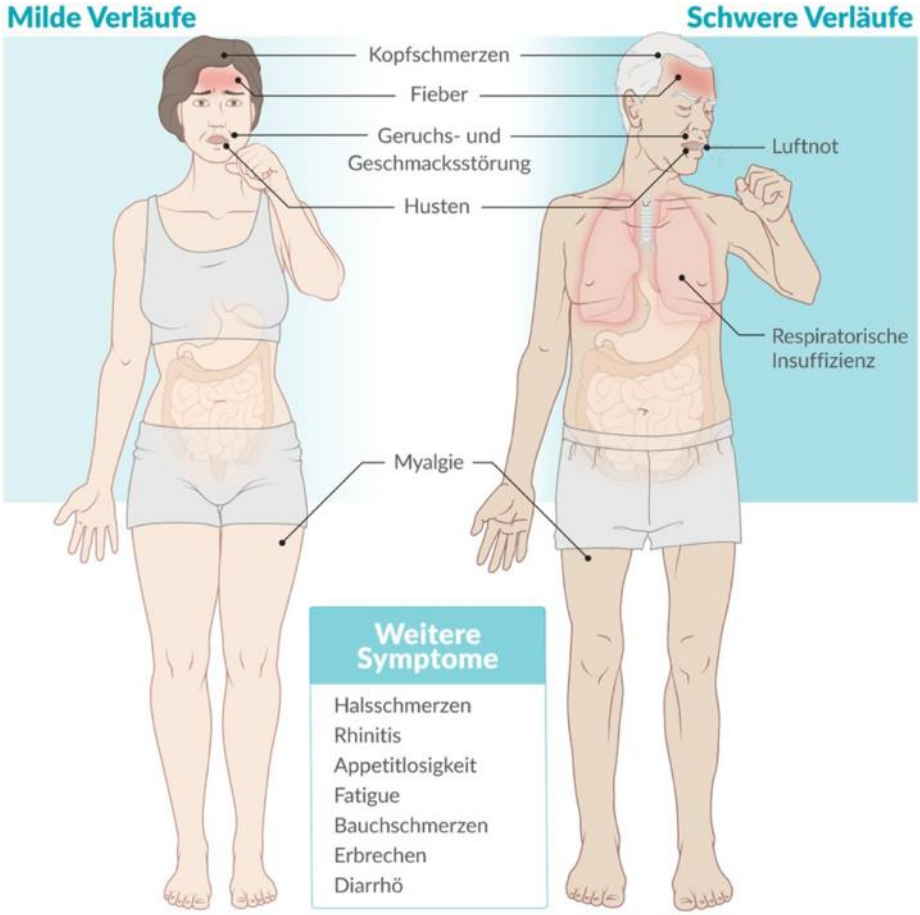


Abbildung 3–2: Symptome bei COVID-19. Quelle Amboss

Das RKI nennt folgende – noch auf Alpha und Delta beruhende – Hauptsymptome (RKI Website Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 8, Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/bcsa3rt8):

- Husten 42%
- Fieber 26 %
- Schnupfen 31 %

– Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns 19 %.

Als weitere Symptome werden genannt: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz.

Die Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns können über Monate anhalten, bilden sich aber bei fast allen Betroffenen zurück. In einer amerikanischen Studie hatten nach 12 Monaten 49 von 51 Patienten ihren Geruchssinn vollständig wiedererlangt (Renaud et al. 24.6.2021).

Krankheitsverlauf und Therapie

Der Verlauf von COVID-19 ist sehr variabel und reicht von leichten Beschwerden bis zum Tod.

Die verschiedenen Verlaufsformen zeigt Tabelle 3–1. Es handelt sich um eine Anpassung der entsprechenden WHO-Leitlinie (WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline https://tinyurl.com/2p8v6s76).

Tabelle 3–1: Verlaufsformen von COVID-19. Quelle STAKOB 6.4.2022, S. 6

Klassifikation	Definition	Symptome
Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Positiver SARS-CoV2- PCR Test oder positiver Antigen-Schnelltest im passenden klinischen und epidemiologischen Kontext	keine
Leichte / moderate Erkrankung	Keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19	Vielfältige Symptome möglich, z.B. respiratorische Symptome, die keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19 erfüllen, Erkältungssymptome, Geschmack- und / oder Geruchsänderung, Diarrhoe etc.
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert als: sO2 < 90-94% unter Raumluft, Atemfrequenz > 30/min, radiologische Zeichen einer Pneumonie
Kritische Erkrankung	Hyperinflammation (systemische Entzündungs-reaktion des Organismus)	Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder anderer Art von Organunterstützung oder Vasopressoren-Gabe

Schwere Verläufe gehen mit einer Lungenentzündung einher, die zu Lungenversagen (respiratorische Insuffizienz, ARDS) und zur Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung führen kann.

Eine Gerinnungsstörung (Koagulopathie) liegt bei schweren Verläufen häufig vor, sie kann zu Thrombosen und Embolien führen und weist auf eine ungünstige Prognose hin.

Die medikamentöse Behandlung wird in Kapitel 5 (S. 247 ff.) beschrieben.

Extrakorporale Unterstützungssysteme können bei Versagen der Lunge oder bei Versagen von Herz und Lunge angewandt werden. Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wird Blut von der Vena cava inferior (untere Hohlvene) entnommen und in den rechten Herzvorhof zurückgegeben (veno-venöse ECMO, vv-ECMO) oder vom rechten Vorhof entnommen und in die Aorta abdominalis (Bauchaorta) zurückgegeben (veno-arterielle ECMO, va-ECMO). Diese Therapieform erfordert eine medikamentöse Blutverdünnung. Die Auswertung aller 4279 ECMO-Behandlungen, die von Anfang Januar bis Ende September 2021 in Deutschland bei COVID-19-Patient:innen durchgeführt wurden, ergab eine Sterblichkeit im Krankenhaus von 72 % bei va-ECMO bzw. 65,9 % bei vv-ECMO. Diese im internationalen Vergleich hohe Sterblichkeit kann Folge mangelnder Erfahrung mit dieser Behandlungsmethode oder zu weiter Indikationsstellung bei Patienten mit schlechter Prognose sein (Friedrichson et al. 17.2.2022).

Beatmung – Killer oder Lebensretter?

Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe

Das Risiko für schwere Verläufe ist bei folgenden Personengruppen erhöht (RKI Website Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 15, Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/2p9y84ed):

- ältere Menschen (stetig steigendes Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50–60 Jahren
- männliches Geschlecht
- Raucher
- adipöse (BMI > 30) und stark adipöse (BMI > 35) Menschen
- Schwangere
- Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21)
- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen:
  - Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck)
  - chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
  - chronische Nieren- und Lebererkrankungen
  - Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
  - Krebserkrankung
  - geschwächtes Immunsystem.

Gewichtsabnahme bei Übergewicht schützt vor erhöhten Krankheits- und Sterberisiken bei COVID-19, lautet das Ergebnis einer amerikanischen Langzeitstudie. Verglichen wurden eine „chirurgische“ Gruppe von 2958 Personen, die sich zwischen 2004 und 2017 einer Adipositas-Chirurgie unterzogen hatten, und eine Kontrollgruppe von 8851 Personen, die in Alter, Gewicht und weiteren Merkmalen vergleichbar (gematched) waren. In den 10 Jahren vor Beginn der COVID-19-Pandemie betrug die

Gewichtsabnahme in der Chirurgiegruppe 20,8 % des Körpergewichts, in der Kontrollgruppe 2,3 %. Im ersten Jahr der Pandemie infizierten sich in beiden Gruppen etwa 9 %. Schwere Verläufe traten in der chirurgischen Gruppe deutlich seltener auf, das Risiko für Hospitalisierung war um 51% erniedrigt, das für Sauerstofftherapie um 37 % und für schwere Infektion um 40 % (Aminian et al. 29.12.2021). Dieses Ergebnis legt den Gedanken nahe, dass nationale Ernährungsstrategien zur Verbesserung des Ernährungsverhaltens und zur Minderung (über-)ernährungsbedingter Erkrankungen (Wissenschaftliche Dienste 5.9.2019) auch die Krankheitslast einer Pandemie senken können.

Ein Risikofaktor, der mit mehreren der genannte Vorerkrankungen zusammenhängt, ist der Tabakkonsum. Das Risiko für Krankenhauseinweisung, Intensivstationsaufenthalt und Tod bei COVID-positiven Patient*innen korreliert mit der Anzahl der lebenslang konsumierten Zigaretten, gemessen in Packungsjahren (pack years). Dies ergab die Auswertung der Daten von 7102 Patient*innen der amerikanischen Cleveland Clinic. Nach Adjustierung von Alter, Ethnizität (race) und Geschlecht war das Sterberisiko für Personen mit mehr als 30 Packungsjahren knapp verdoppelt im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucher:innen (Lowe 2021).

Die meisten der Risikofaktoren für schwere Verläufe verteilen sich sozial ungleich, je niedriger der sozioökonomische Status (SES), desto höher die Belastung mit Risikofaktoren.

Komplikationen und Langzeitfolgen von COVID-19

Die akute Erkrankung an COVID-19 geht auch bei nicht schwerem Verlauf mit erhöhten Risiken für Thrombosen, Lungenembolien und Blutungen sowie für Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden) und neurologischen Schäden einher.

Ein noch nicht ausreichend entwickeltes Konzept für mögliche Langzeitfolgen wird als Long COVID bezeichnet und weiter unten dargestellt (s. S. 71 ff.).

Thrombosen

COVID-19 ist ein Risikofaktor für tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und Blutungen, lautet das Ergebnis einer Studie mit Daten des schwedischen nationalen Gesundheitsregisters (Website Swedish Research Council https://tinyurl.com/yct4f2a4). In der Studie wurde verglichen, wie häufig tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und Blutungen bei COVID-19-Erkrankten im Vergleich zu Nicht-Erkrankten auftreten. Das Risiko bei COVID-19-Erkrankten im Zeitraum von 30 Tagen nach Infektion war für tiefe Venenthrombosen um den Faktor 5 erhöht, für Lungenembolien um den Faktor 33 und für Blutungen um den Faktor 2, entsprechend einem absoluten Risiko von 39 pro 100.000 für die tiefe Venenthrombose, 170 pro 100.000 für die Lungenembolie und 101 pro 100.000 für Blutungen. Die Erhöhung des Risikos hält für tiefe Venenthrombosen 3 Monate und für Lungenembolien 6 Monate an. Die Risiken waren für schwer Erkrankte am höchsten (Katsoularis et al. 6.4.2022, Ho und Pell 6.4.2022). Zur Erhöhung des Thromboserisiko durch Vektorimpfstoffe s. S. 213.

Herzmuskelentzündung

Das Risiko für eine Herzmuskelentzündung beträgt in einer retrospektiven Kohortenstudie mit Patienten aus 23 amerikanischen und europäischen Krankenhäusern 2,4 auf 1000 ins Krankenhaus aufgenommene COVID-19-Patienten. Die häufigsten Symptome der 54 Patient:innen waren Brustschmerz und Kurzatmigkeit. Bei 23 bestand eine Lungenentzündung. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde wegen Problemen wie Herzschwäche und Herzversagen auf der Intensivstation behandelt. 3 der Patienten mit Lungenentzündung verstarben, keiner der Patienten ohne Lungenentzündung (Ammirati et al. 12.4.2022).

Neurologische Langzeitfolgen

Im Rahmen der UK Biobank-Studie wurden MRT-Aufnahmen und kognitive Leistungstests vor und nach Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie gefertigt. Dabei wurden die Ergebnisse von 401 Teilnehmern ausgewertet, die zwischen beiden Scans positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden und mit den Ergebnissen von 384 nicht positiv getesteten Teilnehmern verglichen. Zwischen den Scans lagen mehr als 3 Jahre. In diesem Vergleich zeigte sich nach SARS-CoV-2-Infektion eine stärkere Abnahme der Gesamtgröße des Gehirns, einige umschriebene Gewebeschäden, z. B. in Bereichen, die mit dem Geruchssinn in Verbindung stehen, sowie ein stärkerer Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Aussagekraft der Studie ist u.a. eingeschränkt, weil die Gewebsveränderungen nicht ausreichend mit individuellen klinischen Daten abgleichbar sind (Douaud et al. 7.3.2022).

In einer Studie aus Wuhan wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von 1438 aus der stationären Behandlung wegen COVID-19 entlassener Personen mit standardisierten Tests untersucht. Nach 12 Monaten war im Vergleich zu 438 nichtinfizierten Personen die kognitive Leistungsfähigkeit bei mildem Verlauf in beiden Gruppen gleich, nach schwerem Verlauf jedoch bei Personen nach COVID-19 deutlich gemindert. Die Autoren diskutieren kardiovaskuläre Risikofaktoren, anhaltenden Sauerstoffmangel und Entzündungsreaktionen als ursächlich (Liu et al. 8.3.2022).

Vertiefung

- Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 6.4.2022 https://tinyurl.com/32ce5wrp
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3- Leitlinie — Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 5.10.2021. AWMF; 2021 https://tinyurl.com/4hnsjn7t

3.4 COVID-19 unter Omikron

Die Omikronvariante unterscheidet sich mit ihren Untervarianten in Infektiosität, Pathogenität und hinsichtlich der Effektivität von Impfstoffen von den vorangegangenen Varianten

Die Omikronvarianten BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5 sind im Vergleich zur Deltavariante deutlich ansteckender (auch bei vorhandener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung) und weniger krankmachend.

Für die erhöhte Ansteckungsfähigkeit (Infektiosität) und die geringere Pathogenität der Omikronvariante werden eine Reihe von Gründen genannt:

- Zahlreiche Mutationen im Spikebereich führen dazu, dass das Virus den – durch COVID-19-Impfung und/oder SARS-CoV-2-Infektion gebildeten – Antikörpern der zu infizierenden Person (Wirt) entkommt, insbesondere den an das Spikeprotein bindenden neutralisierenden Antikörpern (Immunflucht, S. 21).
- Der Eintritt in die Wirtszelle erfolgt über einen im Vergleich zu den bisherigen Virusformen vereinfachten Mechanismus. Dadurch gelangen die Viren verstärkt in die Zellen der oberen Atemwege vor Erreichen der Lunge.
- Das Virus wird in höherer Konzentration ausgeatmet, weil es in den oberen Atemwegen, insbesondere in der Nase, stärker repliziert als die bisherigen Virusformen.
- Die durch das Virus in der Lunge gesetzten Schäden sind weniger schwer im Vergleich zu den bisherigen Virusformen.
- Die zelluläre Abwehr erkennt die Omikronvariante ähnlich gut wie die bisherigen Formen. Dies behindert die Ausbreitung des Virus im Organismus effektiv (Dance 24.2.2022).

Die Varianten BA 4 und BA 5 dringen im Vergleich zu BA.2 in Tierversuchen leichter in die Alveolarzellen der Lunge ein, replizieren stärker und entgehen in Laborexperimenten der Neutralisation durch Antikörper in höherem Ausmaß als BA.2. Aufgrund dieser Eigenschaften haben die Varianten BA 4/5 das Potenzial, eine neue weltweite Omikronwelle auszulösen (Kimura et al. 2022).

Studien zur Infektiosität der Omikronvarianten

Die hohe Ansteckungsfähigkeit wurde erstmals bei einem Omikronausbruch Ende November 2021 in Norwegen dokumentiert. Im Zusammenhang mit einer Weihnachtsfeier, an der 117 Personen teilnahmen, wurden 111 Personen nachverfolgt; bei 81 (75 %) wurde eine SARS-CoV-2-Infektion festgestellt; 107 (96 %) waren grundimmunisiert, keiner hatte eine Auffrischimpfung erhalten; die mittlere Dauer der Inkubationsphase (s. S. 27) war auf 3 Tage verkürzt – für die Deltavariante beträgt sie 4,3 Tage (Brandal et al. 16.12.2021).

Eine Meta-Analyse aus 141 Studien ergab für die zeitlich aufeinander folgenden Virusvarianten stets eine Verkürzung der durchschnittlichen Inkubationsphase (Wu et al. 23.8.2022):

Alpha	5,00 Tage
Beta	4,50 Tage
Delta	4,41 Tage
Omikron	3,42 Tage.

Auf Grundlage des norwegischen Bevölkerungsregisters, in dem auch alle PCR-Testergebnisse verzeichnet sind, konnte errechnet werden, wie viele Personen eine infizierte Person (Indexfall) im

eigenen Haushalt ansteckt („secondary attack rate“). Mit der Omikronvariante Infizierte steckten 25,1 % der übrigen Haushaltsmitglieder an, der Wert für die Deltavariate betrug 19,4 % (Jørgensen et al. 7.3.2022).

Die Ansteckungsrate von BA.2 ist im Vergleich zu BA.1 für Ungeimpfte, Grundimmunisierte und Personen mit Auffrischimpfung höher. Personen mit Auffrischimpfung übertragen jedoch beide Untervarianten mit geringerer Wahrscheinlichkeit als Grundimmunisierte (Lyngse et al. Preprint 30.1.2022).

Einer Infektion mit BA.1 kann innerhalb kurzer Zeit eine Infektion mit BA.2 folgen. Eine dänische Studie über den Zeitraum vom 22.11.2021 bis 11.2.2022 untersuchte 187 Fälle, in denen 2 SARS-CoV-2-Infektionen in einem Abstand von mehr als 60 Tagen aufgetreten sind. In 47 Fällen lag bei der Erstinfektion BA.1 und bei der Zweitinfektion BA.2 vor. Der Median für das Alter betrug 15 Jahre, 42 (89 %) waren nicht geimpft (Stegger et al. Preprint 22.2.2022).

Keinen Unterschied in der Hospitalisierungsrate zwischen Fällen von BA.1 bzw. BA.2 zeigte eine südafrikanische Studie mit Daten von Patient:innen, die zwischen dem 5.12.2021 und 29.1.2022 ins Krankenhaus aufgenommen wurden (Wolter et al. 2022).

Studien zur Krankheitsschwere unter den Omikronvarianten

Krankheitsschwere und Letalität sind unter Omikron niedriger als unter den Vorgängervarianten. Hier ist zu bedenken, dass nicht allein Eigenschaften der Virusvariante, sondern auch Impfstatus und vorangegangene Infektionen eine Rolle spielen, was aber bezüglich des Ergebnisses Krankheitsschwere, kaum voneinander abgrenzbar ist.

In einer prospektiven Kohortenstudie aus der Schweiz wurde der Krankheitsverlauf von 3066 Krankenhauspatienten mit COVID-19 als Folge einer Infektion mit einer Omikronvariante und 2146 Patienten mit Influenza A oder B verglichen. Der Anteil der Patienten, die intensivbehandlungspflichtig wurden, war in beiden Gruppen gleich, es verstarben jedoch mehr Patienten mit COVID-19 (7,0 %) als mit Influenza (4,4 %). Auch unter der im Vergleich zu den Vorgängervarianten weniger pathogenen Omikronvariante war also die Mortalität höher als bei Patienten mit Influenza (Portmann et al. 15.2.2023).

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus England mit Daten von 1.035.149 zwischen dem 1.12. und 31.12.2021 positiv getesteten Personen im Alter von 18 bis 100 Jahren wurde die Letalität bei Infektion mit der Deltavariante und der Omikron-BA.1-Variante verglichen. Das Sterberisiko war bei Infektion mit der BA.1-Varianten insgesamt 66 % niedriger als mit der Deltavariante (Ward et al. 2.8.2022).

Ein Vergleich von 52.297 Omikronfällen mit 16.982 Deltafällen in Südkalifornien aus dem Zeitraum 30.11.2021 bis 1.1.2022 auf Grundlage der Daten aus elektronischen Patientenakten ergab deutlich mildere Verläufe bei Infektion bei Omikron. Bei beiden Varianten lagen zu Beginn in etwa 80 % der Fälle Atemwegsbeschwerden vor, die Hospitalisierungsrate betrug bei Omikron jedoch nur 0,5 %, bei Delta 1,3 %. Der Median der Verweildauer im Krankenhaus betrug 1,5 Tage bei Omikron und

4,9 Tage bei Delta. Das Risiko für Behandlung auf der Intensivstation betrug für Omikron 25 % und für Tod 9 % im Vergleich zu Delta (Lewnard et al. 8.6.2022).

In einer amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie auf Grundlage der elektronischen Patientenakten von 651.640 Kindern unter 5 Jahren wurden 3 Gruppen von SARS-CoV-2-Infizierten verglichen. Eine Gruppe von 22.772 Kindern hatte sich während der Omikronwelle mit SARS-CoV-2 infiziert, eine weitere Gruppe von 10.496 Kindern zu Beginn der Ausbreitung der Omikronvariante und 66.692 Kinder während der Deltawelle. Unter Omikron kam es im Dezember 2021 zu einem steilen Anstieg der SARS-CoV-2-Inzidenz; dabei war der Anstieg bei den 0- bis 2-Jährigen stärker als bei der 3- bis 4-Jährigen. Der Anteil schwerer Verläufe, gemessen als Aufsuchen einer Notfallambulanz, Hospitalisierung, Behandlung auf der Intensivstation und Beatmung war unter der Omikronvariante deutlich niedriger als unter der Deltavariante. So wurden in der Deltagruppe 3,25 % der Kinder hospitalisiert, in Omikrongruppe 1,76 %. In der Deltagruppe wurden 51 von 10.000 Kindern auf die Intensivstation aufgenommen, davon 22 von 10.000 Kindern beatmet; in der Omikrongruppe wurden 17 von 10.000 Kindern auf die Intensivstation aufgenommen und 4 von 10.000 beatmet (Wang et al. 1.4.2022).

Ein Vergleich von 466 Omikron-Krankenhausfällen mit 3962 Delta-Krankenhausfällen aus dem Steve Biko Academic Hospital in Tshwane, Südafrika, ergab Folgendes: 1% der Omikronfälle und 4,3 % der Deltafälle wurden auf die Intensivstation verlegt, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 4 Tage für Omikronfälle und 8,8 Tage für Deltafälle, das mittlere Alter betrug bei den Omikronfällen 39 Jahre, bei den Deltafällen 49,8 Jahre; 4,5 % der Omikronfälle und 21,3 % der Deltafälle verstarben (Abdullah 28.12.2021).

In England ist der Anteil der Hospitalisierungen bei Omikronfällen im Vergleich zu Deltafällen 40- 45 % niedriger (Ferguson et al. 22.12.2021).

Zur Impfeffektivität unter der Omikronvariante siehe S. 164.

3.5 COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen

Infektionsepidemiologie

Kinder tragen zur Verbreitung des Virus in der Bevölkerung bei. Die Empfänglichkeit für das SARS-CoV-2 ist bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen. Der Anteil der asymptomatisch verlaufenden Infektionen ist höher, der Krankheitsverlauf insgesamt leichter. Sind sie infiziert, ist die Viruslast (S. 17) ähnlich hoch wie bei Erwachsenen (Jones et al. 25.5.2021, Puhach et al 2023).
In der Corona-KiTa-Studie (Kuger et a. 2.11.2022) waren Empfänglichkeit und Übertragung bei den Kita-Kindern teils höher als bei Kita-Mitarbeitenden (s. S. 142).
Bereits früh in der Omikronwelle machten in Deutschland die meisten Kinder eine Infektion durch, zwischen Februar und April 2022 stiegt der Anteil von Kindern mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2 von 2 % auf 70 % (Engels et al 11.10.2022).

Der mildere Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen beruht auf der stärkeren Fähigkeit der Immunzellen der oberen Atemwegwege, das Virus unschädlich zu machen (Loske et al. 7.9.2021). Bestimmte Rezeptoren der Immunzellen (Mustererkennungsrezeptoren, pattern recognition receptors) erkennen das Virus, aktivieren die Produktion von Interferonen, die eine starke Immunantwort auslösen und bekämpfen das Virus in der Frühphase der Infektion. Diese schnelle Reaktion beruht möglicherweise auf dem ständigen Trainingsmodus des Immunsystems bei Kindern, nimmt mit zunehmendem Alter ab und erklärt so die geringe Gefährlichkeit des SARS-CoV-2 für Kinder.

Eine Untersuchung, in der die humorale und zelluläre Immunität bei Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren und Erwachsenen nach SARS-CoV-2-Infektion verglichen wurde, zeigte eine deutlich stärker und länger anhaltende Immunität bei den Kindern. Darüber hinaus scheinen Kinder, die keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, durch Infektion mit saisonalen Beta-Coronaviren („normale“ Erkältungsviren, s. S. 17) einen relativen Schutz gegenüber dem SARS-CoV-2 zu haben (Kreuzimmunität, Dowell et al. 2022).

Symptomatik

Die Symptome bei Kindern mit COVID-19 unterscheiden sich nicht grundlegend von denen bei Erwachsenen. Typisch sind Symptome eines Infektes der oberen Atemwege, wie Husten, Schnupfen, Halsschmerz und Fieber, weiterhin Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes, auch Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall können auftreten. Der Krankheitsverlauf ist in den meisten Fällen mild (Amboss Medizinwissen. COVID-19 im Kindes- und Jugendalter. Stand 2.11.2022, abgerufen 3.11.2022). Der Anteil asymptomatischer Verläufe wurde unter dem Wildvirus auf 15 bis 42 % geschätzt (Viner et al. 20.12.2020), für die Omikronvariante ist uns noch keine Studie bekannt.
Atemwegsinfekte sind bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, mit 8 bis 10 Episoden pro Jahr häufig. Husten und Fieber (für sich allein oder in Kombination) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für COVID-19, während Schnupfen und Halsschmerz eher auf andere Viren hinweisen.
In einer englischen Studie mit Daten über den Verlauf eines SARS-CoV-2-Infektes bei 1734 5- bis 17-Jährigen zeigte sich ein mit 6 Tagen kürzerer Verlauf als bei Erwachsenen. Als Symptome traten auf: Kopfschmerzen (62 %), Mattigkeit (55 %), Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns Fieber (38 %), Husten (26 %). Nur 1,8 % hatten nach 56 Tagen noch Beschwerden (Molteni et al. 3.8.2021).

Krankheitsschwere und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Symptomatik und Krankheitsverlauf sind bei Kindern und Jugendlichen in der Regel milder als bei Erwachsenen. Schwere Verläufe und Tod kommen vor, jedoch in erster Linie bei Vorliegen von Risikofaktoren. Bis Mitte März 2022 wurden dem RKI 57 geprüfte und bestätigte COVID-19-Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 19 Jahre übermittelt, in 40 Fällen lagen Angaben zu bekannten Vorerkrankungen vor (Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 17.3.2022, S. 20). Seitdem scheint es in dieser Altersgruppe zu keinen neuen Todesfällen gekommen zu sein (

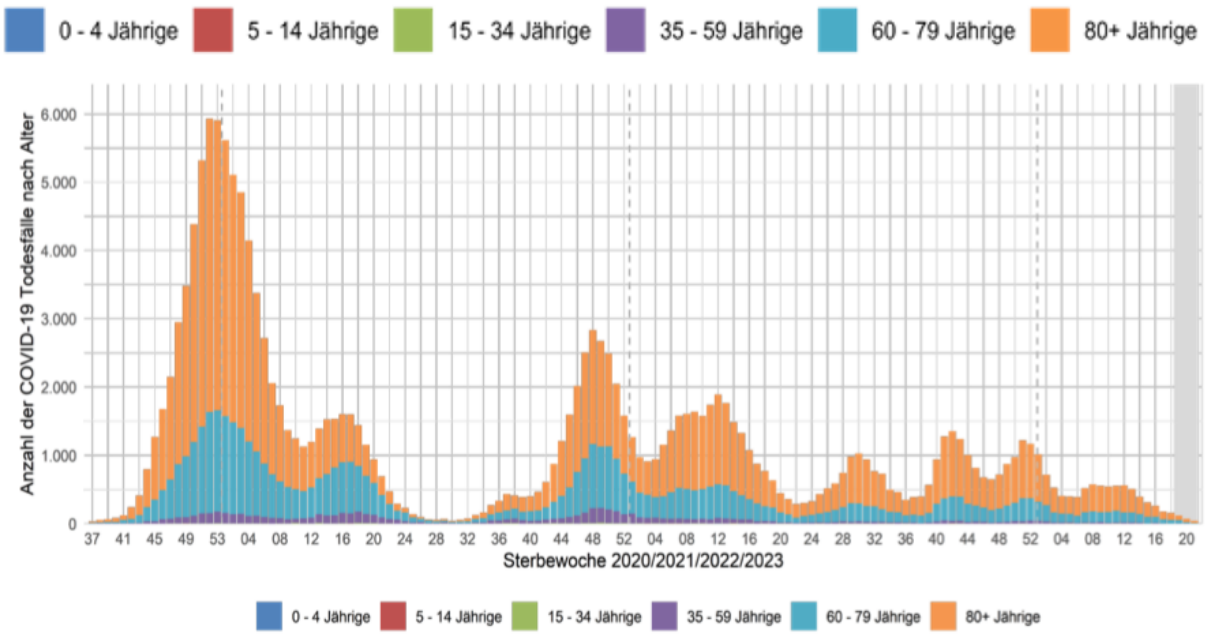


Abbildung 8–24). Im Vergleich wurden in der Grippesaison 2018/19 (kürzerer Bezugszeitraum) den Angaben des RKI zufolge 7461 Kinder unter 14 Jahren mit Influenza im Krankenhaus behandelt, von denen 9 verstarben. 2019 wurden 55 Kinder bei Verkehrsunfällen getötet, 25 Kinder ertranken (DPGI 2021).

Die STIKO hat auf Grundlage der vorliegenden Studien u.a. folgende Risikofaktoren für einen schweren Verlauf identifiziert: Adipositas, angeborene oder erworbene Immunschwäche, bestimmte angeborene Herzfehler, schwere Herzschwäche, schwerer Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie), chronische Niereninsuffizienz, chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen, bösartige Tumorerkrankungen, Trisomie 21, Diabetes mellitus (STIKO 10.6.2021).

Meldregister der DGPI

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) verfügt über ein Melderegister mit Daten von 7374 Kindern, die im Zeitraum 17.3.2021 bis 30.11. November 2022 wegen COVID-19 stationär aufgenommen wurden (DGPI https://dgpi.de/covid-19-survey-update). Es handelt sich um freiwillige Meldungen, an denen sich 200 von knapp 299 Kinderkliniken in Deutschland beteiligten. Die klinischen Verläufe wurden detailliert erfasst. In der Altersverteilung machten Kinder unter 2 Jahren etwa die Hälfte der gemeldeten Fälle aus (Abbildung 3–3). 3,0 % der Kinder mussten auf eine Intensivstation aufgenommen werden.

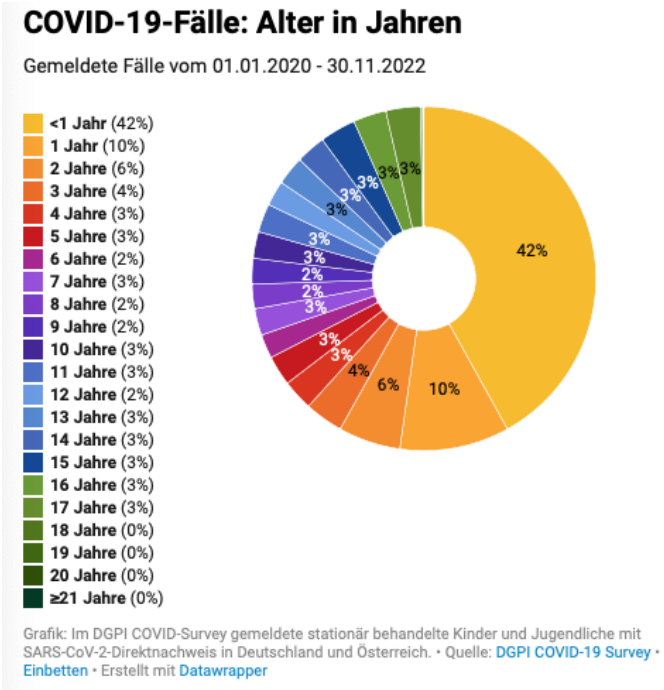


Abbildung 3–3: Altersverteilung der wegen COVID-19 stationär behandelten Kinder und Jugendlichen 1.1.2020 bis 30.11.2022. Quelle: DGPI COVID-19-Survey https://dgpi.de/covid-19-survey-update/

Das Ergebnis bei Entlassung aus dem Krankenhaus war weit überwiegend günstig (Abbildung 3–4): 77 % der Kinder waren vollständig geheilt („restitutio ad integrum“), bei einem guten Fünftel bestanden Restsymptome, bei 0,3 % Folgeschäden; 0,2 % verstarben an COVID-19 und 0,1 % verstarben aus einem anderen Grund. Seit dem 1.12.2022 werden nur noch schwer erkrankte Kinder erfasst (Behandlung auf einer Intensivstation, invasive oder nicht-invasive Beatmung, anderweitig schwer kranke Patient:innen).

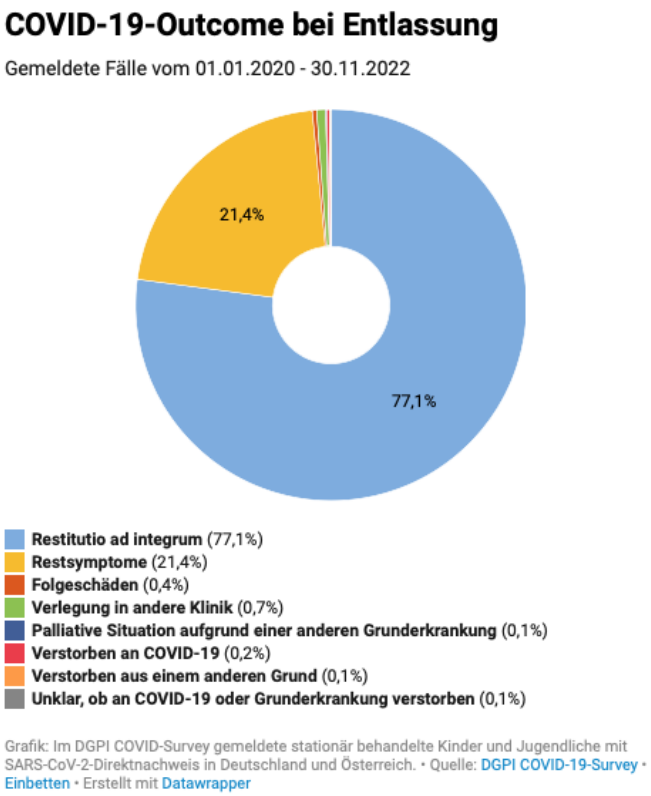


Abbildung 3–4: Gesundheitszustand der wegen COVID-19 stationär behandelten Kinder und Jugendlichen. 1.1.2020 bis 30.11.2022. Quelle: DGPI COVID-19-Survey https://dgpi.de/covid-19-survey-update/

Studien zu COVID-19 bei Kindern

In den USA starben vom 1.4.2020 bis zum 31.8.2022 821 Kinder und Jugendliche (Alter 0 bis 19 Jahre) an COVID-19. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 1,0 pro 100.000 über alle Altersgruppen. Bei den unter 1-Jährigen lag die Rate mit 4,3 pro 100.000 am höchsten, bei den 5- bis 9-Jährigen mit 0,4 am niedrigsten. COVID-19 lag auf Platz 8 allen Todesursachen bei 0- bis 19-Jährigen, auf Platz 5 bei den durch Krankheit verursachten Todesfällen und auf Platz 1 bei den Todesfällen durch Atemwegsinfektionen. COVID-19-Todesfälle machten 2 % aller Todesfälle in dieser Altersgruppe aus (Flaxman et al. 30.1.2023).

In einer US-amerikanischen Studie wurde untersucht, welche Faktoren bei der Aufnahme ins Krankenhaus mit schweren Krankheitsverläufen verbunden sind. Dazu wurden die elektronischen Krankenakten von 1,1 Mio. Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahren ausgewertet, die in der Datenbank der National COVID Cohort Collaborative (N3C, https://ncats.nih.gov/n3c) hinterlegt sind. Bei 167 262 (15,6 %) Kindern und Jugendlichen lag bis zum 24.9.2021 ein positives Testergebnis vor. 10 245 (6.1%) der positiv Getesteten mussten im Krankenaus behandelt werden mussten. Bei 1423 (13,9 %) der Krankenhauspatient:innen kam es zu einer schweren Erkrankung, 796 (7,8 %) mussten mechanisch beatmet werden, 42 (0,4 %) erhielten eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), 131 (1,3 %) starben. Schwere Erkrankung korrelierte mit den Merkmalen männliches

Geschlecht, Afroamerikaner:in, Übergewicht und einigen komplexen Vorerkankungen (pediatric complex chronic condition, PCCC) (Martin et al. 8.2.2022).

In einer internationalen Studie wurden Daten aus elektronischen Patientenakten von 627 Patient*innen unter 21 Jahren ausgewertet, die in 27 Krankenhäusern in 6 Ländern mit einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion behandelt wurden. Die Altersgruppe der 0- bis 2-Jährigen war stärker betroffen als die anderen Altersgruppen. Insgesamt zeigten sich bei den Laborwerten erhöhte Entzündungszeichen und veränderte Blutgerinnungswerte. Als Komplikationen traten bei 15 % Herzrhythmusstörungen auf, bei 13 % eine Lungenentzündung und bei 10 % Lungenversagen; 4 Kinder starben (Bourgeois et al. 11.6.2021). Die standardisierte Erfassung und Auswertung von Daten in elektronischen Patientenakten in einer großen Zahl von Einrichtungen gilt als eine Methode, mit der ergänzendes Wissen insbesondere bei selten vorkommenden Krankheiten hervorgebracht werden kann.

Vorläufigen Ergebnissen zufolge führt die Infektion mit der Omikronvariante bei Kindern zu einem Anstieg der Fälle von Pseudokrupp (Brewster et al. 8.3.2022). Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Verengung der Luftröhre, die infolge einer viralen Entzündung der oberen Atemwege auftreten kann. Grund für den Anstieg unter Omikron könnte das verstärkte Eindringen des Virus in die oberen Atemwege sein.

Eine Kohortenstudie auf Grundlage von mehr als über 650.000 elektronischer Patientenakten von Kindern unter 5 Jahren zeigte einen deutlichen Anstieg der Inzidenz im Dezember 2021 und Januar 2022. Der Vergleich der mit der Omikronvariante infizierten Kinder mit denen, die mit der Deltavariante infiziert waren, zeigte einen niedrigeren Anteil von Besuchen in der Notaufnahme, Krankenhausaufenthalten, Einweisungen auf die Intensivstation und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (Wang et al. 1.4.2022).

Multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern

Das Multisystemische Entzündungssyndrom bei Kindern und Jugendlichen (Multiple Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) ist ein neuartiges Krankheitsbild in Verbindung mit SARS-CoV-2. Eine synonyme Bezeichnung lautet „Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome", PIMS).

Zugrunde liegt eine Entzündungsreaktion, die ca. 2 bis 6 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftritt. Das Krankheitsbild ist durch anhaltendes Fieber, Beteiligung verschiedener Organsysteme, wie Herz, Lunge, Nieren, Zentrales Nervensystem, Haut und Magen-Darm-Trakt sowie Erhöhung laborchemischer Entzündungswerte gekennzeichnet. Bei Beteiligung des Herzens sind schwere Komplikationen und Todesfälle möglich (Quelle: Amboss Medizinwissen. Stand 7.12.2022, abgerufen 19.2.2023).

Das Krankheitsbild wurde erstmals im Zusammenhang mit der 1. COVID-19-Pandemiewelle im April 2020 beobachtet (Harwood et al. 2021).

Die Inzidenz wurde während der Alphawelle auf etwa 55 pro 100.00 Kinder mit SARS-CoV-2-Infektion geschätzt und unter der Omikronwelle auf etwa 4 pro 100.000.

In Deutschland wurden im Jahr 2021 1006 Kinder mit MIS-C / PIMS im Krankenhaus behandelt (Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus, InEK). Bei einem von 1357 Kindern mit SARS-CoV-2-wurde die Diagnose MIS-C / PIMS gestellt (0,07 %), das mittlere Alter der Betroffenen betrug 7,4 Jahre, die Dauer des Krankenhausaufenthalts im Mittel 8,8 Tage; 23 % wurden auf der Intensivstation behandelt, 113 (11 %) mechanisch beatmet, 7 Kinder (0,7 %) erhielten eine extrakorporale Membranoxygenierung (Karagiannidis et al. 2022).
Im Rahmen des PIMS-Survey der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), an dem sich 211 pädiatrische Zentren beteiligen, wurden bis zum 30.4.2023 921 PIMS-Fälle gemeldet. Die Mehrzahl der Fälle wurde gesund („restitutio ad integrum“) entlassen, ein gutes Drittel mit Restsymptomen und 3,5 % mit Folgeschäden, zumeist im Herz-Kreislauf-System. Todesfälle kamen nicht vor (Website DGPI https://dgpi.de/pims-survey-update).

Studien zu MIS-C

Die Inzidenz von MIS-C lag in Israel während der Alphawelle bei 54,9 Fällen pro 100.000 Kindern unter 18 Jahren mit SARS-CoV-2-Infektion sowie 49,2 bzw. 3,8 währen der Delta- und der Omikronwelle. Ausgewertet wurden die Daten aus 16 Wochen jeder Welle. 59 Patienten wurden mit der Diagnose MIS-C unter der Alphavariante, 79 unter der Deltavariante und 33 unter der Omikronvariante stationär aufgenommen (Levy et al. 19.5.2022).

Von Januar bis Mitte März 2022, also während der Omikronwelle, wurden in Dänemark insgesamt 583.618 SARS-CoV-2 Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfasst, etwas mehr als die Hälfte war ungeimpft. Unter den Ungeimpften traten 11 MIS-C-Fälle auf, unter den Geimpften 1 Fall. Das Risiko für MIS-C kalkulierten die Autoren unter Omikron für Ungeimpfte auf 34,9 Fälle und für Geimpfte auf 3,7 Fälle pro 1 Mio. ungeimpfte bzw. geimpfte Kinder und Jugendliche von 0 bis 17 Jahren. Während der Deltawelle war die MIS-C-Inzidenz auf 290,7 für Ungeimpfte und 101,5 für Geimpfte berechnet worden (Holm et al. 8.6.2022).

Hinweise für eine Senkung des MIS-C-Risikos durch COVID-19-Impfung gibt eine französische Studie mit Daten aus der Deltawelle (Levy et al. 20.12.2021)

Unter 186 Kindern mit einer Vorgeschichte von MIS-C, traten nach einer COVID-19-Impfung keine vermehrten Impfnebenwirkungen oder Impfkomplikationen auf (Elias et al. 3.1.2023).

Zwischen Mai 2020 und Januar 2021 wurden 1733 Fälle an die US-amerikanischen CDC gemeldet. Bei über 90 % waren mindestens 4 Organsysteme beteiligt. Die häufigsten Symptome waren Fieber, Bauchschmerz, Erbrechen und Hautausschlag. Wegen Herzschwäche, niedrigem Blutdruck und Schock wurden mehr als die Hälfte auf eine Intensivstation verlegt. 24 der 1733 Kinder und Jugendliche (1,4 %) starben. Die Inzidenz betrug 2,1 Fälle auf 100.000 0- bis 20-Jährige (Belay et al. 2021).
In einer englischen Studie mit 46 Kindern, die zwischen April und September 2020 die Diagnose PIMS-TS erhalten hatten, überlebten alle, bei 45 waren die Entzündungszeichen verschwunden und die Gesundheit weitgehend wiederhergestellt (Penner et al. 2021).

3.5.2 Exkurs: Inzidenz saisonaler Atemwegserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen

Die im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie ergriffenen Infektionsschutzmaßnahmen beeinflussen alle durch Tröpfchen und Aerosole übertragbaren Infektionskrankheiten. Daher kann der Verlauf der jahreszeitlich (saisonal) auftretenden akuten Atemwegserkrankungen (akute respiratorische Erkrankungen, ARE) als Indikator für die Wirksamkeit der Schutzmaßnahmen herangezogen werden.

Die Arbeitsgemeinschaft Influenza am RKI beobachtet und dokumentiert die Häufigkeit von ARE durch die Meldungen eines bundesweiten Netzwerks allgemeinmedizinischer, internistischer und pädiatrischer Praxen (Website RKI https://tinyurl.com/msswzmj7).

In der Saison 2020/2021 waren die regelmäßig in Herbst und Winter vermehrt auftretenden ARE bei Erwachsenen und Kindern deutlich seltener als in den Vorjahren (Abbildung 3–5). Der Abfall der blauen Linie (Saison 2019/2020) um Kalenderwoche 13/2020, das niedrige Niveau von ARE in der Saison 2020/2021 (gelbe Linie) sowie der höhere, aber mit der Intensität der Infektionsschutzmaßnahmen korrelierende ARE-Verlauf 2021/2022 dürfte ein sehr deutlicher Beleg für die Wirksamkeit des Bündels der in Deutschland durchgeführten Infektionsschutzmaßnahmen sein.

Der Abfall der Inzidenz saisonaler Atemwegsinfekte im Zusammenhang mit den Infektionsschutzmaßnahmen kann zu einem steilen Anstieg im Folgejahr führen, wenn die Schutzmaßnahmen weniger strikt oder aufgehobenen sind und die Kinder die Infekte sozusagen nachholen. Dies wird als Rebound-Effekt bezeichnet. Der Rebound-Effekt kann mit einem vorgezogenen Beginn der Saison eines Infektes einhergehen und möglicherweise einem erhöhten Anteil schwerer Verläufe.

In der KW 47 stieg die Inzidenz akuter AREs an und lag kurzzeitig weit über dem Niveau der Vorjahre. Ursächlich waren hauptsächlich Infektionen mit Influenzaviren und dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV).

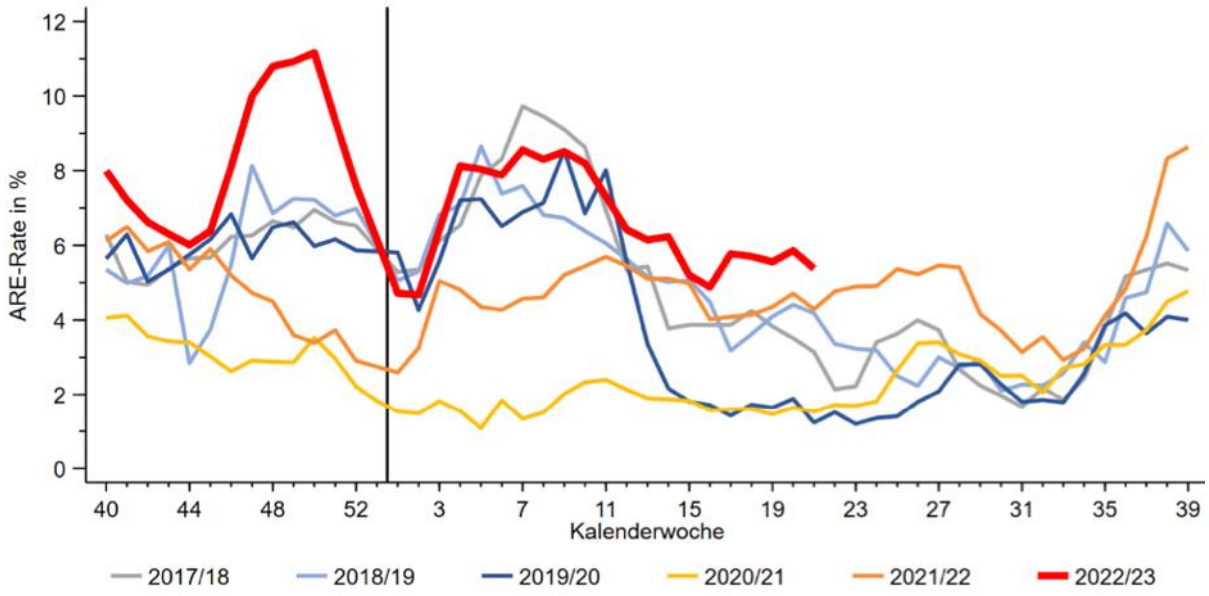


Abbildung 3–5: Vergleich der für die Bevölkerung in Deutschland geschätzten ARE-Raten (in Prozent) in den Saisons 2017/18 bis 2022/23, bis 13. KW 2023. Der senkrechte Strich markiert den Jahreswechsel. Quelle: RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza. ARE-Wochenbericht 21/2023 vom 22. bis 28.5.2023, S. 2 https://tinyurl.com/fcrxx4j3

Das RSV ist hochansteckend, die meisten Kinder machen die Infektion in ihren ersten 2 Lebensjahren durch. Die Infektion tritt üblicherweise im Herbst und Winter jeden Jahres auf. Bei einem Teil der erkrankten Kinder ist wegen der Schwere des Verlaufs eine Krankenhausbehandlung erforderlich. In Deutschland waren in der Saison 2020/2021 kaum RSV-Fälle zu verzeichnen. In 3 großen pädiatrischen Zentren in Norddeutschland musste kein einziges Kind wegen einer RSV-Infektion stationär aufgenommen werden; in der Saison 2017/18 waren es noch 115 Kinder, 2018/19 159 Kinder und 2019/20 126 Kinder (Lange et al. 11.8.2021). Die Saison 2021/2022 begann in Deutschland mit einer Infektionswelle bereits im September und der Erkrankung auch von 3- bis 5-Jährigen, die hier offensichtlich die Infektion nachholen, die durch die Lockdown-Maßnahmen in der Saison 2020/2021 vermieden wurden (Lenzen-Schulte 6.9.2021, aerzteblatt 27.10.2021 https://tinyurl.com/2uhnfh47).

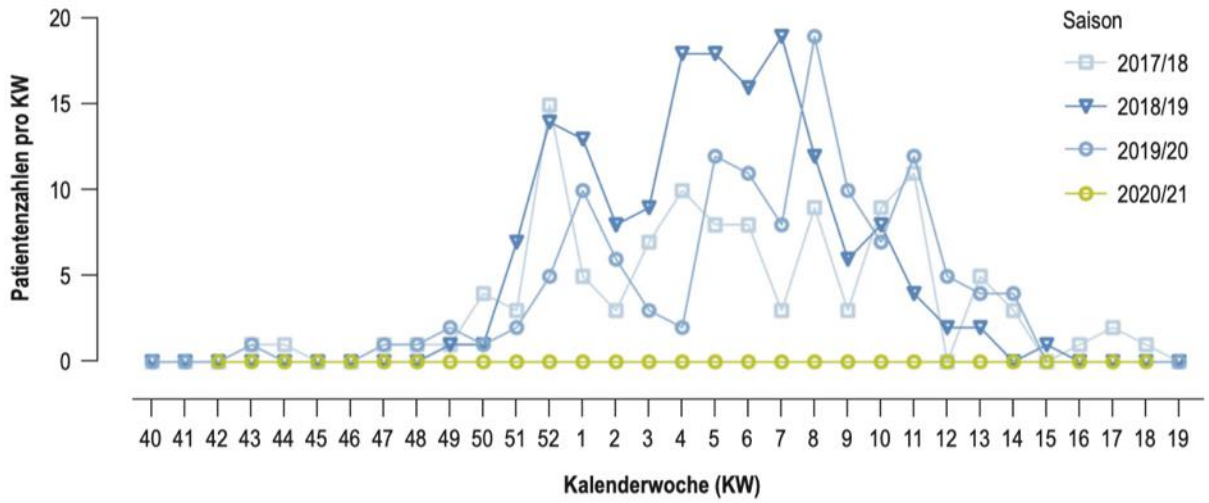


Abbildung 3–6: Krankenhausbehandlungen (Patientenzahlen pro Kalenderwoche) in Norddeutschland (Zentren Hannover, Oldenburg, Flensburg) wegen Atemwegsinfektion mit dem respiratorischen Synzytialvirus (RSV). Quelle: Lange et al. 11.8.2021

In der Saison 2022/2023 beginnt die RSV-Welle in der KW 41 und die Grippewelle in der KW 43. Bei den 0- bis 4-Jährigen lag die Anzahl der ins Krankenhaus aufgenommenen Fälle mit schweren akuten Atemwegserkrankungen für einige Wochen über dem Vor-Pandemie-Niveau (Abbildung 3–7 rote Linie), das RS-Virus machte in dieser Altersgruppe einen hohen Anteil aus. Dies hatte in den Kinderkliniken zeitweise zu erheblichen Versorgungsschwierigkeiten geführt (aerzteblatt.de 25.11.2022 https://tinyurl.com/nhekzrht).

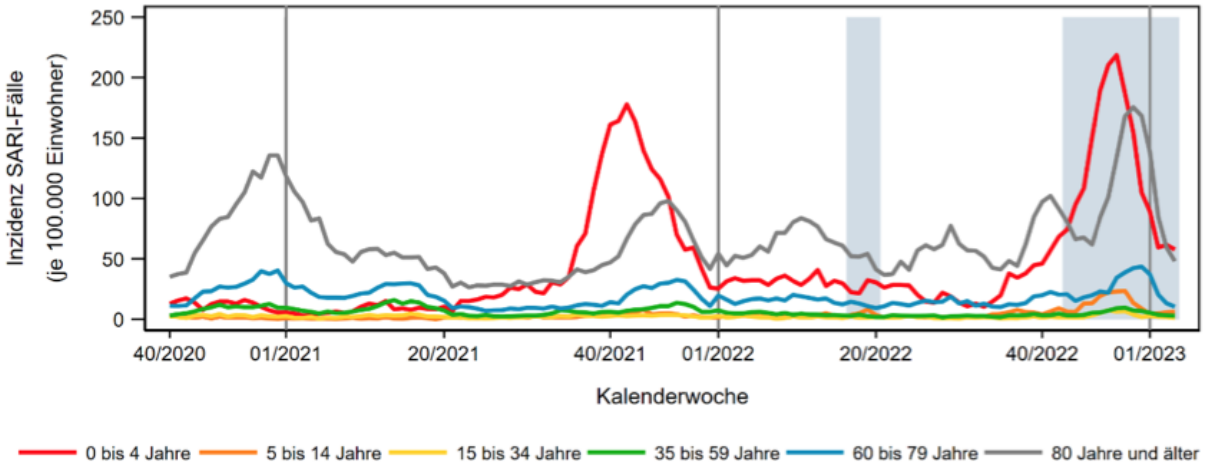


Abbildung 3–7: Wöchentliche Anzahl der neu im Krankenhaus aufgenommenen Fälle mit schweren akuten Atemwegsinfektionen (SARI) nach Altersgruppen. Der senkrechte Strich markiert jeweils die 1. KW des Jahres, der Zeitraum der Grippewelle ist farbig hinterlegt. Datengrundlage: Meldungen aus 71 Sentinelkliniken. Arbeitsgemeinschaft Influenza, ARE Wochenbericht Kalenderwoche 4/2023 (23.1. bis 29.1.2023), S. 8 https://tinyurl.com/yckvw322

Versorgungsschwierigkeiten in der Kindermedizin

Die Überlastung der Kinderkliniken im Dezember 2022/Januar 2023 wird in der Öffentlichkeit mit einer Sparpolitik im Krankenhausbereich begründet. Tatsächlich gibt es aber gute und nachvollziehbare Gründe für den Rückgang der Bettenzahl in Kinderfachabteilungen.

Die Bettenzahl sank von 19.685 im Jahr 2007 auf 15.106 in 332 pädiatrischen Fachabteilungen im Jahr 2021. Zu den Gründen zählen

- die demographische Entwicklung mit Rückgang der Zahl von Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren
- die zunehmend ambulante Behandlung von Kindern
- die niedrige Bettenauslastung.

So betrug im Jahr 2021 der Nutzungsgrad in den pädiatrischen Fachabteilungen 55,4 %, in der Neonatologie mit 100 Fachabteilungen und 2065 Betten 69,8 %.

Auf der anderen Seite stieg nach Angaben der Bundesregierung die Zahl der im Krankenhaus beschäftigten Ärzt:innen im Bereich der Kinder und Jugendmedizin von 4312 im Jahr 2007 auf bis 6089 im Jahr 2017,

während die Anzahl der Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerinnen und -pfleger im Pflegedienst mit 37.789 im Jahr 2010 und 37.694 im Jahr 2017 konstant blieb (Deutscher Bundestag 23.1.2019 https://tinyurl.com/ykj36msy)
Der Rückgang der Bettenzahl in Kinderkliniken bei gleichzeitig deutlicher Erhöhung der Zahl darin beschäftigter Ärzt:innen kann die Versorgungsschwierigkeiten nicht schlüssig erklären. Wie Abbildung 3–7 zeigt, sind saisonale Spitzen bei Krankenhausaufnahmen wegen schwerer akuter Atemwegsinfektionen (SARI) bei Kindern nichts Ungewöhnliches. Möglicherweise fehlt es an geeigneten Plänen für diese Situationen hoher Inanspruchnahme. Auch trägt der erhöhte Krankenstand des Personals zu den aktuellen Schwierigkeiten bei.

3.6 COVID-19 in der Schwangerschaft

Zur Frage der Risiken, die mit einer SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft einhergehen, werden im Folgenden eine Reihe von Studienergebnissen dargestellt.

Auf den Punkt gebracht: COVID-19 in der Schwangerschaft

Nach der aktuellen Studienlage führt COVID-19 bei Schwangeren zu erhöhten Risiken für Hospitalisierung, Behandlung auf der Intensivstation und Tod im Vergleich zu Schwangeren ohne Infektion. Auch scheinen die Risiken für Frühgeburten und Totgeburten erhöht zu sein.
Zur COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft s. S. 220.

Die Infektion mit der Omikronvariante in der Schwangerschaft scheint im Vergleich zur Deltavariante deutlich milder zu verlaufen. Der Anteil schwerer und kritischer Verläufe betrug in der Auswertung der Daten eines Verbundes ambulanter und stationärer Einrichtungen in Texas bei der Deltavariante 4,1 %, bei der Omikronvariante 0,9 %. Die Mehrzahl der Patientinnen mit schweren Verläufen war ungeimpft (Adhikari et al. 24.3.2022).

Das CRONOS-(COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study) Register der Deutschen Gesellschaft für Perinatalmedizin (https://tinyurl.com/24rtcp6s) gründet auf einem elektronischen Erhebungsbogen (electonic case report form, eCRF). In diesem Register wurden bis zum 24.2.2022 Daten von 4928 Schwangeren erfasst, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet waren. Einer Pressemitteilung zufolge bestehen im Vergleich zu nicht-infizierten Schwangeren erhöhte Risiken für Sterblichkeit, intensivmedizinische Behandlung, Beatmung, Frühgeburt, Totgeburt, Präeklampsie (mit erhöhtem Blutdruck einhergehende Schwangerschaftskomplikation) und Thromboembolien (TU Dresden 3.5.2021 https://tinyurl.com/5n85haj6).

In einer kanadischen Studie wurden die Schwangerschaftsverläufe von 6012 Frauen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum März 2020 bis Oktober 2021 untersucht. Vergleiche wurde durchgeführt mit nicht-SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren und mit nicht-schwangeren SARS-CoV-2-infizierten Frauen. 7,75 % der mit SARS-CoV-2 infizierten Schwangeren wurden ins Krankenhaus aufgenommen, im selben Zeitraum 2,93 % der mit SARS-CoV-2 infizierten Nicht-Schwangeren; eine Schwangerschaft erhöhte also das Risiko für eine Krankenhausaufnahme

um den Faktor 2,65. Der Anteil der auf einer Intensivstation Behandelten betrug 2,01 % bei den infizierten Schwangeren und 0,37% bei den infizierten Nicht-Schwangeren, entsprechend einem relativen Risiko von 5,46. Das Risiko für Frühgeburten betrug bei den infizierten Müttern 11,05 %, den Nicht-Infizierten Müttern 6,76 %, entsprechend einem relativen Risiko von 1,63. Fast alle (98,7 %) der infizierten Schwangeren waren nicht gegen COVID-19 geimpft (McClymont et al. 2.5.2022).

Eine US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie mit 14.104 schwangeren Frauen, die zwischen dem 1.3. und 31.12.2020 entbunden hatten, ergab ein um 40 % erhöhtes Risiko für schwere Schwangerschaftskomplikationen und Tod für Frauen, die während der Schwangerschaft eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten. Die Risiken korrelierten mit der Schwere der Symptomatik. Die Risiken für Frauen mit asymptomatischer COVID-19 entsprachen denen von Frauen ohne SARS-CoV-2-Infektion. Auch die Risiken für Frühgeburt und Behandlung der Neugeborenen auf der Intensivstation waren erhöht (Metz et al. 7.2.2022).

In einer amerikanischen Studie wurden die elektronischen Krankenakten von 489.471 zur Entbindung eingewiesenen Schwangeren aus 703 Krankenhäusern ausgewertet (Ko et al. 15.7.2021). Darunter befanden sich 6550 Patientinnen mit einer COVID-19-Diagnose. Im Vergleich zu den nicht an COVID-19 Erkrankten wurden folgende Risikoerhöhungen beobachtet:

Tabelle 3–2: Komplikationen bei Schwangeren mit COVID-19 im Vergleich zu Schwangeren ohne COVID-19. Quelle: Ko et al. 15.7.2021

Komplikation	adjustiertes relatives Risiko
akutes Atemnotsyndrom	34,4
Tod	17
Beatmung	12,7
Schock	5,1
Aufnahme auf die Intensivstation	3,6
akutes Nierenversagen	3,5
Thromboembolien	2,7
kardiale Komplikationen	2,2
vorzeitige Wehen mit Frühgeburt	1,2

Eine amerikanische Kohortenstudie mit 706 schwangeren Frauen mit und 1424 ohne COVID-19-Diagnose erbrachte vergleichbare Ergebnisse mit erhöhten Risiken für Präeklampsie und Eklampsie, schweren Verlauf, Intensivstationsaufenthalt, mütterliche Mortalität, Frühgeburt, Kaiserschnitt und – anders als in der Studie von Allotey et al. – erhöhter Morbidität und Mortalität der Neugeborenen (Villar et al. 22.4.2021).

In einer englischen Kohortenstudie zeigte sich der Anteil der Totgeborenen bei SARS-CoV-2-infizierten Müttern doppelt so hoch im Vergleich zu Totgeburten bei nicht-infizierten Müttern (8,5 vs. 3,4 pro Tausend), Frühgeburten waren doppelt so häufig (Gurol-Urganci 19.5.2021).

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden 192 Kohortenstudien mit 67.271 Schwangeren und kürzlich schwangeren Frauen ausgewertet, die ein Krankenhaus aufsuchten oder in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, und bei denen die Diagnose COVID-19 durch einen PCR-Test bestätigt wurde oder ein Verdacht auf COVID-19 aufgrund der Symptomatik bestand. Im Vergleich zu Nicht-Schwangeren hatten Schwangere weniger ausgeprägte Symptome, ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 (Intensivstationsaufenthalt, Beatmung, Tod) und ein höheres Risiko für eine Frühgeburt. Ein höherer Anteil der Neugeborenen wurde auf der Intensivstation behandelt, ohne dass jedoch das Sterblichkeitsrisiko erhöht war. Begleiterkrankungen wie Diabetes und Hypertonie sowie höheres Alter und Adipositas stellen Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe dar (Allotey et al. 1.9.2020).

Im zeitlichen Zusammenhang mit den Lockdown-Maßnahmen ist die Zahl der Frühgeburten trotz des erhöhten Risikos bei SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft in mehreren Ländern deutlich zurückgegangen, wie Studien aus Irland, Dänemark und den Niederlanden zeigen. Dies kehrt den langjährigen Trend des Anstiegs der Frühgeburten in den meisten reichen Ländern um (aerzteblatt.de 19.10.2020 https://tinyurl.com/258aedn4). Die Gründe dafür sind unklar.

Eine Erklärung für erhöhte Risiken auf Seiten des Kindes erbrachte eine Studie, in der 68 Plazenten von SARS-CoV-2-positiven Müttern im Zusammenhang mit 64 Totgeburten und 4 Todesfällen bei Neugeborenen pathologisch untersucht wurden. Die feingewebliche Untersuchung zeigte, dass die Plazenta vom Virus infiziert war und zur Zerstörung von durchschnittlich 77 % des Gewebes führte. Dies führte in den untersuchten Fällen zu Sauerstoffmangel und Tod des Fetus bzw. Neugeborenen. Alle 68 Mütter waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft (Schwartz et al. 11.2.2022).

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die Diagnose einer neurologischen Entwicklungsstörung im 1. Lebensjahr häufiger bei Kindern gestellt, deren Mütter in der Schwangerschaft eine SARS- CoV- 2-Infektion durchgemacht hatten. 14 % dieser Kinder waren betroffen, bei Kindern von Müttern ohne Infektion betrug der Anteil 8,7 % (Edlow et al. 9.6.2022).

Vertiefung

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e. V. (DGPGM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), Nationale Stillkommission (NSK). Empfehlungen zu SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. S2k-Leitlinie. Stand: März 2022 Website AWMF https://tinyurl.com/2s3dxsjr

3.7 COVID-19 und sozioökonomischer Status

Unterschiede im Infektionsrisiko nach Berufsgruppen zeigten sich in einer Studie auf Grundlage von Daten der Nationalen Kohorte (NAKO https://nako.de). Berechnet auf alle 108.960 Teilnehmer:innen betrug das Infektionsrisiko (IR) im Untersuchungszeitraum vom 1.2.bis 31.8.2020 3,7 pro 100.000 Beschäftigte. Bei persönlichen Dienstleistungen betrug die IR bei 4,7 und in der Güterproduktion 2,1 pro 100.000 Beschäftigte. Die höchste IR wiesen Beschäftigte im Gesundheitswesen mit 7,7 Infektionen pro 100.000 Beschäftigten auf (Reuter et al. 2022).

Hinweise für höhere Infektionsraten, schwerere Verläufe und erhöhte Sterblichkeit bei niedrigerem sozioökonomischem Status gibt eine am 9.10.2020 erschienene systematische Übersichtsarbeit (Wachtler 2020). In diese Arbeit gingen 44 Studien ein, von denen die meisten Preprints waren, also noch keine Peer Review durchlaufen hatten. 28 Studien bezogen sich auf die USA, 16 auf Großbritannien und eine Studie auf Deutschland. Ausgewertet wurden die Studienendpunkte Inzidenz und Prävalenz der SARS-CoV-2-Infektion, stationäre Behandlung, Behandlung auf der Intensivstation und Mortalität in Verbindung mit COVID-19. Die soziale Lage wurde in den meisten Studien mit regionalen Maßen und in einigen Studien mit individuellen Maßen erfasst.

Einer Untersuchung der Ausbreitung der Pandemie in der ersten COVID-19-Pandemiewelle (2.2.-17.5.2020) zeigte, dass sich das Virus in der 1. Lockdown-Periode (16.-31.3.2020) von wohlhabenden ländlichen Kreisen in Süddeutschland in ärmere städtische und in landwirtschaftlich geprägte Kreise ausbreitete. In der 2. Lockdown-Periode (1.-15.4.2020) verstärkten sich die sozialen Unterschiede, die wohlhabenden Kreise erschienen besser geschützt. Die Bevölkerungsdichte schien kein Risikofaktor zu sein. Die Autoren nutzen die 204.217 COVID-19-Diagnosen, die dem RKI vom 1.1. bis 23.7.2020 gemeldet wurden. Für die Kreise wurden 155 Variablen aus den Bereichen Demographie, Beschäftigung, Politik, Religion und Bildung, Einkommen, Siedlungsstruktur und Umwelt, Gesundheitsversorgung, (strukturelle) Armut, Verflechtung mit anderen Regionen und Geografie herangezogen, um mit einem Machine-learning-Verfahren die COVID-19-Inzidenz und Covid-19-Sterblichkeit vorherzusagen (Doblhammer et al.16.2.2022). Eine Analyse der 2. Pandemiewelle (28.9.2020 bis 28.2.2021) mit den COVID-19-Diagnosen des RKI vom 1.10. bis 15.12.2020 zeigte, wie schon bei der ersten Welle, eine Wanderung von Regionen mit hohem zu solchen mit niedrigem sozioökonomischem Status. Statistische Zusammenhänge fanden sich für riskante Arbeitsbedingungen mit geringeren Möglichkeiten zur Distanzierung, eine hohe Belastung durch chronische Krankheiten und den Aufenthalt in Pflegeheimen in Regionen mit niedrigem SES. Ein positiver Zusammenhang zwischen Erkrankung und Tod an COVID-19 zeigte sich insbesondere für denAnteil der Wähler der Alternative für Deutschland (AfD) – je höher dieser Anteil, desto höher Erkrankungsraten und Tod an COVID-19. Dies könnte auf Normen und Werte hinweisen, die mit der Nichteinhaltung staatlich verordneter Schutzmaßnahmen einhergehen (Doblhammer et al. 12.10.2021).

Eine Auswertung von Krankenkassendaten der AOK Rheinland/Hamburg weist unterschiedliche Risiken für Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit COVID-19 auf. Im Vergleich zu regulär

Erwerbstätigen ist die Wahrscheinlichkeit für Langzeitarbeitslose fast verdoppelt, für Empfänger von ALG I und für Niedriglohnverdiener um etwa 30 % erhöht (Wahrendorf et al. 2021).

Aus einer Kohorte von 688.705 Kindern und Jugendlichen, die über die AOK Rheinland/Hamburg krankenversichert waren, wurden 1637 (0,2 %) zwischen dem 1.1.2020 und dem 13.7.2021 aufgrund von COVID-19 im Krankenhaus behandelt. Soziale Benachteiligung, gemessen auf Ebene des Haushalts und der Region, gingen mit höherem Risiko für einen Krankenhausaufenthalt einher. In einer Region mit durchschnittlich niedrigem im Vergleich zu hohem Haushaltseinkommen war das Risiko um den Faktor 3 erhöht. War der Haushaltsvorstand langzeitarbeitslos, war das Risiko um etwa ein Drittel erhöht (Dragano et al. 3.10.2022).

Regionale Auswertungen der Inzidenz von COVID-19-Fällen und der Sterblichkeit im Zusammenhang mit COVID-19 ergeben ab Dezember 2020 höhere Werte in sozioökonomisch benachteiligten Regionen. Diese Benachteiligung wird mit dem Deprivationsindex gemessen, der aus Bildungs-, Beschäftigungs- und Einkommensindikatoren gebildet wird (Hoebel et al. 2022).

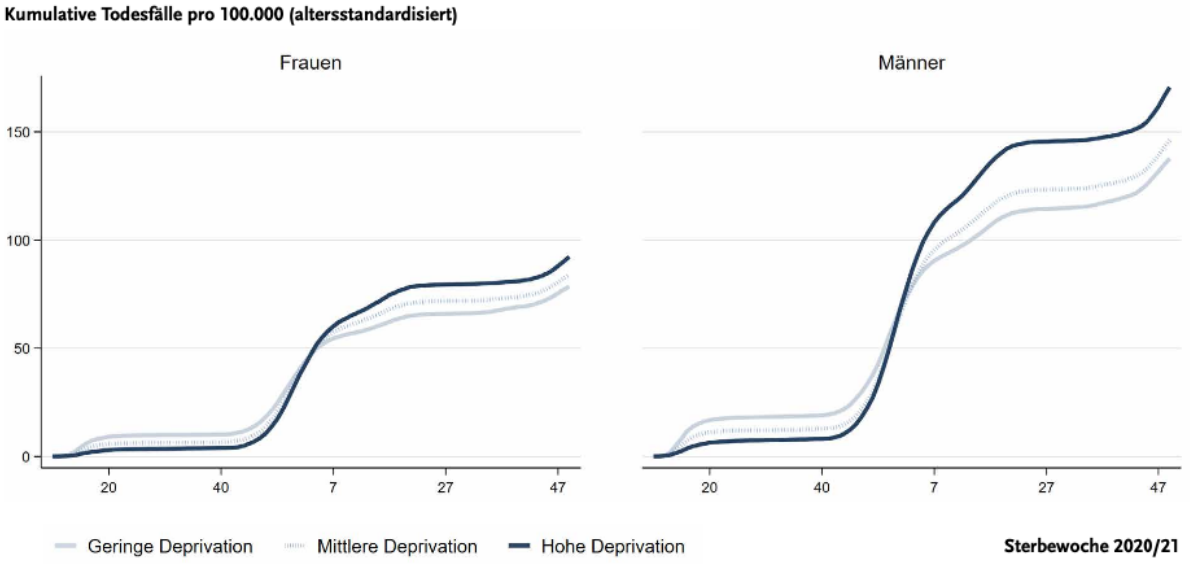


Abbildung 3–8: Kumulative Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 (altersstandardisiert) in Deutschland nach regionaler sozioökonomischer Benachteiligung (Deprivation) und Kalenderwoche des Sterbedatums in 2020/21. Quelle: Hoebel et al. 2022, S. 5

Eine schottische Studie hat die Sterblichkeit von COVID-19- Patient*innen auf Intensivstationen in Verbindung mit der sozialen Situation ihres Wohnortes untersucht (Lone et al. 15.12.2020). Mit dem Scottish Index of Multiple Deprivation 2020 (https://simd.scot) wird Schottland anhand von Daten zu Einkommen, Beschäftigung, Bildung, Gesundheit, Zugang zu öffentlichen Dienstleistungen, Kriminalität und Wohnen kleinräumig in etwa 7000 Bezirke mit jeweils 700 bis 800 Einwohnern entsprechend ihrem Wohlstandsniveau eingeteilt. Im Vergleich zum oberen (günstigsten) Fünftel der Bezirke ist die Sterblichkeit für Patient*innen aus dem unteren (ungünstigsten) Fünftel um fast 80 % erhöht, auch nach statistischem Ausgleich (Adjustierung) der prognoserelevanten Variablen Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen. Offensichtliche Ursache dafür ist die unzureichende Infrastruktur für eine intensivmedizinische Versorgung in den benachteiligten Bezirken.

Die amerikanischen CDC berichten über unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für die Infektion, den Krankenhausaufenthalt und die Mortalität in Verbindung mit dem SARS-CoV-2 für verschiedene Bevölkerungsgruppen nach ethnischer Zugehörigkeit (Abbildung 3–9). Deutlich wird die stärkere Betroffenheit von sozial benachteiligten ethnischen Gruppen im Vergleich zur weißen nicht-hispanischen Bevölkerung.

Rate ratios compared to White, Non-Hispanic persons	American Indian or Alaska Native, Non-Hispanic persons	Asian, Non-Hispanic persons	Black or African American, Non-Hispanic persons	Hispanic or Latino persons
Cases[1]	1.5x	0.8x	1.1x	1.5x
Hospitalization[2]	2.5x	0.7x	2.1x	1.9x
Death[3, 4]	2.1x	0.8x	1.6x	1.7x

Abbildung 3–9: COVID-19 – Ungleiche Betroffenheit für Infektion, Krankenhausaufenthalt und Tod nach ethnischer Gruppe, Stand 28.12.2022. (Website CDC https://tinyurl.com/vs2h5vwy)

Als mögliche soziale Ursachen für die ungleiche Betroffenheit sind zu nennen (Burström und Tao 2020):

- Unterschiede in der Exposition gegenüber dem Virus, z. B.:
  - beengte Wohnverhältnisse und Mehrgenerationen-Haushalte
  - erhöhte arbeitsbedingte Exposition durch Niedriglohn-Jobs in Bereichen wie Gesundheit, Soziales, Reinigung, Transport
  - Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel zur Arbeitsstelle
  - prekäre Beschäftigung, Fehlen von Sozialversicherung
  - Mangel an finanziellen Mitteln, um bei Krankheit zu Hause zu bleiben.
- Unterschiede in der Anfälligkeit gegenüber der Infektion, z. B.:
  - höhere Anfälligkeit für Personen mit schlechtem Gesundheits- und Ernährungsstatus, chronischen Krankheiten und verhaltensassoziierten Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht – alles Merkmale, die sozial ungleich verteilt sind mit stärkerer Betroffenheit der unteren sozialen Statusgruppen.
- Unterschiede in den Auswirkungen der Krankheit, z. B.:
  - höheres Risiko für Arbeitslosigkeit für Personen im Niedriglohnbereich, für prekär Beschäftigte, für Personen mit geringen finanziellen Spielräumen. Arbeitslosigkeit steht in Verbindung mit schlechter seelischer Gesundheit, erhöhtem Alkohol- und Substanzkonsum und häuslicher Gewalt.

Abbildung 3–10: Kleine Fahrstühle in Hochhäusern: erhöhtes Infektionsrisiko.
Berlin-Marzahn, Mai 2021, eigenes Foto

COVID-19 und sozio-ökonomischer Status

Die Inzidenz, die Schwere des Verlaufs und die Mortalität von COVID-19 unterscheiden sich zwischen Gruppen von unterschiedlichem sozio-ökonomischem Status. Soziale Benachteiligung in unterschiedlichen Formen geht mit höheren Krankheits- und Sterberisiken einher.

In einer englischen Studie zeigten sich auch eine unterschiedliche Betroffenheit entsprechend der Ethnizität. Die Autor*innen werteten die Daten von 17 Mio. Patienten des NHS aus, die über die OpenSAFELY-Plattform (https://www.opensafely.org) verfügbar sind. In dieser Plattform sind die pseudonymisierten elektronischen Patientenakten von 58 Mio. NHS-Patienten gespeichert. Die Patienten wurden nach selbst angegebener Ethnizität in 16 Kategorien eingeteilt. Im Vergleich zu der sich als „weiß“ bezeichnenden Gruppe zeigten sich erhöhte Risiken bei ethnischen Minderheiten für einen positiven Test auf SARS-CoV-2, Krankenhausaufenthalt, Aufenthalt auf einer Intensivstation und Tod. Innerhalb der ethnischen Gruppen bestand eine große Variabilität (Mathur 30.4.2021).

Die ungleichen COVID-19-Sterberaten nach Ethnizität (in den USA „race“ oder „race-ethnicity“) in Chicago in der ersten Pandemiewelle zeigt Abbildung 3–11.

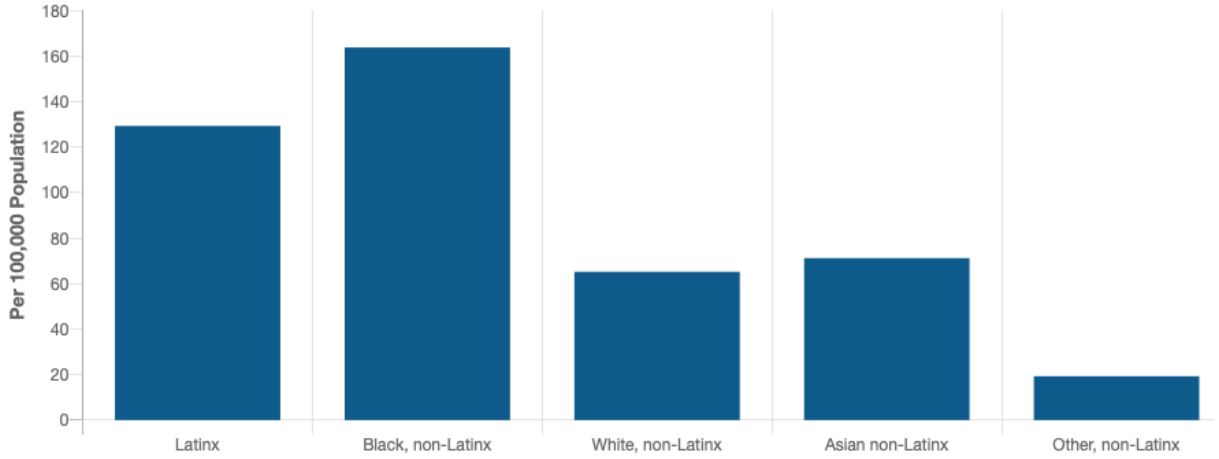


Abbildung 3–11: COVID-19 Sterberaten verschiedener Ethnien in Chicago bis 27.10.2020.
Quelle: City of Chicago. COVID-19-Update 27.10.2020 https://tinyurl.com/2b9znrh7
Anmerkung: Latinx ist eine genderneutrale Bezeichnung und ersetzt die früher gebräuchlichen Bezeichnungen Latino und Latina

Bereits die Analyse der 2514 COVID-19-Todesfälle in Chicago bis zum 24.7.2020 zeigte einen Anteil der Schwarzen (non-Hispanic Blacks) von 42 % bei einem Einwohneranteil von 31 %. Zu den Ursachen dieser überproportionalen Sterblichkeit zählen die Autor:innen beengtes Wohnen und Wohnen in Gemeinschaftsunterkünften, Nutzung des öffentlichen Personennahverkehrs, erschwerter Zugang zur gesundheitlichen Versorgung, höheres Maß an Vorerkrankungen sowie Armut und schlechtere Luftqualität am Wohnort (Scannell Bryan et al. 2021).

Zeng et al. (28.5.2022) analysierten den Zusammenhang von COVID-19-Impfraten und COVID-19-Mortalität sowie Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe (in den USA: „race“) in den 52 Postleitzahlbezirken von Chicago. Der Anteil der Schwarzen beträgt in den Postleitzahlbezirken mit der niedrigsten Impfrate 80 % und mit der höchsten Impfrate 8 %. Das Haushaltseinkommen in den Postleitzahlbezirken mit den höchsten Impfraten (oberstes Quartil) betrug 94.589 Dollar für die Bezirke mit den niedrigsten Impfraten (unterstes Quartil) 34.535 Dollar. Im Zusammenhang mit der Alphawelle (März bis Juni 2021) ging eine um 10 % höhere Impfrate in einem Postleitzahlbezirk mit einer Verringerung der COVID-19-Sterblichkeit um 39 % einher, für die Deltawelle betrug dieser Wert 24 %. (Zeng et al. 27.5.2022).

Vertiefung

- Marmot M et al. Build Back Fairer: The COVID-19 Marmot Review. The Pandemic, Socioeconomic and Health Inequalities in England. London: Institute of Health Equity; 15.12.2020. https://tinyurl.com/yacj3jwp

3.8 Long COVID

Long COVID in a nutshell

Long COVID bezeichnet einen Leidenszustand von Patient:innen im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19. Die Diagnose wurde u. a. auf Druck von Patienten geschaffen. Die bisherigen Definitionen umfassen ein sehr breites Spektrum von subjektiven Krankheitserfahrungen (Konzept von „illness“). Für einige Beschwerdebilder gibt es zunehmende Evidenz für objektive biologische Ursachen (Konzept von „disease“; zum Konzept illness / disease s. Hofmann 2016). In vielen Fällen bleibt jedoch auch umfangreiche Diagnostik unauffällig. Grundsätzlich kommt in solchen Fällen psychosomatischen Ansätzen eine wichtige Rolle zu.

Long COVID ist eine Bezeichnung, die wenige Monate nach Beginn der SARS-CoV2-Pandemie geprägt wurde. Ausgangspunkt waren anekdotische Berichte von Patienten über anhaltende Beschwerden nach Abklingen der SARS-CoV-2-Infektion (Mahase 14.7.2020). Beispielhaft ist der Bericht des Infektiologen Paul Garner, der seine Beschwerden nach seiner Infektion im März 2020 in einem emotionalen und dramatisierenden Stil in einem weithin beachteten Blog schilderte (Garner 5.5.2020, s. a. Kasten weiter unten). Zur Etablierung von Long COVID als medizinische Diagnose trug eine im Internet entstandene kämpferische Bewegung von Patienten bei, die eine Anerkennung ihrer subjektiven Beschwerden als Krankheit forderten und erreichten, trotz Fehlens einer soliden wissenschaftlichen Grundlage (Roth und Gadebusch-Bondio 2022, Callard und Perego 2021 et al. 2022). Long COVID hat klinisch und soziologisch Gemeinsamkeiten mit dem Phänomen Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches-Fatigue-Syndrom (ME/CFS); auch hier steht das subjektive Leiden im Vordergrund. Die Anerkennung als Krankheitsbild ist Ergebnis einer sozialen Bewegung (Dumit 2006). Anerkennung in Form eines ICD-Codes hat sowohl Long COVID (ICD U09.9 !) als auch ME/CFS (ICD-Code G93.32) gefunden, ungeachtet aller wissenschaftlicher Unsicherheiten.

Eine Darstellung und Analyse der „Konstruktion“ von Long COVID als unscharfes, durch Untersuchungen und Tests nicht nachweisbares Krankheitsbild findet sich in Barker et al. (2022).

Long COVID – körperlich oder seelisch verursacht?

Unspezifische Beschwerden nach einer SARS-CoV-2-Infektion werden von Betroffenen und Ärzten häufig kausal der Infektion zugeordnet, psychosomatische Aspekte und rein zufälliges Zusammentreffen von Infektion und – von der Infektion unabhängige – Beschwerden, werden oft nicht erwogen. In jedem Fall sollte jedoch die Erkenntnis leitend sein, dass die Zuordnung von Beschwerden entweder in die Kategorie „somatisch“ oder in die Kategorie „psychosomatisch“ überholt ist. Der untrennbare Zusammenhang von körperlichen, seelischen und sozialen Aspekten einer Krankheit bildet den Kern des wissenschaftlich etablierten bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells (Engel 1977). Erbguth et al. (31.3.2023) bringen zudem als Beispiel vor, dass unter 250.000 Personen innerhalb von 12 Wochen 900 neue Fälle von Depression und noch deutlich mehr Fälle von körperlich unerklärbaren funktionellen Beschwerden auftreten. Diese „Basisrate“ ist also auch unter den wöchentlich etwa 250.000 SARS-CoV-2-Infektionen der letzten Monate in den folgenden 12 Wochen nach

Infektion – unabhängig von der Infektion – zu erwarten. Ein zeitlicher Zusammenhang von unspezifischen Beschwerden zu Long COVID sollte daher nicht unkritisch als kausal im Sinne von Long COVID verstanden werden

Paul Garner zu seiner Heilung von Long COVID

Paul Garner, ein englischer (emeritierter) Professor für Infektionskrankheiten (auf Website Liverpool School of Tropical Medicine: https://tinyurl.com/2p8uyaxp) hat seine eigenen Erfahrungen mit Long COVID in mehreren Blogbeträgen im British Medial Journal dargestellt. Sein Beschwerdebild schildert er folgendermaßen: „*Ich fühlte mich so unwohl, dass ich dachte, ich würde sterben. Es folgte eine monatelange Achterbahnfahrt mit plötzlichen Krankheitswellen und Unwohlsein, als würde ich von einem Kricketschläger getroffen. Ich hatte einen nebelverhangenen Kopf, akute Wadenschmerzen, Magenschmerzen, Tinnitus, Schmerzen am ganzen Körper, Atemnot, Schwindel, Arthritis in den Händen, ein seltsames Gefühl in der Haut, extreme Emotionen und völlige Erschöpfung und Körperschmerzen. Ich hatte Ohrgeräusche, zeitweilige Veränderungen meines Herzschlags und dramatische Stimmungsschwankungen. Nach drei Monaten war ich nicht mehr in der Lage, das Bett für mehr als drei Stunden am Stück zu verlassen. Meine Arme und Beine kribbelten ständig.*“ Er beschreibt seine Ängste, seinen sozialen Rückzug und seine Suche in der medizinischen Literatur und seinen Austausch mit Kolleg:innen, was ihm nicht weiterhalf, bis er mit einem Psychologen sprach, der ihn fragte: „*Sind Sie offen für die Vorstellung, dass Sie mit Ihrem Bewusstsein Einfluss auf Ihre Symptome nehmen können?*“ Dies habe, nach seinen Worten, die Tür geöffnet, die zu seiner Genesung führte. „*Ich lernte, dass ich die Symptome, die ich erlebte, mit meinem Gehirn verändern konnte, indem ich die Körperreaktionen mit meinen bewussten Gedanken, Gefühlen und meinem Verhalten umtrainierte.(…) Plötzlich glaubte ich, dass ich vollständig genesen würde. Ich hörte auf, meine Symptome ständig zu überwachen. Ich vermied es, Geschichten über Krankheiten zu lesen und über Symptome, Forschung oder Behandlungen zu diskutieren, indem ich mich aus den Facebook-Gruppen mit anderen Patienten zurückzog. Ich verbrachte Zeit damit, Freude, Glück, Humor und Lachen zu suchen, und überwand meine Angst vor Bewegung.*“ Innerhalb weniger Wochen fand er zu seinem normalen körperlichen und seelischen Befinden zurück (Garner 25.1.2021 Übersetzung mit DeepL).

3.8.1 Definitionen von Long COVID

Definitionen

Eine einheitliche Definition besteht nicht. Vielmehr haben das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Weltgesundheitsorganisation und die US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zwischen Dezember 2020 and Oktober 2021 jeweils eigene, teils diskrepante Definitionen veröffentlicht. In einer Untersuchung von 295 Studien zeigte sich, dass nur 102 eine der 3 offiziellen Definitionen benutzte, 129 eine jeweils eigene, 64 Studien kamen ohne Definition aus (Chaichana 5.4.2023).

Das Fehlen einer einheitlichen Definition erschwert den Vergleich von Studienergebnissen, ebenso wie eine Vielzahl von Bezeichnungen, wie long COVID, post-COVID symptoms, post-COVID syndrome, post-COVID condition, and post–acute COVID. Die Autoren dieses Buches bleiben bis auf Weiteres bei der Bezeichnung Long COVID.

Die Weltgesundheitsorganisation hat am 6.10.2021 eine vorläufige Definition veröffentlicht, die von einer Arbeitsgruppe aus klinischen Expert:innen, Patient:innen und weiteren Beteiligten mithilfe eines Befragungsverfahrens (Delphi-Methode, Wikipedia https://tinyurl.com/3x4uez4e) entwickelt wurde. An den beiden Befragungsrunden nahmen 265 bzw. 195 Personen teil.

Definition Post-COVID der WHO1

Die Post-COVID-19-Erkrankung tritt bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese auf, in der Regel drei Monate nach dem Auftreten von COVID-19 mit Symptomen, die mindestens zwei Monate anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können. Zu den häufigen Symptomen gehören Müdigkeit, Kurzatmigkeit, kognitive Störungen, aber auch andere Symptome, die sich im Allgemeinen auf das Alltagsleben auswirken. Die Symptome können nach der anfänglichen Genesung von einer akuten COVID-19-Episode neu auftreten oder nach der ersten Erkrankung fortbestehen. Die Symptome können auch schwanken oder im Laufe der Zeit wieder auftreten.
(WHO 6.10.2021; übersetzt mit www.DeepL.com/Translator).

Bemerkenswert an dieser Definition ist der Umstand, dass die Diagnose Post-COVID auch ohne Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 gestellt werden kann („wahrscheinliche oder bestätigte SARS-CoV-2-Infektion“).

Auch die vom britischen NICE entwickelten Falldefinitionen und die dazugehörige Liste der häufigen Symptome spiegeln die schmalen medizinischen Grundlagen von Post-COVID wider.
Die Falldefintionen lauten:

- akutes COVID-19 (0 bis 4 Wochen)
- anhaltende COVID-19-Symptomatik (4 bis 12 Wochen)
- Post-COVID-19-Syndrom (12 Wochen oder länger) (NICE 3.11.2022).

Ein neuer Ansatz für eine Definition von Long COVID wurde auf Grundlage der RECOVER-Studie (Website https://recovercovid.org) entwickelt, einer vom amerikanischen National Institute of Health initiierten Kohortenstudie zu den Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion (postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC). Im Rahmen dieser Studie wurden 9764 Teilnehmer:inen mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion mindestens 6 Monate nach Symptombeginn oder Testdatum nach ihren Beschwerden und dem Schweregrad befragt. 37 Symptome traten bei Infizierten mindestens 1,5-mal häufiger auf als bei Nicht-Infizierten. Aus diesen Beschwerden und dem Schweregrad wurde ein Summenscore zur Identifizierung von PASC abgeleitet. Folgende Symptome gehen in den Score ein:

- Unwohlsein nach der Anstrengung
- Müdigkeit
- Hirnnebel („brain fog“),
- Schwindel
- Magen-Darm-Beschwerden
- Herzklopfen

- Veränderungen des sexuellen Verlangens oder der sexuellen Leistungsfähigkeit
- Verlust oder Veränderung des Geruchs- oder Geschmacksempfindens
- Durst
- chronischer Husten
- Schmerzen in der Brust
- abnorme Bewegungen.

Unter 2231 Teilnehmer:innen mit einer erstmaligen Infektion ab Dezember 2021 haben nach den Kriterien 224 (10 %) Long COVID bzw. PASC. Die Autor:innen betonen, dass ihr Score vorläufig sei und weiterer Verfeinerung bedürfe (Thaweethai et al. 25.5.2023).

Symptome

Die Zahl der im Zusammenhang mit Long COVID genannten Symptome wird in einem Review-Artikel auf über 200 beziffert (Davis et al. 14.1.2023).

Die folgende Liste enthält die laut NICE häufig berichteten Symptome nach COVID-19 (Tabelle 3–3).

Tabelle 3–3: Liste häufig berichteter Symptome nach COVID-19. Quelle: NICE 3.11.2022, S. 98 ff.

Symptome der Atemwege	Kardiovaskuläre Symptome	Allgemeinsymptomee
Kurzatmigkeit Husten	Engegefühl in der Brust Schmerzen in der Brust Herzklopfen	Müdigkeit Fieber Schmerzen
Neurologische Symptome	**Symptome im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich**	**Muskuloskelettale Symptome**
Kognitive Beeinträchtigung („Brain Fog“, Konzentrationsschwäche oder Gedächtnisprobleme) Kopfschmerzen Schlafstörung Periphere Neuropathie-Symptome (Kribbeln und Taubheitsgefühl) Schwindelgefühl Delirium (in älteren Bevölkerungsgruppen) Beeinträchtigung der Mobilität Sehstörung	Tinnitus Ohrenschmerzen Halsweh Schwindelgefühl Verlust von Geschmack und/oder Geruch Nasenverstopfung Dermatologische Symptome Hautausschläge Haarausfall	Gelenkschmerzen Schmerzen in den Muskeln

Tabelle 3–3: Liste häufig berichteter Symptome nach COVID-19. Quelle: NICE 3.11.2022, S. 98 ff.		
Gastrointestinale Symptome Unterleibsschmerzen Übelkeit und Erbrechen Diarrhöe Gewichtsverlust und verminderter Appetit	**Psychologische/psychiatrische Symptome** Symptome einer Depression Symptome von Angstzuständen Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung	**Die folgenden Symptome und Anzeichen treten bei Kindern und Jugendlichen seltener auf als bei Erwachsenen:** Kurzatmigkeit hartnäckiger Husten Schmerzen beim Atmen Herzklopfen Schwankungen der Herzfrequenz Schmerzen in der Brust.

Eine Einordnung nach der Häufigkeit der im Zusammenhang mit Long Covid beschriebenen Symptome gibt Abbildung 3–12.

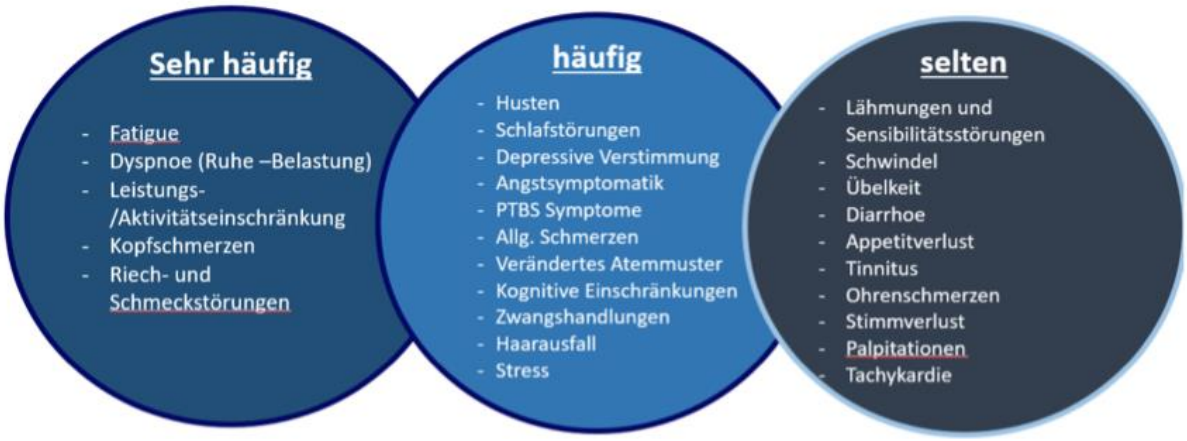


Abbildung 3–12: Symptome im Zusammenhang mit Long COVID. Quelle: AWMF 17.8.2022, S. 91

Alle Symptome dieser Liste sind unspezifisch und werden bei Befragungen der Allgemeinbevölkerung zu jedem Zeitpunkt bejaht, insbesondere Müdigkeit, Kopfschmerz, Atembeschwerden, Gelenkbeschwerden, Appetitlosigkeit und Schwindel.
Vergleichbare Beschwerden werden auch nach Infektion mit anderen Viren beschrieben und als postvirales Fatigue-Syndrom bezeichnet; dieses Beschwerdebild steht wiederum im Zusammenhang mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (engl. chronic fatigue syndrome, CFS), einem in wesentlichen Aspekten, wie Definition, Ursache und Therapie, ungeklärten Beschwerdebild (Amboss Medizinwissen. Chronisches Fatigue-Syndrom. Stand 28.9.2022, abgerufen 3.11.2022 https://tinyurl.com/2p958ux7).

3.8.2 Risikofaktoren, Häufigkeit und Ausprägung von Long COVID bei Erwachsenen

Als Risikofaktoren für das Post-COVID-19-Syndrom gelten

- weibliches Geschlecht
- höheres Alter
- höheres Körpergewicht
- Rauchen
- vorbestehende Krankheiten, wie
  - Angst und/oder Depression
  - Asthma
  - chronische Nierenerkrankung
  - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
  - Diabetes
  - Immunsuppression
  - Koronare Herzkrankheit
- vorheriger COVID-19-bedingter Aufenthalt im Krankenhausaufenthalt bzw. auf Intensivstation.

Dieser Liste liegt eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 41 Studien bis Dezember 2022 mit 860.783 Patienten zugrunde (Tsampasian 23.3.2023). Die Studie belegt auch die COVID-19-Impfung als Schutzfaktor; eine zweimalige Impfung minderte das Long COVID-Risiko um etwa 40 %.

Studien zum Post-COVID-19-Syndrom liefern sehr unterschiedliche Ergebnisse zur Häufigkeit und zur Art und der Anzahl der Beschwerden. Gründe dafür sind u.a.

- Unterschiedliche Definitionen von Long COVID
- Fehlen geeigneter und normierter Messinstrumente
- Unterschiede in der Art und Größe der Patientengruppen
- Unterschiedliche Messzeitpunkte
- fehlende Vergleichsgruppen.

Vergleichsgruppen sind zur Beurteilung der Ursächlichkeit von Beschwerden im Zusammenhang mit COVID-19 unabdingbar, weil alle Beschwerden, die im Zusammenhang mit COVID-19 neu auftreten, unspezifisch sind, also auch unabhängig von COVID-19 neu auftreten. Der Vergleich der unabhängig von COVID-19 zu erwartenden Fälle mit nach COVID-19 auftretenden Fällen beantwortet die Frage, ob eine Risikoerhöhung besteht. Die unabhängig von COVID-19 auftretenden Fälle stellen die Hintergrundrate dar. Der Vergleich der Inzidenz nach COVID-19 mit der Hintergrundrate wird in sog. „Observed versus expected“-Analysen durchgeführt. Die Notwendigkeit solcher Untersuchungen unterstreicht das Ergebnis einer französischen Studie, der zufolge Personen, die fälschlich annahmen, COVID-19 gehabt zu haben (negativer SARS-CoV-2 Antikörpertest), Beschwerden mit ähnlicher Häufigkeit angaben wie Personen, die tatsächlich COVID-19 durchgemacht hatten (positiver SARS-CoV-2 Antikörpertest) (Matta et al. 8.11.2021). Studien über Long COVID-Symptomatik ohne den Vergleich mit der Hintergrundrate sind in erster Linie zur Hypothesenbildung geeignet.

Studien zur Symptomatik mit einer Vergleichsgruppe von Nicht-infizierten

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 1106 ungeimpfte Erwachsene mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in der ersten COVID-19-Welle sowie 628 Erwachsene ohne Infektion aufgenommen. Die Studie wird im Kanton Zürich in der Schweiz durchgeführt. Erfragt wurden Informationen zu 23 Symptomen, ihrem Schweregrad und ihrer wahrgenommenen Relevanz 6, 12, 18 und 24 Monate nach Infektion. Eine Genesung gaben 55 % nach weniger als einem Monat nach Infektion an und weitere 18 % nach 1 bis 3 Monaten. Keine Besserung gaben dagegen 23 % nach 6 Monaten, 19 % nach 12 Monaten und 17 % nach 24 Monaten an. Die meisten Symptome gaben auch Nichtinfizierte an, jedoch häufiger Personen aus der Gruppe der Infizierten; die absolute Risikodifferenz betrug für Veränderungen von Geschmack oder Geruch 9,8 %, für Unwohlsein nach Anstrengung 9,4 %, für Konzentrationsschwäche 8,3 %, für Kurzatmigkeit 7,8 %, Gedächtnisstörungen 5,7 %, für Müdigkeit 5,4 % (Ballouz et al. 31.5.2023).

In einer israelischen Kohortenstudie wurden Long COVID-Symptome bis 1 Jahr nach mildem Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion untersucht. Personen, die im Krankenhaus behandelt werden mussten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Es wurden je 300.000 Personen mit und ohne positiven PCR-Test bezüglich möglicher Long COVID-Symptome verglichen. Beschwerden wie Geruchsstörungen, Schwindel und Atembeschwerden wurden in der Gruppe der Infizierten in den ersten 6 Monaten vermehrt festgestellt. Die Beschwerden nahmen im Verlauf bis zu 12 Monaten nach Infektion ab. Als ein Beispiel sei das Symptom Atembeschwerden genannt. Im Zeitraum 30 bis 180 Tage nach PCR-Test gaben in der Gruppe mit positivem Test 197,2 Personen Atembeschwerden an, in der Gruppe mit negativem Test 115,5 pro 10.000; im Zeitraum 180 bis 360 Tage nach Test gaben noch 160,1 von 10.000 positiv Getesteten Atembeschwerden an und 124,7 von 10.000 der negativ Getesteten (Mizrahi et al. 12.1.2023). Diese Studie verdeutlicht, dass zur Quantifizierung der Beschwerden, die einer SARS-CoV-2-Infektion zuzuordnen sind, das „Grundrauschen“ dieser Beschwerden in der nicht-infizierten Bevölkerung zu berücksichtigen ist.

Der Gesundheitszustand nach COVID-19 wurde in einer Studie untersucht, an der 1127 Patient:innen teilnahmen, die zwischen dem 7.1. und dem 29.5.2020 aus dem Jin Yin-tan-Krankenhaus in Wuhan (Wikipedia https://tinyurl.com/2p9xaa4y) entlassen wurden. 6, 12 und 24 Monate nach Symptombeginn nahmen die Probanden an einem 6-Minuten-Gehtest teil, erhielten Laboruntersuchungen und wurden zu seelischer Gesundheit, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Rückkehr in Berufstätigkeit und medizinische Versorgung befragt. Eine Untergruppe erhielt einen Lungenfunktionstest und eine Röntgenaufnahme der Lunge. Zum Vergleich wurde den 1127 COVID-19-Probanden jeweils eine in wesentlichen Merkmalen Person gleiche oder ähnliche Person zugeordnet („matching“). 65 % der COVID-19-Probanden gaben mindestens ein Symptom aus einer Liste von 16 Symptomen an, hingegen 32 % aus der Nicht-COVID-19-Gruppe. Alle 16 Symptome wurden häufiger in der COVID-19-Gruppe angegeben, jedoch alle – wenn auch seltener – in der Nich-COVID-19-Gruppe. Die Studie zeigte auch eine deutliche Tendenz zur Besserung der Beschwerden nach COVID-19 sowie einen Zusammenhang der Symptome mit der Schwere des Krankheitsverlaufs (Huang et al. 11.5.2022).

In einer Auswertung elektronischer Gesundheitsakten zeigte der Vergleich von Patienten mit (353.164 Personen) und ohne (1.640.776 Personen) COVID-19-Diagnose im Zeitraum März 2020 bis November 2021 ein jeweils doppelt hohes Risiko für Lungenembolie und Atembeschwerden für die COVID-19-Patienten. Bei den 18- bis 64-Jährigen gaben 35,4 % der COVID-19-Patienten und 14,6 % der Personen in der Kontrollgruppe anhaltende Beschwerden aus der Liste der COVID-19-Symptome an, bei den über 64-Jährigen waren es 45,4 bzw. 18,5 % (Bull-Otterson et al. 24.5.2022).

Ob auch ein Impfdurchbruch (S. 170, break-through infection, BTI) zu Long COVID führen kann, wurde mithilfe der Datenbank von Veterans Affairs untersucht, einer Einrichtung der amerikanischen Regierung, u. a. zur medizinischen Versorgung von Veteranen. Im Vergleich zu einer zeitlich parallel ausgewerteten Kontrollgruppe von Nicht-Infizierten (knapp 5 Mio. Personen) waren Long COVID-Symptome in der BTI-Gruppe (33.940 Personen) um etwa 50 % häufiger, entsprechend 122 pro 1000 Patienten. Auch die Sterblichkeit war in der BTI-Gruppe erhöht, und zwar um 75 % bzw. 13 pro 1000 Patienten. Weiterhin wurde ein Vergleich der hospitalisierten BTI-Patienten mit mit hospitalisierten Influenzapatienten durchgeführt. Dabei zeigte sich ein um 25 % erhöhtes Risiko für post-akute Beschwerden in der BTI-Gruppe im Vergleich zur Influenzagruppe und ein 2,4fach erhöhtes Sterberisiko (Al-Aly et al. 25.5.2022).

Studien zur Symptomatik ohne eine Vergleichsgruppe von Nicht-infizierten

In der Linköping COVID-19-Studie, einer regionalen prospektiven Kohortenstudie, gaben 40 % (118 433 COVID-19-Patienten der ersten Welle) 4 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus anhaltende Symptome und Einschränkungen im Sinne von Long COVID an. Nach 24 Monaten konnten 165 Teilnehmer:innen erneut befragt werden. Die meisten Symptome wurden weniger häufig genannt als in der 4-Monatsbefragung, 84 % der Personen (139 von 165) gaben jedoch mindestens 1 verbleibendes Symptom und eine Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens an (Wahlgren et al. 14.2.2023).

Von 185 Patienten mit PCC 4 Monate nach der Entlassung waren 181 bei der 24-Monats-Bewertung noch am Leben, und 165 erklärten sich zur Teilnahme bereit.

Die meisten Patienten (139/165, 84 %) berichteten nach 24 Monaten über anhaltende Probleme, die das tägliche Leben beeinträchtigen.

Bei der Prävalenz und dem Ausmaß einiger Symptome/Einschränkungen wurden im Vergleich zu vier Monaten nach der Entlassung signifikante Verbesserungen festgestellt.

Kognitive, sensomotorische und Müdigkeitssymptome waren die häufigsten anhaltenden Symptome nach 24 Monaten.

In einer Studie aus der Stadt Jena wurden alle zwischen März 2020 und September 2021 mit positivem PCR-Tests gemeldete Personen im Hinblick auf Long COVID befragt. 1008 der 4209 im Januar 2022 angeschriebenen Personen antworteten. 91,5 % gaben mindestens eines der mit Long Covid in Verbindung gebrachten Symptome an. Etwa 75 % suchten deswegen ihren Hausarzt auf und knapp 20 % – meist zusätzlich – einen Facharzt, zumeist einen Internisten.

22,6 % gaben Schwierigkeiten an, eine Behandlung zu erhalten. Hauptgründe dafür waren das Gefühl, nicht krank genug zu sein, ein fehlender Ansprechpartner, nicht ernst genommen zu werden und langes Warten auf einen Termin. Die Autoren sehen im gut informierten und gut kommunizierenden Hausarzt die erste Anlaufadresse für Personen mit LC-assoziierten Symptomen. Dieser habe die Aufgabe, die grundlegenden diagnostischen Mittel, wie einfache kognitive und physikalische Tests, durchzuführen und bei Bedarf Fachärzte hinzuzuziehen oder eine multimodale Betreuung entsprechend der S1-LL zu veranlassen (Reuken et al. 4.5.2023).
Das Risiko für anhaltende Beschwerden nach COVID-19 ist höher für Ungeimpfte und für Personen, mit starken Beschwerden in der Akutphase von COVID-19. Dazu wurden in einer amerikanische Kohortenstudie die Daten von 1832 Teilnehmer:innen mit gesicherter COVID-19-Diagnose ausgewertet. 39,7 % der Teilnehmer:innen gaben an, dass Symptome 28 Tage oder mehr anhielten, bei der die Hälfte dieser Gruppe mehr als 90 Tage bei 9,8 % mindestens 6 Monate (Richard et al. 18.1.2023).
Eine frühe Studie zu anhaltenden Beschwerden nach COVID-19 ist eine Fallserie von 143 aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten. Gefragt wurde nach Symptomen, die in der akuten Krankheitsphase aufgetreten waren und nach 60 Tage weiter bestanden. 12,6 % der Befragten gaben keine Beschwerden an, 32 % 1 oder 2 Symptome und 55 % 3 oder mehr Symptome (Carfi et al. 9.7.2020). Die Autoren selbst wiesen auf die begrenzte Aussagekraft ihrer Studie hin – so wurde nicht erfragt, welche Beschwerden möglicherweise schon vor der Infektion bestanden, weiterhin wurde keine Kontrollgruppe von Patienten gebildet, die ohne SARS-CoV-19-Infektion aus dem Krankenhaus entlassen wurden.

Auf anhaltende Beschwerden wurden 453 stationär wegen COVID-19 behandelten Patienten 4 bis 12 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus in einer italienischen Studie untersucht. Der Anteil der Patienten mit anhaltenden Beschwerden betrug 76 %. Ein schwerer Verlauf war ein Risikofaktor für das Fortbestehen von Symptomen. Nach Erkrankung mit dem Wildtyp traten Abgeschlagenheit (Fatigue) sowie Riech- und Geschmacksstörungen häufiger und länger anhaltend auf als bei der Alphavariante. Mit der Alphavariante gingen dagegen eher Atembeschwerden, Muskelschmerzen, kognitive Störungen sowie Angst und Depression einher. Die Autoren selbst weisen auf die eingeschränkte Interpretierbarkeit ihrer Daten aufgrund fehlender Vergleichsgruppen hin (Spinicci et al. 27.10.2022).

Eine englische Studie auf Grundlage von elektronischen Patientenakten ergab, dass anhaltende unspezifische Symptome, wie Atembeschwerden, Mattigkeit, Kopfschmerz und Muskelschmerz, bei Patienten nach COVID-19 häufiger auftreten als bei Patienten nach Influenza (Taquet et al. 28.9.2021).

In einer italienischen Kohortenstudie von 2560 Mitarbeiter:innen aus dem Gesundheitswesen mit Daten von März 2020 und April 2022 entwickelten 739 (29 %) COVID-19, von ihnen 229 (31 %) Long COVID (definiert als mindestens 1 COVID-19-Symptom nach mehr als 4 Wochen). Hospitalisierte COVID-19-Betroffene waren aus der Studie ausgeschlossen. Die Prävalenz von Long COVID-Symptomen betrug bei Ungeimpften 41,8 %, bei Personen mit einer Impfdosis 30 %, mit 2 Impfdosen

17,4 % und mit 3 Impfdosen 16,0 %. Eine Impfdosis reduzierte die Wahrscheinlichkeit für Long COVID auf 25 %, 2 Impfdosen auf 16 % (Azzolini et al. 1.7.2022).

Kardiologische Langzeitfolgen

Die Arbeitsgruppe um Xie untersuchte die Häufigkeit kardiologischer Langzeitfolgen von COVID-19. Dazu wurden, wie Xie et al. (16.2.2022) die COVID-19-Kohorte und die beiden Kontrollkohorten verglichen. Nach 12 Monaten war in der COVID-19-Kohorte die Inzidenz für Schlaganfälle, koronare Herzkrankheit, Myokarditis und Perikarditis, Herzinsuffizienz sowie Thrombosen und Embolien höher als in den Vergleichskohorten. Die Risiken waren bereits bei ambulant behandelten Patienten feststellbar und stiegen bei Hospitalisierung und bei Behandlung auf der Intensivstation jeweils an (Xie et al. 7.2.2022).

Psychiatrische und neurologische Langzeitfolgen

Bei Personen, die COVID-19 durchgemacht haben, finden sich etwa 60 % mehr neu festgestellte psychiatrische Diagnosen im Vergleich zu Patienten ohne COVID-19. Zu den Diagnosen zählen Angststörungen, Depression und Substanzmittelabhängigkeit. Dies ist das Ergebnis einer Auswertung der Daten von 153.848 Personen nach COVID-19 und zwei Kontrollgruppen von jeweils mehr als 5 Mio. Personen ohne COVID-19 – eine Kontrollgruppe mit zeitgleichen Daten und eine historische Kontrollgruppe aus der Prä-Pandemiezeit. Grundlage sind die elektronischen Patientenakten der Veterans Health Administration, einer großen US-amerikanischen staatlichen Einrichtung der integrierten Gesundheitsversorgung. Die Aussagekraft der Studie könnte dadurch eingeschränkt sein, dass möglicherweise Patienten nach COVID-19 mit erhöhter Aufmerksamkeit für psychische Störungen untersucht wurden als Patienten ohne COVID-19 (Xie et al. 16.2.2022).

Das TriNetX-Netzwerk führt elektronische Patientenakten von etwa 89 Mio. Patienten zusammen. Mit den hier vorhandenen Daten wurde eine retrograde Kohortenstudie über den Zeitraum von Januar 2020 bis April 2022 durchgeführt. Dabei wurden 1.487.712 Patienten, die im Untersuchungszeitraum die Diagnose COVID-19 erhalten hatten, mit einer parallelen Gruppe von Patientnen mit nicht durch SARS-CoV-2 verursachten Atemwegsinfektionen hinsichtlich neurologischer und psychiatrischer Diagnosen verglichen. Zu den wesentlichen Ergebnissen zählt, dass die Inzidenz von Depressionen und Angststörungen in der COVID-19-Gruppe vorübergehend erhöht war, sich aber in 1 bis 2 Monaten normalisierte. Im Gegensatz dazu blieb die Inzidenz von kognitiven Defiziten („brain fog“), Demenz, psychotischen Störungen und Epilepsie auch am Ende des 2jähigen Untersuchungszeitraums noch erhöht. Die Ergebnisse sollten als vorläufig angesehen werden, weil die Art der Untersuchung (retrograde Kohortenstudie) keine präzisen Vergleiche erlaubt und andere Faktoren, wie z. B. Aufmerksamkeitsbias, möglicherweise zu vermehrter Diagnosestellung in der COVID-19-Gruppe geführt haben (Taquet et al. 17.8.2022).
Der Zusammenhang zwischen Long-COVID-Symptomatik und neurologischen Schäden wurde in einer prospektiven Kohortenstudie mit 171 Patient:innen der Post-COVID-Ambulanz der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Essen untersucht. Die Patient:innen erfüllten die

diagnostischen Kriterien der WHO (6.10.2021) für Long COVID. Zum umfassenden Programm zählten eine neurologische Untersuchung, Laboruntersuchungen, MRI, Lumbalpunktion sowie eine neuropsychologische, psychosomatische und Fatigue-bezogene Untersuchung. Bei 14,5 % lag ein pathologischer Befund vor, der auf eine schon vor COVID-19 bestehende Erkrankung zurückzuführen war. Bei 97,7 % der Patient:innen wurden keinerlei neurologische Schäden im Zusammenhang mit der COVID-19-Erkrankung festgestellt. Patienten mit vorbestehenden psychiatrischen Beschwerden, wie Angst, Depression, Stressgefühl und Reizbarkeit, hatten ein erhöhtes Risiko für Long COVID-Symptomatik. Auch besteht ein Zusammenhang zwischen kognitiven Störungen und der Schwere der Fatigue mit den Somatisierungswerten im PHQ15-Fragebogen (Wikipedia https://tinyurl.com/56x5kut7) (Fleischer et al. 26.8.2022). Dies sind deutliche Hinweise darauf, dass ein erheblicher Teil der Long COVID-Beschwerden psychosomatisch und psychiatrisch zu erklären sein dürfte.

3.8.3 COVID-19-Impfung und Long COVID

Schützt die COVID-19-Impfung vor Long COVID?

Schützt die COVID-19-Impfung vor Long COVID?

Die COVID-19- Impfung vor einer Infektion senkt höchstwahrscheinlich das Risiko für Long COVID. Die Evidenz für den Effekt der Impfung nach SARS-CoV-2-Infektion weist auch in die Richtung einer Wirksamkeit, ist aber noch unsicher.

Die Metaanalyse von 4 Studien mit 249.788 Patient:innen zur Inzidenz von Long COVID ergab eine Senkung um 40 % bei Personen, die 2 Dosen eines COVID-19-Impfstoffs erhalten hatten (Tsampasian et al. 23.3.2023).

Eine systematische Übersichtsarbeit aus 17 Studien, davon 6 Preprints, befasst sich mit der Evidenz zur Senkung des Long COVID-Risikos bei Impfung vor bzw. nach einer SARS-CoV-2-Infektion. 6 Studien zur Impfung vor der Infektion mit 12.256.654 Personen ergeben Hinweise für die Senkung des Long COVID-Risikos. 11 Studien mit 36.736 Personen zur Frage der Besserung bestehender Long COVID-Symptome durch eine Impfung ergeben widersprüchliche Ergebnisse (Notarte et al. 27.8.2022).

Hinweise auf eine Minderung des Long COVID-Risikos durch eine COVID-19-Impfung gibt eine systematische Übersichtsarbeit von 16 Beobachtungsstudien mit insgesamt 614.392 Personen. 10 der 12 Studien zur Impfung vor COVID-19-Infektion zeigten eine deutliche Minderung der Long COVID-Inzidenz, wobei der Effekt mit der Anzahl der Impfdosen stieg. 5 Studien zur Impfung nach COVID-19 zeigten ebenfalls eine Senkung der Long COVID-Inzidenz, wegen des Fehlens der Adjustierung von Störfaktoren (S. 323) sei aber die Beweiskraft niedrig. Die Recherche ergab keine RCTs zur Fragestellung (Byambasuren et al. 2023).

Auch die STIKO weist auf die eingeschränkte Aussagekraft der bisher vorliegenden Studien zur Wirksamkeit der COVID-19-Impfung zur Prävention bzw. Besserung von Long COVID hin (STIKO

18.8.2022, S. 29 f.), entsprechend auch das RKI (RKI, FAQ, Stand 28.3.2023 https://tinyurl.com/5dpwu887)

Der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer kommt in seiner Auswertung von Studien zu dem Ergebnis, dass die Impfung das Risiko von Long COVID deutlich zu mindern scheint (BÄK 14.10.2022).

3.8.4 Pathophysiologische Mechanismen von Long COVID

Bezüglich der biologischen Grundlagen für Long COVID gibt es zahlreiche, nicht streng voneinander abgrenzbare Hypothesen. Diskutiert werden u. a. folgende Mechanismen (Davis et al. 13.1.2023, Mehandru und Merad 1.2.2022):

- Immunologische Fehlreaktion infolge Verbleibens von Viren z. B. in Magen-Darm-Trakt, zentralem Nervensystem und anderen Organsystemen mit ACE-Rezeptoren (s. S. 18)
- systemische Entzündungsreaktionen
- Autoimmunität
- Verletzungen und Fehlfunktionen von Nervenfasern
- Verlust von Lungenfunktion durch Fibrosierung von Lungengewebe nach schwerem Verlauf (Dinnon et al. 7.7.2022)
- Verletzung des Endothels (Innenhaut der Blutgefäße)
- Gerinnungsstörungen mit Thrombosen und Embolien.

Autoimmunreaktionen

Hinweise auf die Beteiligung von Virusinfektionen an der Entstehung von Autoimmunkrankheiten haben sich zuletzt verdichtet (Levine et al. 19.1.2023). Der Zusammenhang einer Infektion mit dem Ebstein-Barr-Virus und dem Neuauftreten einer Multiple Sklerose wurde in einer großen Kohortenstudie mit mehr als 10 Mio. jungen Erwachsenen mit einer Beobachtungszeit von 20 Jahren eindrucksvoll bestätigt (Bjornevik et al. 2022).

Eine deutsche Studie ergab eine Erhöhung des Risikos für das Neuauftreten relativ häufiger Autoimmunerkrankung (Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis) um etwa 40 %. Für seltene Autoimmunkrankheiten, die mit einer Entzündung von Blutgefäßen (Vaskulitis der kleineren Gefäße, z. B. Morbus Behcet, Arteriitis temporalis) einhergehen, war das Risiko bis zu 2,5fach erhöht. Für die Studie wurden Daten von 38,9 Mio. gesetzlich Krankenversicherten ausgewertet. In einer Kohortenstudie wurden 641.407 Personen mit gesicherter COVID-19-Erkrankung mit 1.560.357 nicht-infizierten und in wesentlichen Merkmalen gleichartigen Personen gematched und hinsichtlich 64 Autoimmun-Outcomes verglichen (Tesch et al. Preprint 26.1.2023).

Eine ähnlich angelegte retrospektive Kohortenstudie mit 888.463 COVID-19-Infizierten und 2.926.016 nicht-infizierten gematchten Kontrollpersonen ergab nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ebenfalls eine erhöhte Inzidenz einer Reihe von Autoimmunkrankheiten für Infizierte im Vergleich zu Nicht-Infizierten. Das Risiko war z. B. für Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew und Lupus erythematodes um etwa den Faktor 3 erhöht (Chang et al. 9.1.2023).

Entzündungshypothese

In einer Online-Befragung mit zusätzlicher Blutuntersuchung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Long COVID-Symptomen und erhöhten Werten für eine Gruppe von Zytokinen (IL-1b, IL-6, and TNF), einer Gruppe von Proteinen, die u. a. in der Verbindung von humoraler und zellulärer Immunität eine Rolle spielen; ein Zusammenhang zwischen den Symptomen und Autoantikörpern fand sich in dieser als vorläufig zu betrachtenden Auswertung nicht (Schultheiß et al., 21.6.2022).

In einer vergleichenden Untersuchung des Immunprofils von 106 Long COVID-Patienten und 106 Kontrollpersonen zeigten sich in der Long COVID-Gruppe u. a. eine Erniedrigung des Hormons Kortisol sowie eine Erhöhung von Antikörpern gegen das Eppstein-Barr-Virus, beides Veränderungen, die sich auf das Befinden auswirken können. Die Ergebnisse dieser Studie geben in erster Linie Hinweise auf die Richtung weiterer Forschung (Klein, Preprint 10.8.2022).

In einer amerikanischen Studie wurden 346 Patienten nach COVID-19 nach der Erkrankung hinsichtlich Herzbeschwerden befragt und untersucht. Bei der ersten Untersuchung 4 Monate nach COVID-19 gaben 73 % Beschwerden wie Luftnot bei Belastung, Herzklopfen, Schmerzen im Brustkorb und Synkope (Ohnmacht) an. Bei der zweiten Untersuchung etwa 7 Monate nach COVID-19 gaben noch 53 % Herzbeschwerden an. Bei beiden Untersuchung wiesen die Laborwerte und die MRI-Untersuchung bei den symptomatischen Patient:innen auf eine entzündliche Beteiligung des Herzmuskels und des Herzbeutels hin. Bei der 2. Untersuchung zeigten die Befunde einen Trend zur Besserung, waren jedoch bei den Patient:innen mit anhaltenden Beschwerden höher als bei den Patient:innen, die asymptomatisch geworden waren (Puntmann et al. 5.9.2022).

Hinweise für Schädigung oder anhaltende Entzündung von Zellen des zentralen Nervensystems (Gliosis) fanden sich in einer Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit einer nach COVID-19 neu aufgetretenen schweren Depression (major depression). Der Vergleich von 20 erkrankten Patienten mit 20 gesunden Probanden in einer Fall-Kontroll-Studie ergab höhere Werte für einen entsprechenden Marker (translocator protein distribution volume) insbesondere in 2 Hirnregionen (ventrales Striatum und dorsales Putamen), die zur Erklärung der Symptome beitragen könnten (Braga et al. 31.5.2023).

3.8.5 Long COVID bei Kindern

Auf den Punkt gebracht: Long COVID bei Kindern

Zur Frage ob, und wenn ja in welcher Häufigkeit und mit welchen Beschwerden, Long COVID bei Kindern auftritt, gibt es eine Zahl von Studien. Das vorläufige Fazit lautet, dass entsprechende Beschwerden auch bei Kindern festgestellt wurden, seltener als bei Erwachsenen und sich das Beschwerdemuster von dem Erwachsener unterscheidet.

Subjektive Beschwerden

In einer deutschen Studie aus dem ersten Pandemiejahr wurden die ambulanten und stationären Abrechnungsdaten von 42 % der gesetzlich krankenversicherten Personen in Deutschland ausgewertet (Roessler et al. 2022). Bei den 11.950 Kindern und Jugendlichen sowie 145.184

Erwachsenen mit COVID-19-Diagnose (durch PCR-Test gesichert) wurden mindestens 3 Monate nach Diagnosestellung mehr körperliche und mentale Probleme erfasst als in der Vergleichsgruppe PCR-negativer Personen. Insgesamt 96 Diagnosen bzw. Symptome wurden in 3 Kategorien (körperliche Gesundheit, mentale Gesundheit, körperlich-mentale Überschneidungsbereiche) und 13 Gruppen unterteilt. Die Inzidenz von Beschwerden war bei Kindern und Jugendlichen in der COVID-19-Gruppe um etwa 30 % erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei Erwachsenen um 33 %. Bei Kindern traten Unwohlsein/Müdigkeit/Erschöpfung am häufigsten auf, bei Erwachsenen Geruchs- und Geschmacksstörungen. Bei schwererem Verlauf war auch die Inzidenz der Beschwerden erhöht – 1,0 % der bis 18-Jährigen wurden im Krankenhaus und 0,4 % auf einer Intensivstation behandelt, bei den Erwachsenen 5,8 % bzw. 2,1 %. Die Ergebnisse sind bezüglich der Ursächlichkeit, wie bei allen Beobachtungsstudien, mit Vorsicht zu interpretieren; für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Jetztzeit ist zu bedenken, dass im Jahr 2020 der Wildtyp vorherrschte, es noch keine Impfung gab und die Bevölkerungsimmunität niedrig war.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse auf Grundlage von 21 Studien mit 80.071 Kindern ergab eine Prävalenz von Long COVID von 25 % mit Stimmungssymptomen, Müdigkeit und Schlafstörungen als häufigste Symptome. Im Vergleich zu Kontrollen war für Kinder das Risiko nach COVID-19 für anhaltende Atembeschwerden, Geruchs- und Geschmackstörungen sowie für Fieber erhöht (Lopez-Leon 23.6.2022).

In einer internationalen Kohortenstudie in einem Beobachtungszeitraum von März 2020 bis Januar 2021 wurden 1884 SARS-CoV-2-positive Kinder bezüglich Beschwerden nach COVID-19 mit 1701 SARS-CoV-2-negativen Kindern verglichen. Beschwerden nach COVID-19 (Post-COVID-19 conditions, PCCs) wurden als anhaltende, neue oder wiederkehrende Symptome oder Gesundheitsprobleme 90 Tage nach SARS-CoV-2-Infektion definiert. PCCs gaben 5,8 % aller SARS-CoV-2-positiven Kinder an, darunter 9,8 % der hospitalisierten und 4,6 % der ambulant behandelten Kinder. Auch die Vergleichsgruppe der SARS-CoV-2-negativen Kinder gab PCC-artige Beschwerden an, jedoch etwa seltener als SARS-CoV-2-positive Kinder (Funk et al. 22.7.2022).

Auch in der bereits erwähnten Studie von Molteni et al. (3.8.2021, S. 54) lagen bei nur 25 (1,8 %) von 1379 Kindern nach 56 Tagen noch Beschwerden vor. Hier zeigte sich, dass auch bei einem kleinen Anteil von Kindern mit Nicht-COVID-19-Erkältungsinfekten Symptome länger anhalten können.

Medizinische Befunde

Kinder und Jugendliche mit und ohne COVID-19-Diagnose wurden auf Grundlage einer großen Datenbank bezüglich 9 Symptomen und 15 Krankheitsereignissen verglichen, die mit COVID-19 in Verbindung gebracht werden. 781.419 Kinder und Jugendliche hatten eine COVID-19-Diagnose erhalten, die nach Alter und weiteren Merkmalen gematchte Vergleichsgruppe umfasste 2.344.257 Personen. Ereignisse wie Lungenembolie, Herzmuskelentzündung und Kardiomyopathie, venöse Thrombosen, akutes Nierenversagen und Typ 1 Diabetes waren selten, traten jedoch häufiger in der COVID-19-Gruppe auf. Das Risiko für Lungenembolie und Herzkomplikationen und Thrombosen war etwa verdoppelt, für Nierenversagen um ein Drittel und für Diabetes mellitus Typ 1 um ein knappes

Viertel erhöht. Bei den Symptomen waren Geruchs- und Geschmackstörungen häufiger, bei anderen Symptomen wie Müdigkeit, Muskelschmerz, Schwindel und Schlafstörungen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede (Kompaniyets et al. 5.8.2022). Die Stärke dieser Studie besteht darin, dass sie objektivierbare Krankheitsereignisse untersuchte und nicht nur subjektive, von den Patienten geschilderte bzw. abgefragte Beschwerden.

In einer Schweizer Studie wurden 109 Kinder mit SARS-CoV-2-Antikörpern mit 1246 negativ getesteten Kindern verglichen. Dazu war im Oktober und November 2020 der SARS-CoV-2-Antikörperstatus bei Schüler*innen in 55 zufällig ausgewählten Schulen im Kanton Zürich bestimmt worden. 12 Wochen nach dem Test gaben 4 der 109 seropositiven Kinder (4 %) ein oder mehrere anhaltende Symptome an, hingegen 28 der 1246 seronegativen Kinder (2 %) (Radtke et al. 15.7.2021).

Eine deutsche Studie fand bei 54 Kindern nach COVID-19, von denen 25 die Diagnose Long COVID erhalten hatten, in einer MRT-Untersuchung keine Veränderungen der Lungenstruktur. Jedoch zeigte sich in der COVID-19-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe von 6 Kindern, die kein COVID-19 durchgemacht hatten, eine Minderung von Belüftung und Durchblutung des Lungengewebes, die bei den Kindern mit und ohne Long COVID ähnlich ausgeprägt war (Heiss et al. 20.9.2022).

3.8.6 Diagnostik und Therapie

Die Unbestimmtheit des Krankheitsbildes spiegelt sich darin wider, dass die Diagnose durch Laboruntersuchungen und weitergehende diagnostische Maßnahmen meist nicht gestellt werden kann. Vielmehr handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, die auf dem Beschwerdebild und dem Ausschluss anderer infrage kommender Krankheiten beruht, die das Beschwerdebild erklären könnten.

Erforderlich ist eine ausführliche Anamnese mit Screeningfragen zu Depression, Schlafstörungen und Angststörung, eine umfassende körperliche Untersuchung, Labordiagnostik und ggf. die Einbeziehung von Fachärzt:innen zur Objektivierung der Funktionseinschränkung auf körperlicher, kognitiver und/oder psychischer Ebene (AWMF 17.8.22, S. 22). Apparative Untersuchungen, wie Lungenfunktionsuntersuchung, CT und Echokardiographie ergeben nur selten Ergebnisse mit therapeutischen Konsequenzen, so zumindest lauten die Ergebnisse einer Studie mit 595 Patienten einer Post-COVID-Ambulanz, von denen die meisten über anhaltende Luftnot klagten (Reuken et al. 1.6.2022).

Eine Vielzahl von Medikamenten zur Behandlung von Long COVID wird derzeit in Studien geprüft, bisher wurde jedoch keine wirksame Substanz gefunden. Von Verfahren wie Immunadsorption, Lipidapherese und hyperbare Sauerstofftherapie liegen positive Fallberichte vor, jedoch ohne Bestätigung in randomisierten kontrollierten Studien (AWMF 17.8.2022, S. 14). Zur Untersuchung der Frage, ob die Senkung von erhöhten Auto-Antikörpern gegen bestimmte Neurotransmitterrezeptoren eine Besserung einer vorliegenden Fatigue bei Long-/Post-COVID-Syndrom bewirkt, wurde eine Fallserie mit 10 Patienten durchgeführt; diese erhielten innerhalb von 10 Tagen

5 Immunadsorptionsbehandlungen; dadurch wurden die Autoantikörperspiegel vorübergehend deutlich gesenkt, eine nennenswerte Besserung des Beschwerdebildes trat jedoch nicht ein; die Forscher zogen daraus die Konsequenz, keine randomisierte kontrollierte Studie durchzuführen (Ruhe et al. 29.3.2023).

Spezifische Therapien für Long COVID gibt es bisher nicht. Ergibt die Diagnostik keine erklärenden körperliche Befunde, ist eine psychosoziale Begleitung und bei Vorliegen von Hinweisen auf psychische Störungen wie Depression, Angststörung, Posttraumatische Belastungsstörung, Zwangsstörung, Somatisierungsstörung und Anpassungsstörung eine entsprechende Abklärung durchzuführen (AWMF 17.8.2022). Bei Fehlen einer kausalen Therapie empfiehlt die AWMF in ihrer S1-Leitlinie eine an die individuelle Belastbarkeit angepasste, kontrollierte körperliche und kognitive Aktivität unter Vermeidung einer Überbeanspruchung mit dem Ziel der Symptomlinderung und der Vermeidung einer Chronifizierung (AWMF 18.8.2022, S. 23 f.).

Long COVID und somatoforme Störungen

Die „neue Krankheit Long COVID“ zeigt Ähnlichkeiten und Überschneidungen mit der in der Medizin seit langem etablierten Diagnose einer somatoformen Störung (ICD-10 F45). Darunter werden wiederholt auftretende körperliche Beschwerden verstanden, für die keine hinreichenden organpathologischen Erklärungen gefunden werden; die Beschwerden mindern die Lebensqualität und gehen mit Einschränkungen sozialer, beruflicher oder anderer wichtiger Funktionsbereiche einher. Die Empfehlungen für das Management von Patienten mit somatoformer Störung, wie Abbau von Ängsten, Aktivierung und Vermeidung unnötiger diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, dürfte auch für die meisten Long COVID-Betroffenen hilfreich sein.

Vertiefung: AWMF. S3-Leitlinie Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden. 2018 https://tinyurl.com/2s3uyabt

3.8.7 Vorläufiges Fazit zu Long COVID

Long COVID ist eine neue, auf bemerkenswerte Weise – durch Druck von Betroffenen – entstandene Diagnose auf dem unsicheren Terrain weit verbreiteter unspezifischer subjektiver Beschwerden. Zumeist finden sich keine erklärenden organischen oder laborchemischen Veränderungen. Das höhere Maß an Beschwerden bei Patienten nach COVID-19 im Vergleich zum „Grundrauschen“ in Vergleichsgruppen ohne COVID-19 dürfte zumindest teilweise der erhöhten Symptomaufmerksamkeit nach der Erkrankung geschuldet sein. Dafür spricht das erhöhte Ausmaß an Beschwerden bei Personen, die fälschlich glaubten, COVID-19 gehabt zu haben. Wichtig ist es, dass Ärzt:innen den Betroffenen vermitteln, dass sie deren Leiden ernst nehmen. Nach der primärärztlichen Diagnostik ist überflüssige apparative Diagnostik zu vermeiden. Patienten ohne Hinweis auf gefährliche Verläufe sind angemessen psychosomatisch und psychosozial zu begleiten.

Einige Studien zu Long COVID erfassen objektivierbare Krankheitsereignisse, die bereits als Komplikationen von akutem COVID-19 bekannt sind, wie Lungenembolie und Herzmuskelentzündung.

Diese Ereignisse sind natürlich medizinisch anders zu bewerten und zu managen als die subjektiven Beschwerden.

Das Wissen um Long COVID ist unvollständig. Daher hält der ExpertInnenrat der Bundesregierung weitere Studien zur Identifikation von Krankheitsmechanismen für erforderlich, um Diagnostik und Therapie von Long COVID zu verbessern (ExpertInnenrat 15.5.2022).

4 Nicht-pharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz

Nicht-pharmakologische Interventionen (NPIs) im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie sind präventive Interventionen mit dem Ziel, die Zahl der Infektionen, der Erkrankungen und der Todesfälle in einer Bevölkerung zu begrenzen.

Zu den NPIs zählen

- Testen, Nachverfolgen und Isolieren
- Abstandsregeln
- Kontaktbeschränkungen durch Schließung von Kitas, Schulen, Hochschulen, Hotels, Restaurants, Kultureinrichtungen und Geschäften mit nicht notwendigem Bedarf sowie Beschränkung der Anzahl von Haushalten und Personen bei privaten Treffen
- Tragen von Mund-Nase-Schutz
- Ausgangssperren
- Reisebeschränkungen

Zumeist wird eine Kombination von NPIs entsprechend der aktuellen Entwicklung behördlich angeordnet oder empfohlen. Die Handhabe für behördliches Handeln gibt hier das Infektionsschutzgesetz (§ 28a, s. S. 296).

Die Wirksamkeit von NPIs ist mittlerweile in zahlreichen Studien untersucht. Dadurch hat sich die zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie noch recht schmale Evidenzlage deutlich verbessert. Allerdings bleibt die Schwierigkeit der Bewertung einzelner NPIs bestehen, weil sie zumeist nicht einzeln eingesetzt werden.

4.1 Aerosolübertragung und Infektionsgeschehen

Abstandsregeln, Kontaktbeschränkungen und Mund-Nase-Schutz zielen darauf, die Abgabe, Verbreitung und Aufnahme von SARS-CoV-2 zu reduzieren. Diese NPIs gründen auf dem Wissen, wie SARS-CoV-2 über Aerosole verbreitet wird.

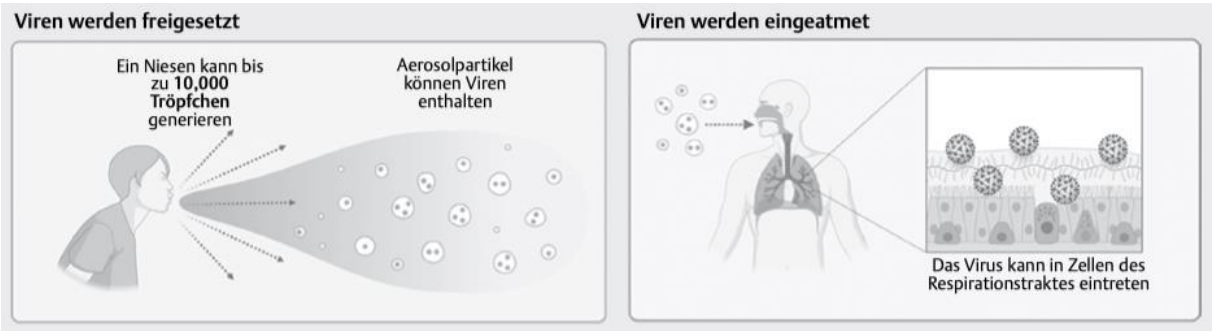


Abbildung 4–1: Übertragung von virushaltigen Aerosolpartikeln. Quelle: Held et al. 15.7.2022

Aerosole sind feste oder flüssige Schwebeteilchen (Aerosolpartikel, Abbildung 4–1), die von Luft umgeben werden. Das SARS-CoV-2 befindet sich in den flüssigen Partikeln der Atemluft von Virusträgern. Über Atmung, Niesen, Husten, Sprechen, Singen und Schreien wird virushaltiges Aerosol an die Außenluft abgegeben. Einmaliges Niesen kann bis zu 10.000 Tröpfchen hervorbringen. Aufgrund ihrer geringen Größe von etwa 0,1 Mikrometer verbleiben Aerosole eine gewisse Zeit in der Luft und können von Anderen über die Einatmung in die Luftwege aufgenommen werden. Die Dauer des Verbleibs des Virus in der Luft und somit das Übertragungsrisiko ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Beim Übertragungsrisiko spielt insbesondere die Viruskonzentration in der Einatemluft eine Rolle. In nicht gelüfteten Innenräumen verteilen sich die Aerosole gleichmäßig und sinken je nach Durchmesser und Dichte der Schwerkraft folgend ab. Luftströmungen in unbelüfteten Innenräumen verzögern das Absinken und bewirken, dass Aerosol über Stunden in der Raumluft verbleibt. In Außenbereichen werden Aerosole durch die stets vorhandene Luftströmung abtransportiert und ihre Konzentration verdünnt (Held et al. 15.7.2022). Inwieweit dies auch für Großereignisse in überdachten Sportstadien gilt (Abbildung 4–2), ist nicht gut erforscht.

Zur Frage der Viruskonzentration im Aerosol von Innenräumen und dem Infektionsrisiko untersuchten Kriegel et al. (2021) retrospektiv 25 COVID-19-Ausbrüche im Jahr 2020 mit Infektionsraten von 4 % bis 100 %. Dafür untersuchten sie Ausbrüche bei Chorproben, Treffen mit hoher bzw. geringer körperlicher Aktivität, in öffentlichen Verkehrsmitteln und kleinere, weniger gut dokumentierte Ausbrüche. Die Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass eine hohe Viruskonzentration im Aerosol für die Übertragung erforderlich ist. Der sog. personenbezogene Luftvolumenstrom pro Aufenthaltsstunde sei ein geeigneter Indikator für die Bewertung der präventiven Wirkung von Lüftungsmaßnahmen. Ein CO2-Grenzwert ist für präventive Zwecke definierbar. Das Tragen von Masken und eine verstärkte Belüftung können einen Ausbruch bei hohen Viruslasten nicht verhindern, aber mildern. Infektiöse Personen sollten durch vorherige Antigentests identifiziert und von den jeweiligen Innenräumen ferngehalten werden (Kriegel et al. 2021).

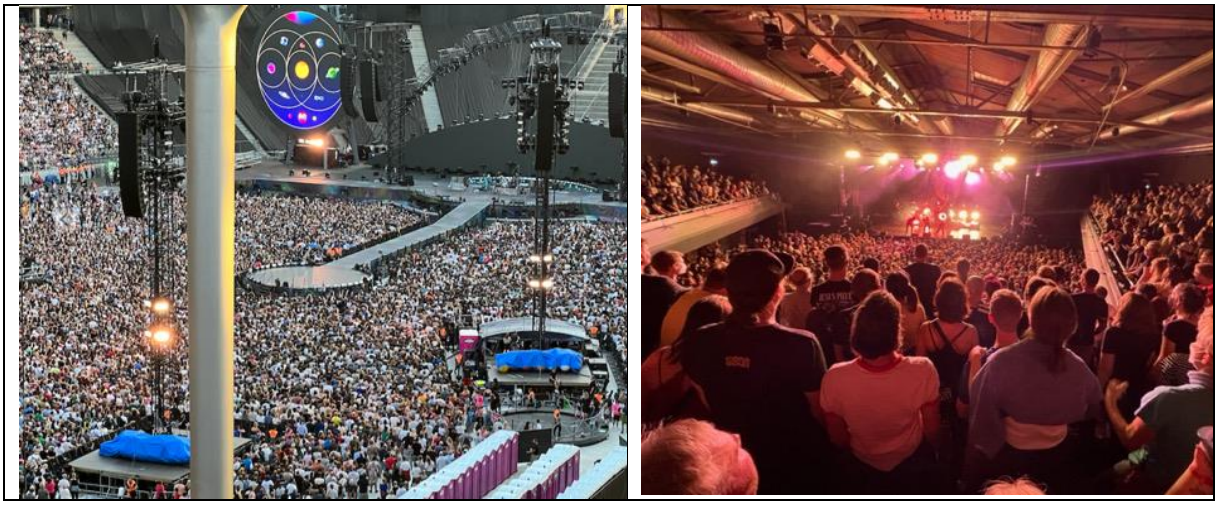


Abbildung 4–2: links: Coldplay im ausverkauften Olympiastadion Berlin, Blick von der Osttribüne, 12.7.2022. Halbüberdacht, nach oben viel Luft.
rechts: Antilopengang in der Columbiahalle, Berlin, 6.8.2022: geschlossener Raum, wenig Luft nach oben: maximales Virus-Spreading. Eigene Fotos.

… es könnte COVID-19 sein.

Ein steiler Anstieg von SARS-CoV-2-Fällen war in München im zeitlichen Zusammenhang mit dem Oktoberfest 2022 zu verzeichnen. Der Anstieg betraf auch die Anzahl der durch COVID-19-Patient:innen belegten Krankenhausbetten und der Intensivbetten (SZ 7.10.2022 https://tinyurl.com/5h3yydtm).

4.2 Testen, Nachverfolgen und Isolieren

Testen, Nachverfolgen und Isolieren („Testing – Tracing – Isolating“, TTI) sind Kernbestandteil jeder Pandemie-Strategie. Zuständig ist der Öffentliche Gesundheitsdienst, der fachlich, personell und kommunikationstechnisch ausreichend ausgestattet und zu schneller Reaktion in der Lage sein sollte.

Testen

Tests dienen dazu, Infektionsfälle zu identifizieren. Im Falle einer Epidemie bzw. Pandemie ist festzulegen, wer getestet werden soll. In der Nationalen Teststrategie SARS-CoV-2 sind Kriterien für die Allgemeinbevölkerung, für Personen in Einrichtungen (z. B. Krankenhäuser, Altenheime) und für Einreisende aus Risikogebieten festgelegt. Bei der einer Teststrategie sind u. a. das Schutzziel, die erwartete Inzidenz, Laborkapazitäten, die Testgüte (s. S. 33) der jeweiligen Tests zu berücksichtigen und die Kostenträgerschaft zu bestimmen. Der aktuelle Stand der Nationalen Teststrategie (s. S. 42) ist in der jeweils aktuellen Coronavirus-Testverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit dargelegt (Website BMG https://tinyurl.com/y3dke25s).

Kontaktpersonennachverfolgung (contact tracing)

Kontaktperson ist eine Person im Umfeld eines Infizierten bzw. Erkrankten, bei der die Möglichkeit einer Ansteckung besteht. Der Infizierte bzw. Erkrankte wird als Index-Fall bezeichnet. Eine Person mit unmittelbarem Kontakt zum Index-Fall wird als Kontaktperson I. Grades bezeichnet. Personen mit unmittelbarem Kontakt zu einer Kontaktperson I. Grades werden als Kontaktpersonen II. Grades bezeichnet (RKI 2015, S. 82). Die Nachverfolgung bis hin zu Kontaktpersonen III. Grades – in Verbindung mit konsequenter Isolation und gezielten Lockdowns – dürfte wesentlich zur anfänglich erfolgreichen Unterdrückung der Pandemie (bis etwa Juni 2021) in Vietnam (s. S. 314) beigetragen haben (Abbildung 4–3).

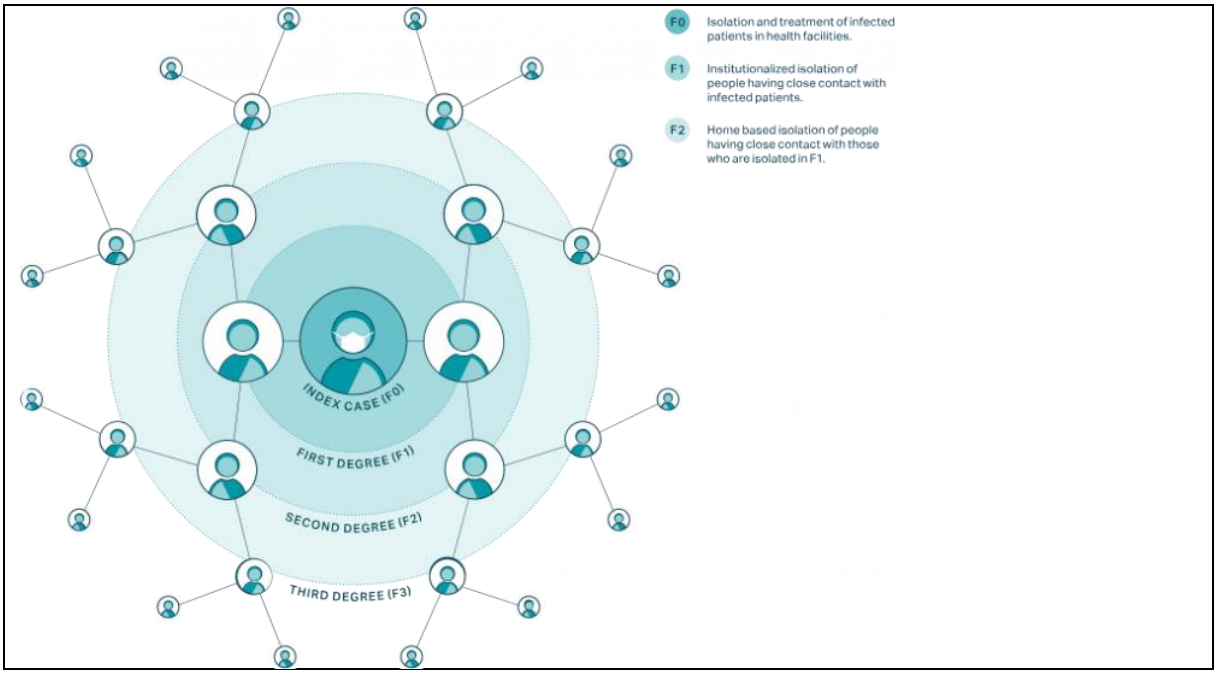


Abbildung 4–3: Kontaktpersonennachverfolgung bis zu Kontaktpersonen III. Grades in Vietnam. Quelle: Pollack et al. 30.6.2020. Copyright CC BY 4.0.

Je nach Enge, Dauer und näheren Umständen des Kontaktes unterscheidet das RKI nach höherem (Kategorie 1) und geringerem Infektionsrisiko (Kategorie II).

Die Rückwärtsermittlung sucht die mögliche Infektionsquelle eines bestätigten Falles. Die Vorwärtsermittlung sucht nach möglichen Übertragungen durch den bestätigten Fall. Besonders lohnend ist die Ermittlung von Ausbruchsherden bzw. Clustern.

Kontaktpersonennachverfolgung haben unter der Bezeichnung Umgebungsuntersuchungen eine lange und erfolgreiche Tradition z. B. im Bereich der Tuberkulose, aber auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten. Zur Unterstützung der personell unterbesetzten Gesundheitsämter bei dieser Aufgabe hat das RKI im Frühjahr 2020 500 Studierende der Medizin oder anderer Gesundheitsberufe zu sog. Containment Scouts ausgebildet (https://tinyurl.com/y2vtfz89).

Vertiefung

– RKI. Kontaktpersonen-Nachverfolgung bei Infektionen durch SARS-CoV-2, Stand: 2.5.2022 https://tinyurl.com/5kkstdz2).

Absonderung

Testen und Kontaktpersonennachverfolgung tragen zur Minderung von Übertragungen bei, wenn Personen, die Überträger sein könnten, Kontakte durch Absonderung vermindern. Zu unterscheiden sind Isolierung und Quarantäne (Website Zusammen gegen Corona https://tinyurl.com/587v78a6).

Für Isolierung und Quarantäne beschließt der Bund Empfehlungen, die von den Ländern in eigener Verantwortung und auch in veränderter Form umgesetzt werden können. Aktuell gelten die

Empfehlungen des Bundes zu Isolierung und Quarantäne bei SARS-CoV-2-Infektion und -Exposition vom 2.5.2022 (Website RKI https://tinyurl.com/5kkstdz2).

Isolierung

ist eine behördliche, durch das Gesundheitsamt angeordnet Maßnahme für „nachweislich positiv getestete Personen“ (Erkrankte und asymptomatische Personen). Als Nachweis gilt ein positiver PCR-Test. Die Isolation wird nach festgelegter Dauer und festgelegten Kriterien beendet.

Seit dem 2.5.2022 empfiehlt der Bund eine Isolation von 5 Tagen mit der „dringenden Empfehlung“ zur wiederholten (Selbst-) Testung mit einem Antigen-Schnelltest nach Tag 5 und „Selbstisolation“ bis zur Testnegativität. Für Beschäftigte im Gesundheitsbereich empfiehlt der Bund eine fünftägige Isolation und Freitestung mit einem PCR-Test frühestens nach 48-stündiger Symptomfreiheit.

Bis zum 2.5.2022 lautete die Empfehlung einer Isolation von 10 Tagen ab dem Tag des Auftretens von Symptomen bzw. ab dem Tag des positiven Tests. Eine Verkürzung auf 7 Tage war unter bestimmten Voraussetzungen möglich.

Die Sinnhaftigkeit der Antigen-Schnelltestung bis zu einem negativen Ergebnis belegt eine amerikanische Studie. In einer Gruppe von 248 Sportstudent:innen waren 7 Tage nach der Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion noch 27 % im Antigenschnelltest positiv. Personen mit symptomatischer Infektion waren zu einem höheren Anteil noch positiv als Personen mit asymptomatischem Verlauf (Tsao et al. 18.10.2022). Eine fünftägige Isolation ohne Freitestung erscheint daher nicht ausreichend.

Quarantäne

ist eine zeitlich befristete Absonderung von Personen, bei denen der Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion besteht oder von Personen, die als symptomlose Kontaktpersonen von Infizierten das Virus möglicherweise verbreiten können. Quarantäne kann behördlich angeordnet werden oder freiwillig erfolgen. Seit dem 2.5.2022 gilt von Seiten des Bundes für Kontaktpersonen die „dringende Empfehlung“, Kontakte für einen Zeitraum von 5 Tagen zu reduzieren; darüber hinaus wird ein tägliche Antigen-Schnelltest empfohlen. Für Beschäftigte im Gesundheitsbereich gilt ebenfalls die „dringende Empfehlung“ zur Kontaktreduktion und zusätzlich ein täglicher Antigen-Schnelltest vor Dienstantritt bis Tag 5.

Bis dahin galt zuletzt eine zehntägige Quarantänedauer ab dem 1. Tag nach dem letzten Kontakt mit einer infizierten Person, die unter bestimmten Voraussetzungen auf 7 Tage verkürzt werden konnte.

4.3 Wirksamkeit von nicht-pharmakologischen Interventionen

Die Evidenz zur Wirksamkeit von NPIs bei Pandemien bzw. Epidemien war zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie eher schmal. Die vorhandene Evidenz stützte sich naturgemäß auf Pandemien und Epidemien mit anderen Erregern (s. S. 315). Die Studienlage hat sich seitdem deutlich verbessert,

viele Fragen lassen sich heute mit einem höheren Grad an Sicherheit beantworten, auch wenn zahlreiche Möglichkeiten für Studien zu NPIs nicht genutzt wurden.

Studien zu Nutzen und Schäden von NPIs stellen aus einer Reihe von Gründen methodisch eine Herausforderung dar. So werden beispielsweise NPIs zumeist in Bündeln und nicht einzeln angewandt, was die Beurteilung des Effekts einzelner Interventionen erschwert. Auch unterscheiden sich die Effekte von NPIs in Abhängigkeit vom aktuellen Infektionsgeschehen, den Eigenschaften der jeweils vorherrschenden Virusvariante, der aktuellen Inzidenz und der aktuelle Ausbreitungsdynamik. Die Wirksamkeit einer NPI kann von zahlreichen Kontextfaktoren beeinflusst werden, beim Mund-Nase-Schutz z. B. von der Umgebung – Krankenhaus, Altenheim, Kita, Schule, Einzelhandelsgeschäft, Konzerthalle, Fußballstadion, öffentlicher Personenverkehr –, von der Personengruppe – alte/junge, gesunde/kranke, geimpfte/ungeimpfte Personen –, und vom Grad der Ansteckungsfähigkeit des Erregers.

Sich wandelnde Kontextfaktoren im Hinblick auf das Maskentragen, zu denen insbesondere Infektionssterblichkeit, Behandlungsmöglichkeiten, Immunitätslage und Testmöglichkeiten zählen, zeigt Abbildung 4–4.

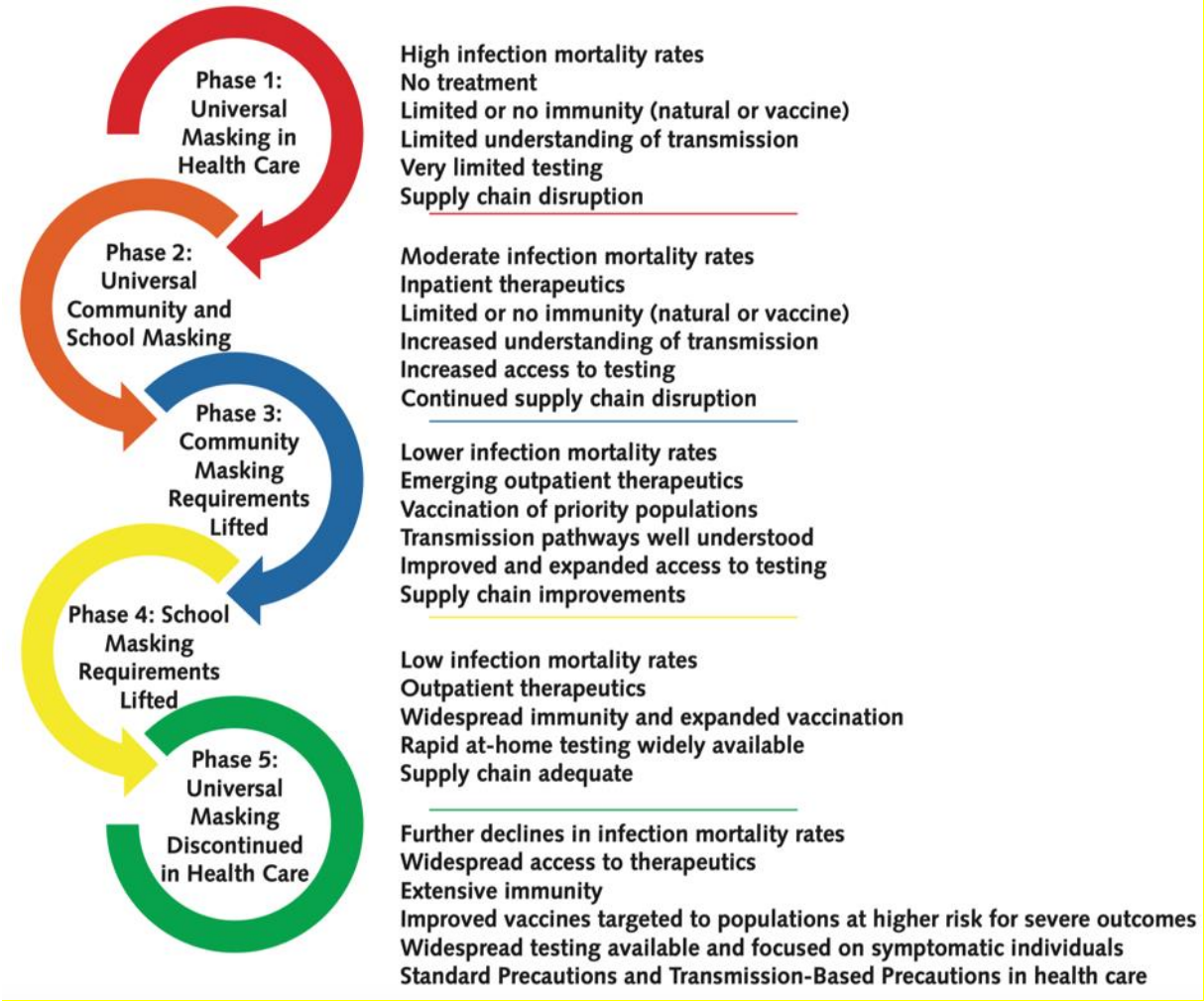


Abbildung 4–4: Wichtige Meilensteine und Kontextfaktoren während der Pandemie- und der endemischen Phase (Shenoy et al. 18.4.2023)

Die Wirksamkeit von NPIs kann zwar mit RCTs untersucht werden. Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie bis November 2021 wurden über 4000 Studien zu NPIs weltweit in Studienregistern registriert, nur 41 davon sind RCTs, von denen bis November 2021 nur 9 veröffentlicht waren. Zu den Hürden für eine RCT zählen u. a. eine hohe Zahl von Teilnehmer:innen, die bei niedrigen Ereignisraten erforderlich sind, die Kosten und eine geringere Dringlichkeit, die möglicherweise als Folge der zur Verfügung stehenden Impfung wahrgenommen wurde (Hirt et al. 2022). Angesichts der absehbaren weitreichenden sozialen und finanziellen Schäden, z. B. durch die Schließung von Bildungseinrichtungen, wären eine systematische Evaluation durch eine Begleitforschung sinnvoll gewesen, zu denen auch RCTs gehören. Betont sei aber, dass ausreichend sicheres Wissen auch durch Studien gewonnen werden kann, die sich in der Evidenzpyramide unterhalb der RCT befinden (s. S. 323).

Die aus der Evidenzlage resultierende Unsicherheit ließ insbesondere in der Frühphase der Pandemie Raum für Kontroversen bezüglich der Legitimität von freiheitseinschränkenden Public Health-Maßnahmen, die der Bevölkerung von der Politik auferlegt werden. Evidenzlücken und Unsicherheiten sind jedoch keine Evidenz für Unwirksamkeit (Luján und Todt 2020). Nicht-Handeln sollte daraus in sinnvoller Anwendung des Vorsorgeprinzips nicht gefolgert werden. Vielmehr sollte die Wirksamkeit von NPIs auf Grundlage der Zusammenschau geeigneter Studien unterschiedlicher Disziplinen und unterschiedlicher Methodologie beurteilt werden (s. S. 319).

4.4 Mund-Nase-Schutz

Die Wirksamkeit von Mund-Nase-Schutz (MNS) in Verbindung mit der Pflicht, ihn in bestimmten Bereichen zu tragen, war und ist bis heute Gegenstand von Kontroversen mit bisweilen polemisch vorgebrachten Aussagen („Die Maske: Symbol der Unterwerfung“). Die Studienlage zu Nutzen und Schäden des Mund-Nase-Schutzes wird im Folgenden exemplarisch dargelegt. Es soll deutlich werden, dass die Gesamtheit der Evidenz aus Laborstudien zur Filterfunktion, aus RCTs, natürlichen Experimenten sowie einer größeren Zahl von Beobachtungsstudien (Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien) im Wesentlichen gleichlautende Ergebnisse erbracht haben, die für ein relevantes Maß an Wirksamkeit hinsichtlich Fremd- und Eigenschutz vor Infektion mit SARS-CoV-2 sowie schweren COVID-19-Verläufen und Tod sprechen. Konsistente Belge für gravierende Schäden durch das Tragen von MNS liegen dagegen nicht vor.

Die Masken-Kontroverse

Die Frage, ob Masken wirken oder nicht, lässt sich nicht einfach mit ja oder nein beantworten. Mit dieser Frage verbunden sind vielmehr weitere Fragen, wie:

- Was ist mit „Wirken“ gemeint?
- Welche Maskenart ist gemeint?
- Welche Krankheit ist gemeint?
- Wie übertragbar und pathogen ist der Erreger?

- Wie ist die Immunitätslage der Bevölkerung?
- Wie ist der soziale Kontext?
- Sind die Ergebnisse einer Studie aus einem bestimmten Zeitraum mit seinen spezifischen Bedingungen verallgemeinerbar? (Glied 5.5.2023)

Nuancierte Antworten lauten dann eher „Ja, wenn …“ oder „Ja, aber …“ oder „Nein, es sei denn“. Diejenigen, die von vornherein Masken als Mittel eines übergriffigen Staates zur der Unterdrückung seiner Bürger:innen interpretieren, kennen aber zumeist nur das eindeutige und sichere „Nein“.

Das Fazit der Autoren dieses Buches, abgeleitet aus der Zusammenschau der in diesem Abschnitt dargestellten Evidenz aus Studien, ist im Folgenden Kasten auf den Punkt gebracht.

Mund-Nase-Schutz: Auf den Punkt gebracht

- Mund-Nase-Schutz verhindert effektiv die Abgabe und Aufnahme von virushaltigen Aerosolen.
- FFP-Masken sind effektiver als medizinische Masken.
- Ohne Maskenpflicht in Innenräumen und in öffentlichen Verkehrsmitteln wären während der SARS-CoV-2-Pandemie die Inzidenz von Infektionen, die Zahl schwerer Verläufe und die Zahl der COVID-19-Todesfälle höher gewesen.
- Die Effektivität ist von der Pandemiesituation abhängig (u. a. Inzidenz, Eigenschaften der vorherrschenden Virusvariante, wie Immunflucht, Übertragbarkeit und Pathogenität).
- Relevante schädliche Wirkungen für das Tragen von Mund-Nase-Schutz sind nicht belegt.

Mund-Nase-Schutz (MNS) ist eine physikalische Barriere für die Abgabe und Aufnahme virushaltiger Partikel aus der Atemluft (Abbildung 4–1). Das Herausfiltern von virushaltigen Partikeln aus der

- Ausatemluft dient dem Schutz anderer Personen (Fremdschutz),
- Einatemluft dient dem Schutz der eigenen Person (Selbstschutz).

4.4.1 Maskenarten

FFP-Masken (filtering face piece, FFP) bestehen aus Vliesstoff, Gummibändern und einem biegsamen Metallbügel zur Anpassung an die Gesichtsform. FFP-Masken decken Mund und Nase ab und werden als Halbmasken bezeichnet in Abgrenzung zu Vollmasken, die auch die Augen einschließen.

Der Metallbügel ist an die Nase anzupassen und die Haltebänder so zu fixieren, dass die Maske möglichst eng am Gesicht anliegt und dadurch möglichst wenig Luft an den Seiten entweicht.

Bei Ein- und Ausatmung werden virushaltige Partikel aus dem Aerosol im Vlies durch Siebeffekt, Trägheitseffekt, Diffusion, Elektrostatik abgeschieden. Die Filterleistung wird als Gesamtabscheideeffizienz bezeichnet und beträgt für ein definiertes Prüfaerosol für FFP2 94 %, für N95 95 % und für FFP3 99 %. Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BAMS) empfiehlt eine Tragedauer von maximal einer Arbeitsschicht von 8 Stunden (BAMS 27.5.2022).

Masken mit Ausatemventil dienen nur dem Eigen- und nicht dem Fremdschutz und sollten im Infektionsschutz nicht eingesetzt werden.

Medizinische Gesichtsmasken (Chirurgische Masken, OP-Masken) sind Halbmasken aus Vliesstoff mit einem Gummiband und einem biegsamen Metallbügel. Es handelt sich um genormte Medizinprodukte mit einer Filterwirkung von 98 % für Partikel von 3 Mikrometern. Damit werden Bakterien effektiv herausgefiltert. Die Filterleistung für virushaltige Aerosole ist deutlich geringer. Medizinische Masken sind nicht auf dichten Sitz konzipiert und lassen am Rand Partikel ungefiltert passieren.

Alltagsmasken (auch Stoffmasken, community masks, Do-it-yourself/DIY-Masken) waren zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie mangels anderer Formen von MNS verbreitet. Sie bestehen zumeist aus Baumwollstoff. Die Schutzwirkung ist im Vergleich zu FFP-Masken und medizinischen Masken geringer.

Vertiefung

- Held A, Dellweg D, Köhler D, Pfaender S, Scheuch G, Schumacher S, et al. Interdisziplinäre Perspektiven zur Bedeutung der Aerosolübertragung für das Infektionsgeschehen von SARS-CoV-2. Gesundheitswesen. 2022;84(7):566-74.
- Wikipedia. Atemschutzmaske. https://tinyurl.com/265pnn9j

4.4.2 Evidenz zum Mund-Nase-Schutz

Systematische Übersichtsarbeiten

Eine systematische Übersichtsarbeit über den Effekt von MNS zur Prävention einer SARS-CoV-Infektion wertete 3 RCTs und 21 Beobachtungsstudien aus. Um Evidenz von höherer Qualität zu erhalten, wurden Beobachtungsstudien ausgeschlossen waren, die nicht für Confounder kontrollierten, die sich auf Selbstauskunft für die Diagnose verließen sowie Studien vor Februar 2021 ohne peer review. Auf der Grundlage von 2 randomisierten Studien und 7 Beobachtungsstudien könnte das Tragen von MNS in öffentlichen Einrichtungen mit einem geringfügig niedrigeren Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion verbunden sein als das Nichttragen von Masken. Aus einer neuen randomisierten Studie und 4 Beobachtungsstudien geht hervor, dass chirurgische Masken und N95-Atemschutzmasken in der routinemäßigen Patientenversorgung mit einem ähnlichen Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion verbunden sind (Chou und Dana 16.5.2023).

Eine aktualisierte Cochrane Review (s. S. 328), die sich mit der Prävention von Atemwegsinfekten durch physische Interventionen befasste, wertete 78 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs, S. 327) zu 13 Methoden nicht-pharmakologischer Interventionen zur Unterbrechung oder Minderung der Übertragung von Atemwegsviren aus auf der Ebene von Gruppen bzw. Bevölkerungen. Neben dem Mund-Nase-Schutz (MNS) geht es u. a. um Isolation, Quarantäne, Abstandsregeln und Händehygiene. Endpunkt zur Wirksamkeit von MNS war die Häufigkeit einer grippeähnlichen Erkrankung oder einer entsprechenden labor-bestätigten Erkrankung mit Influenza oder COVID-

19. Der Vergleich von chirurgischen Masken (12 Studien) bzw. FFP2-Masken (5 Studien) mit keiner Maske ergab diesbezüglich einen geringen oder keinen Unterschied. Der Vergleich von FFP2-Masken mit chirurgischen Masken ergab einen kleinen oder keinen Vorteil für FFP-2 Masken. Die Autor:innen weisen auf eine Reihe von Biasquellen hin und stellen fest, dass die tatsächlichen Effekte anders sein können, als die in ihrer Studie festgestellten Effekte (Jefferson et al. 31.1.2023). Nur 2 Studien beziehen sich auf das SARS-CoV-2-Virus (Bundgaard et al. 2020, S. 97; Abaluck et al. 2021, S. 98). Bezüglich der Studie von Abaluck ist bemerkenswert, dass in einer Niedrig-Prävalenz-Situation die Erhöhung des Tragens von MNS positive Effekte im Hinblick auf die Virusübertragung, gemessen als Seroprävalenz, zeigte; auch die Studie von Bundgaard ergab diesbezüglich Vorteile für den MNS, die allerdings statistisch nicht signifikant waren. In die Vorversionen dieser Review bis 2011 hatten die Autor:innen noch Beobachtungsstudien einbezogen. Seit dem Update 2020 schließen sie diese aus, weil für ihre Fragen mittlerweile genügend RCTs vorliegen und weil Beobachtungsstudien ein höherer Biasrisiko haben. Hier ist anzumerken, dass die Versionen von 2020 und 2023 die Frage nach der Effektivität von Mund-Nase-Schutz offen lässt, weil die Evidenz aus RCTs unzureichend sei. In diesem Fall erscheint der Einbezug von Beobachtungsstudien sinnvoll, wenn nicht zwingend, wie weiter unten ausgeführt (S. 323).

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden 18 RCTs aus den Jahren 2008 bis 2021 mit einer Interventionsgruppe von insgesamt 189.145 Personen und einer Kontrollgruppe von 173.536 ausgewertet. Die Studien wurden in unterschiedlichen Settings und mit verschiedenen Maskentypen durchgeführt. Die Ergebnisse waren heterogen, eine Reihe von Biasrisiken werden genannt. Letztlich wurde eine Schutzwirkung vor Infektion insbesondere in Gemeinschaftsumgebungen und bei Erwachsenen festgestellt (Ollila et al. 1.12.2022).

Randomisierte kontrollierte Studie

In einer im April und Mai 2020 in Dänemark durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie, der DANMASK-Studie, wurde die Effektivität einer Empfehlung untersucht, zusätzlich zu den bereits empfohlenen Schutzmaßnahmen (Quarantäne von Infizierten, Abstandsregeln und Händehygiene) einen MNS (medizinische Maske) für einen Monat außerhalb der eigenen Wohnung stets zu tragen, unterstützt durch die Gabe von 30 medizinischen Masken sowie einer Instruktion im korrekten Tragen von MNS. Die Kontrollgruppe erhielt keine Masken und keine Empfehlung. In der Interventionsgruppe entwickelten 1,8 % (n=42) eine SARS-CoV-2-Infekion, in der Kontrollgruppe 2,1 % (n=53); der Unterschied war statistisch nicht signifikant, könnte also durch Zufall bedingt sein (Bundgaard et al. 2020). Diese Studie sollte – auch nach Auffassung der Autoren – nicht als Beleg für Ineffektivität von MNS herangezogen werden.

Dafür sind mehrere Gründe zu nennen:

- Der Endpunkt bezog sich ausschließlich auf den Selbstschutz, nicht auf den Fremdschutz.
- Die SARS-CoV-2-Inzidenz war im Untersuchungszeitraum niedrig, bei höherer Inzidenz ist eine höhere Effektivität von MNS zu erwarten.
- Es ist unklar, inwieweit die Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe der Empfehlung, die Maske zu tragen, folgten.

– FFP2-Masken dürften effektiver sein als die hier eingesetzten medizinischen Masken.
– Der Vorteil von etwa 15 % weniger Infizierten in der MNS-Gruppe wäre bei einer größeren Zahl an Probanden möglicherweise statistisch signifikant geworden.

Trotz dieser Einschränkungen wurde diese Studie wiederholt als Beweis für fehlende Effektivität von MNS angeführt (z. B. Kisielinsk et al. 2021, Gøtzsche 2021, S. 185), anstatt sie in die Evidenzlage aus wenigen RCTs, zahlreichen Beobachtungsstudien und zahlreichen laborexperimentellen Studien einzuordnen.

Cluster-randomisierte Studie

In einer cluster-randomisierten Studie in Bangladesch wurden 600 Dörfer randomisiert. Je 300 Dörfer erhielten entweder ein Interventionspaket oder dienten als Vergleichsregion. Die Interventionen umfassten die Verteilung von Masken an die Haushalte, Aufklärung über den Wert des Maskentragens, Werbung für Masken und persönliche Erinnerungen in Moscheen, auf Märkten und anderen öffentlichen Plätzen sowie die Vorbildfunktion von öffentlichen Personen. Ausgewertet wurden die Daten von 125.049 Haushalten mit 342.049 Personen. In den Interventionsdörfern zeigte sich eine Erhöhung des Anteils MNS-Tragender, eine Erhöhung der Befolgung von Abstandsregeln und eine Senkung symptomatischer, durch PCR-Test gesicherter COVID-19-Fälle. Die Studie wurde federführend von Wissenschaftlern der US-amerikanischen Yale University durchgeführt (Abaluck et al. 3.12.2021).

Natürliche Experimente

Der Maskenpflicht in Kindergärten und Schulen war in den USA ein politischer und ideologischer Streitpunkt. Dies führte dazu, dass es seit Beginn des Schuljahrs 2021/2022 Schulbezirke mit und ohne Maskenpflicht gibt. Im Sinne eines „natürlichen Experiments“ (s. S. 327) gibt der Vergleich von COVID-19-Fällen in den jeweiligen Bezirken Hinweise auf die Wirksamkeit der Maskenpflicht. Zwei Studien, die am 24.9.2021 im Morbidity and Mortality Weekly Report der CDC erschienen sind, beschäftigen sich mit dieser Frage.

An 21 % der 1020 öffentlichen Schulen in 2 Bezirken (Maricopa und Pima) des Bundesstaates Arizona bestand zu Schuljahresbeginn für Schüler:innen, Lehrer:innen und Angestellte die Pflicht, innerhalb der Schulgebäude eine Maske zu tragen, an 48% bestand keine Maskenpflicht, 31 % führten sie etwa 15 Tage nach Schulbeginn ein. Innerhalb von 14 Tagen und mindestens 7 Tage nach Unterrichtsbeginn wurden 191 Ausbrüche – definiert als das Auftreten von 2 oder mehr laborbestätigten COVID-19-Fällen in einer Schule – gemeldet, davon 16 (8,4 %) in Schulen mit Maskenpflicht, 62 (32,5 %) in Schulen mit verzögerter Maskenpflicht und 113 (59,1 %) in Schulen ohne Maskenpflicht. Die Wahrscheinlichkeit (odds ratio) eines COVID-19-Ausbruchs war in Schulen ohne Maskenpflicht 3,5-mal höher als in Schulen mit Maskenpflicht (Jehn et al. 24.9.2021).

In einer weiteren Studie wurde USA-weit der Anstieg der COVID-19-Raten bei Kindern und Jugendlichen bis 17 Jahre (Fälle pro 100.000 pro Tag) in 198 Bezirken mit und 322 Bezirken ohne Maskenpflicht vor (1 bis 7 Tage) und nach (7 bis 13 Tage) Schulbeginn verglichen. In Bezirken ohne Maskenpflicht stieg die Zahl der COVID-19-Fälle durchschnittlich um 35 Fälle, in Bezirken ohne

Maskenpflicht nur um 16 Fälle. Strukturelle Unterschiede, wie unterschiedliche Impfquoten und unterschiedliche Bevölkerungsdichte wurden in den Berechnungen berücksichtigt (Budzyn et al. 24.9.2021).

Die Schulbehörde von Massachusetts hob am 28.2.2022 die bundestaatsweite Maskenpflicht in Schulen auf und überließ die Entscheidung den Schulbezirken. Von 72 Schulbezirken mit insgesamt 294.084 Schüler:innen und 46.530 Beschäftigen im Großraum Boston entschieden sich nur 2 für die Beibehaltung der Maskenpflicht bis zum Schuljahresende am 15.6.2022. Diese zwei waren im Durchschnitt sozial und von den Schulgebäuden her schlechter gestellt als die anderen. Der Vergleich der COVID-19-Inzidenzen ergab vergleichbare Werte vor dem 28.2.2022. In den folgenden 15 Wochen war die kumulative Inzidenz für Beschäftigte und Schüler:innen in den Bezirken ohne Maskenpflicht 45 pro 1000 höher als in den Bezirken mit beibehaltener Maskenpflicht (Cowger et al. 11.11.2022).

Kohortenstudie

In einer Schweizer Studie wurden 2019 Beschäftigte im Gesundheitswesen von September 2020 an über ein Jahr regelmäßig nach Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion gefragt, nach der Anzahl und Dauer der Kontakte mit COVID-19-Patienten sowie nach dem getragenen Maskentyp (Dörr et al. 15.8.2022). 749 Teilnehmer:innen gaben eine SARS-CoV-2-Infektion an. Der Anteil SARS-CoV-2-Infizierter betrug in der Gruppe ohne Patientenkontakt 13 %. Von denjenigen mit Patientenkontakt, die ausschließlich FFP2-Masken trugen, infizierten sich 21 % und von denen, die überwiegend chirurgische Masken trugen, 35 %. Abbildung 4–5 zeigt das Ansteigen der Infektionsraten mit der Expositionsdauer und den besseren Schutz durch FFP2-Masken im Vergleich zu chirurgischen Masken.

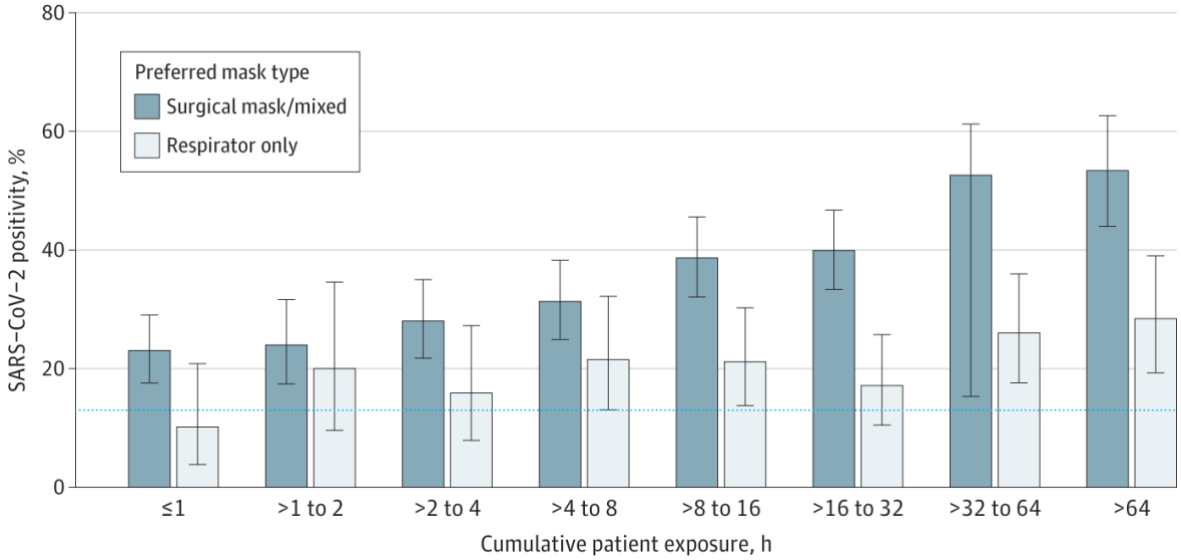


Abbildung 4–5: Infektionen mit SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Gesundheitswesen in Abhängigkeit vom getragenen Maskentyp und der kumulierten Dauer der Kontakte zu COVID-19-Patienten In Stunden). Hellblaue Säulen: FFP2-Masken. Dunkelblaue Säulen: vorzugsweise chirurgische Masken. Quelle: Dörr et al. 15.8.2022.

Fall-Kontroll-Studie

In einer Fall-Kontroll-Studie in Kalifornien wurden SARS-CoV-2-positiv und negativ Getestete Personen hinsichtlich ihres Gebrauchs von MNS in Innenräumen befragt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Februar bis Dezember 2022. Im Vergleich zu denjenigen, die angaben, nie einen MNS zu tragen, betrug die Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis für diejenigen, die angaben, manchmal einen MNS zu tragen 71 % und für diejenigen 55 %, die angaben, meistens einen MNS zu tragen. Die Schutzwirkung von Alltagsmasken (cloth mask), chirurgischen Masken und N95-Masken (entsprechen FFP2-Masken) zeigt Abbildung 4–6 (Andrejko et al. 4.2.2022).

Abbildung 4–6: Schutzwirkung von Stoffmasken, chirurgischen Masken und N95-Masken bei ständigem Tragen in Innenräumen. Quelle: Andrejko et al. 4.2.2022

Abbildung 4–7: Maskenpflicht und Mindestabstand auch auf Langeoog.
Eigenes Foto, Oktober 2021

Laborstudien

Laborstudien über die Effekte von MNS auf die Aerosolausbreitung ergeben Hinweise auf Wirkmechanismen. Inwieweit hier festgestellte Effekte tatsächlich in unterschiedlichen Settings, wie Krankenhäusern, Altenheimen, Schulen, Kindergärten, Bussen und Bahnen eintreten, muss mit entsprechenden Studien in den jeweiligen Umgebungen untersucht werden.

Die Physik der Aerosolausbreitung im Zusammenhang mit dem Tragen von MNS haben Bagheri et al. (2.12.2021) untersucht. Den Berechnungen zufolge ist das Infektionsrisiko bei der Unterhaltung eines Infizierten mit einem Nicht-Infizierten bei einem Abstand von 1,5 m sehr gering, wenn beide eine gut sitzende FFP2-Maske tragen – nach einer Stunde beträgt es 0,4 %; bei schlecht sitzender Maske beträgt es dagegen etwa 4 %. Ein guter Sitz erfordert die Anpassung der Maske an die Gesichtsform durch entsprechendes Biegen des Metallbügels, so dass die ansteckenden Aerosolpartikel nicht mehr an der Maske vorbei gelangen und auch Brillen nicht mehr beschlagen. Tragen beide eine gut sitzende chirurgische Maske liegt das Infektionsrisiko nach einer Stunde bei maximal 10 %. Die Annahmen der Modellrechnungen bezeichnen die Autor:innen als konservativ, die Effekte dürften im Alltag daher eher größer sein. Diesen Ergebnissen zufolge bieten gut sitzende FFP-2-Masken und chirurgische Masken in der Gemeinschaft einen sehr guten Eigen- und Fremdschutz (Bagheri et al. 2.12.2021).

Die Studie eines internationalen Teams um Forschende des Max-Planck-Instituts für Chemie in Mainz zeigt die Abhängigkeit der Schutzwirkung chirurgischer Masken bzw. FFP2-Masken von den Umgebungsbedingungen. Die Anzahl der in die Umgebungsluft ausgeatmeten Viren unterscheidet sich entsprechend dem Infektionsstadium um Dimensionen. Entsprechend unterscheidet sich auch die von anderen Anwesenden eingeatmete Virusmenge, die ab einem bestimmten Wert zur Ansteckung führt. Bei virenarmer Umgebungsluft reicht die etwa 50%ige Filterwirkung von chirurgischen Masken,

um vor dem Einatmen einer ansteckenden Virusmenge zu schützen. In virenreichen Innenräumen mit hoher Infektionswahrscheinlichkeit sind Masken mit höherer Filterwirkung erforderlich, sie verlieren aber mit Zunahme der Viruskonzentration an Wirksamkeit. Daher sollte die eingeatmete Virusmenge durch zusätzliche Schutzmaßnahmen wie Abstandhalten und Lüften reduziert werden. Zur Senkung der Reproduktionszahl für die SARS-CoV-2-Infektion von 3 auf unter eins sei es erforderlich, dass mindestens 60 bis 70 % der Menschen chirurgische Masken oder 40 % FFP2-Masken korrekt anwenden (Cheng et al. 20.5.2021).

Fischer et al. (2020) untersuchten die Filterwirkung von 14 Gesichtsmasken aus unterschiedlichen Materialien. Gemessen wurde die Tröpfchenzahl bei fünfmaligem Sprechen des Satzes „Stay healthy people“, wobei der Durchschnittswert pro Maske aus 10 Wiederholungen gebildet wurde. Ohne Gesichtsmaske wurden 960 Tröpfchen gezählt, dieser Wert wurde als 1,0 bzw. 100 % gesetzt. Die geringste Tröpfchendurchlässigkeit erzielte eine angepasste N95-Maske (entspricht der EU-Norm FFP2). Die in Deutschland häufig getragenen einlagigen Baumwollmasken waren etwas weniger, aber immer noch sehr effektiv, während eine Maske aus Vlies die Zahl der Tröpfchen nicht minderte, sondern sogar vermehrte, weil hier die größeren Tröpfchen zu vielen kleineren zerstieben (Abbildung 4–1 und Abbildung 4–8).

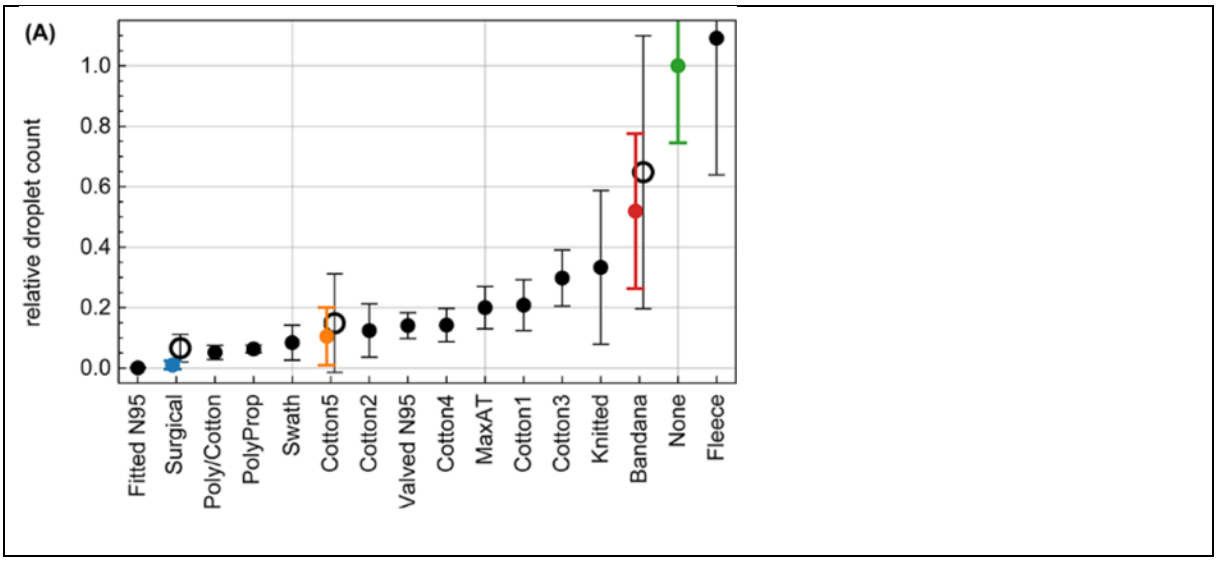


Abbildung 4–8: Tröpfchendurchlässigkeit beim fünfmaligen Sprechen des Satzes „Stay healthy people“ mit unterschiedlichen Gesichtsmasken. Tröpfchenzahl ohne Maske 1.0
Quelle: Fischer et al. 2020. Copyright CC BY 4.0

4.4.3 Unerwünschte Wirkungen von Mund-Nase-Schutz

Als unerwünschte Wirkung des Tragens von MNS werden u.a. Minderung der körperlichen Belastbarkeit, Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit, Übersäuerung des Blutes und Belastung von Masken mit Krankheitserregern diskutiert.

In einer deutschen Studie wurde die Auswirkung von chirurgischen Masken, FFP2-Masken mit Ausatmungsventil und einer Baumwollmaske (Alltagsmaske) auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht. 39 Proband:innen mit unterschiedlichem Fitnesslevel wurden an je einem Tag auf dem

Fahrradergometer ohne Maske, mit chirurgischer Maske, mit FFP2-Maske mit Ausatmungsventil und mit Baumwollmaske (Alltagsmaske) bis zu einer Herzfrequenz von 150 pro Minute belastet. Dabei wurden Sauerstoffsättigung und Kohlendioxidgehalt des Blutes, Atemfrequenz, subjektive Belastung und körperliche Verausgabung gemessen. Im Ergebnis zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf die physiologischen Parameter zwischen der Belastung ohne Maske und mit unterschiedlichen Maskentypen. Die subjektive Atemanstrengung mit MNS war auf einer 10-stufigen Skala einen Punkt höher als ohne MNS (Steinhilber et al. 18 1.2022). Kritisch anzumerken ist hier, dass FFP2-Masken mit Ausatmungsventil die Rückatmung von Kohlendioxid vermeiden und dadurch für staubbelastete Arbeitsplätze geeignet sind; für den Infektionsschutz werden sie aber wegen fehlendem Fremdschutz nicht empfohlen.

In einer ähnlichen Versuchsanordnung wurden bei 26 in einem Krankenhaus beschäftigten Proband:innen physiologische Parameter (und subjektiv empfundene Belastung unter Fahrradergometerbelastung mit und ohne Maske (Alltagsmaske, chirurgische Maske, FFP2-Maske ohne Ventil) gemessen. Klinisch relevante Veränderungen von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut traten unter den verschiedenen Maskentypen im Vergleich zur Belastung ohne Maske nicht auf. Ein höheres Belastungsempfinden korrelierte mit der Atem- und Herzfrequenz, nicht aber mit den belastungsbedingten Veränderungen der Blutgase (Georgi et al. 2020).

Eine systematische Übersichtsarbeit aus 37 Studien (15 randomisierte kontrollierte Studien, 22 Beobachtungsstudien) ergab Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für u.a. Akne, Juckreiz und Dermatitis, jedoch keine Hinweise für gravierende gesundheitliche Schäden. Zur Frage der Kontamination von Masken mit Krankheitserregern nach längerem Tragen fanden sich keine Studien (Bakhit et al. 22.2.2021).

Eine weitere Annahme lautet, dass das Tragen einer Maske ein falsches Gefühl von Sicherheit gibt, was die Menschen dazu verleite, andere Maßnahmen wie Abstandsregeln und Händehygiene zu vernachlässigen; in der Studie von Abaluck et al. (3.12.2021, s. S. 98) fand sich kein Zusammenhang zwischen der Verwendung von Masken und dem Abstandsverhalten.

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern der 5. bis 7. Klassenstufe nach 2 Schulstunden geprüft. Die kognitive Leistungsfähigkeit der Gruppe mit Maske unterschied sich nicht von der Gruppe ohne Maske (Schlegtendal et al. 2022).

Abbildung 4–9: „Maske weg!“ Nach aktuellem Wissensstand zumindest zu Pandemiezeiten in Innenräumen keine gute Empfehlung. Eigenes Foto, Demonstration in Berlin am 29.8.2020.

Vertiefung

- Hinweise des BfArM zur Verwendung von Mund–Nasen-Bedeckungen, medizinischen Gesichtsmasken sowie partikelfiltrierenden Halbmasken (FFP1, FFP2 und FFP3) im Zusammenhang mit dem Coronavirus (SARS-CoV-2 / Covid-19) https://tinyurl.com/ydxd5ffw
- Das Max-Planck Institut für Chemie hat einen Risikokalkulator für die Abschätzung von Übertragungsrisiken in Innenräumen unter verschiedenen Bedingungen entwickelt. COVID 19 Aerosol Transmission Risk Calculator https://tinyurl.com/x5283es3

4.5 Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen

Die Einhaltung eines Abstandes zu anderen Personen von mindestens 1,5 m und die Beschränkung von Kontakten („physical/social distancing“, Abbildung 4–12) sollen dem Eigen- und Fremdschutz dienen. Vor allem in Innenräumen soll die Abstandsregel das Infektionsrisiko mindern. Gegenüber Aerosolen, die sich in nicht gelüfteten Innenräumen gleichmäßig verteilen und die nur langsam absinken, dürften Abstandsregeln allerdings eher wirkungslos sein. Mit der Verdünnung der virushaltigen Partikel aufgrund der Luftströmung sinkt das Infektionsrisiko und damit die Relevanz der Abstandsregel. In der Annahme, dass sich SARS-CoV-2-haltige Aerosole wie Zigarettenrauch verbreiten, würde ein sicherer Abstand einer Distanz zu einer Raucher:in entsprechen, ab der kein Zigarettenrauch mehr wahrzunehmen ist (Prather et al 26.1.2020).

Eine systematische Übersicht und Meta-Analyse von 38 nicht-randomisierten Studien zur Effektivität von Abstandsregeln zur Senkung des Infektionsrisikos bei SARS-CoV-2, SARS-CoV und MERS-CoV wies auf eine deutliche Minderung von Virusinfektionen ab einem Abstand von 1 m hin (Chu et al. 2020).

Abbildung 4–10: In Zeiten der Pandemie in Außenbereichen eher nicht bedenklich: Nichteinhalten der Abstandsregel, Fehlen von Mund-Nase-Schutz.
Linkes Bild: Tanzendes Paar. Skulptur von Joachim Schmettau. Hermannplatz, Berlin.
Rechtes Bild: Skulptur von Stephan Horota 1982. Metzer Str. 7, 10119 Berlin. Eigene Fotos.

Eine als Ereignisstudie (https://de.wikipedia.org/wiki/Ereignisstudie.de) konzipierte Untersuchung nutzte den Umstand, dass Abstandregel und Kontaktbeschränkungen im März 2020 in den deutschen Bundesländern zeitlich versetzt eingeführt wurden. Eine Analyse auf Ebene der 401 Kreise ergab, dass bei Einführung von Abstandregel und Kontaktbeschränkungen die individuelle Mobilität stark abnahm, ebenso die Zahl der bestätigten COVID-19-Fälle und der COVID-19-Todesfälle. Den Schätzungen zufolge wurden in den 3 Wochen bis zum 2.4.2020 84 % (n=499.300) der COVID-19-Fälle und 66 % (n=5400) der Todesfälle verhindert, die ohne Abstandregel und Kontaktbeschränkungen aufgetreten wären (Glogowsky et al. 22.9.2021).

Abbildung 4–11: Frühjahr 2022: Man darf wieder zusammenrücken, Abstand von 3 Corgis (s. u.) nicht mehr erforderlich. Wilfried Fitzenreiter. Drei Mädchen und ein Knabe, CityQuartier DomAquarée, Berlin. Eigenes Foto

Mit der Frage, welche Interventionen die Befolgung der Abstandsregel erhöhen, befasste sich eine systematische Übersichtsarbeit, in der 6 Studien ausgewertet wurden. Verhaltensänderungen wurden erzielt mit Feedback zum Verhalten, Informationen über gesundheitliche Folgen und Bedeutung der gesundheitlichen Folgen, Demonstration des Verhaltens und Umstrukturierung der physischen Umgebung (z. B. Wegeleitsysteme) (Epton et al. 26.3.2022).

Abbildung 4–12: Vermutlich wirksam: Intervention der Berliner Verkehrsgesellschaft zur Förderung der Befolgung der Abstandsregel.
Eigene Fotos

Die Möglichkeiten Kontakte zu beschränken, um die Übertragung des SARS-CoV-2 zu mindern sind vielfältig und beziehen sich u.a. auf Schule, Arbeitsplätze, private Zusammenkünfte, Demonstrationen, kulturelle Veranstaltungen, religiöse Zusammenkünfte, Einkauf, Gastronomie und das Betreten öffentlicher Räume durch Ausgangssperren und/oder Beschränkungen der zulässigen Gruppengröße. Wegen der damit verbundenen Einschränkungen der Freizügigkeit sind Kontaktbeschränkungen besonders umstritten. Die Beurteilung der Wirksamkeit einzelner Maßnahmen der Kontaktbeschränkung ist erschwert, weil sie in der Regel Teil eines Maßnahmenbündels sind.

4.5.1 Ausgangssperre

Die Ausgangssperre zwischen 22 und 5 Uhr im Rahmen der „bundeseinheitlichen Notbremse“ führte im Zeitraum vom 24.4. bis zum 1.5.2021 im Vergleich von Kreisen mit und ohne Ausgangssperre zu einer um 12 % niedrigeren Mobilität (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 6.5.2021 https://tinyurl.com/357cvp9h). Ob dies auch die Ausbreitung des Virus minderte, ist jedoch fraglich. Ein Vergleich von Kreisen mit und ohne nächtliche Ausgangssperre in Hessen von Mitte November 2020 bis Ende Februar 2021 zeigte keine Unterschiede in der SARS-CoV-2-Inzidenz. Dieses Ergebnis wiegt schwer, weil sich die Kreise bezüglich der pandemiebekämpfenden Maßnahmen nur in der nächtlichen Ausgangssperre unterschieden (de Haas et al., Preprint 28.4.2021).

4.5.2 Schutzmaßnahmen in Schulen

Schulen tragen zur Infektionsausbreitung in die Allgemeinbevölkerung bei, lautet das Ergebnis einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit

3.534.778 Infektionsfällen bei Schüler:innen und 340.429 bei Lehrer:innen oder anderen Beschäftigten in Schulen für den Zeitraum von März 2020 bis April 2022. Das Infektionsrisiko war sowohl für Lehrer als auch für Schüler in Phasen geöffneter Schulen höher als das der Allgemeinbevölkerung. Strikter MNS und Verkleinerung der Schülerzahlen gingen mit einer Minderung des Infektionsrisikos einher. Schüler und Lehrer verursachten in der Omikronphase bis zu 20 % der Infektionen in der Allgemeinbevölkerung, hingegen während der (Teil-)Schließung und während der Ferien etwa 2 % (Heinsohn et al. 22.12.2022).

S3-Leitlinie der AWMF

Die 2. Version der S3-Leitlinie „Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen“ wurde von 12 AWMF-Fachgesellschaften, 19 Organisationen, darunter RKI, Deutscher Kinderschutzbund, Landeselternräte, ein staatliches Schulamt, sowie als Beobachter:innen u. a. dem Regionalbüro Europa der WHO, und der Kultusministerkonferenz erstellt. Die Leitlinie richtet sich an Ministerien und Behörden, Schulleitungen, Lehrkräfte und weitere in der Schule tätigen

Personen, sowie an Schüler:innen, Eltern, Familienangehörige und Betreuende. Die Leitlinie soll allen am Schulgeschehen Beteiligten aktualisierte, wissenschaftlich fundierte und konsentierte Empfehlungen an die Hand geben. Zu den Zielen zählt, den Präsenzbetrieb an den Schulen möglichst aufrechtzuerhalten, Schüler:innen und Lehrkräfte vor Erkrankungen durch SARS-CoV-2 zu schützen und negative, nicht-intendierte Auswirkungen von Maßnahmen möglichst gering zu halten. Dazu wurden evidenzbasierte und konsensbasierte Empfehlungen zu 10 Themenbereichen entwickelt, wie z. B. Reduktion der Schüler*innenzahl im Präsenzunterricht, Maskentragen, Umgang mit Verdachtsfällen bei Schüler*innen ohne bekannten Risikokontakt, Umgang mit Kontaktpersonen in Schulen, Lüften und Reduktion der Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen sowie Teststrategien (AWMF September 2022).

Lüften und Luftreinigung zur Reduktion der Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen

Die S3-Leitlinie empfiehlt regelmäßige und ausreichende Lüftung von Unterrichtsräumen bzw. – als gleichwertig anzusehen – den Einsatz von lüftungs- oder raumlufttechnischen Anlagen zur Minderung der Aerosolkonzentration. Korrektes Lüften erfordert eine sog. Querlüftung bei weit geöffneten Fenstern für 3 bis 5 Minuten alle 20 Minuten. Es handelt sich um eine starke Empfehlung (AWMF September 2022, S. 18 f.), die Studienlage ist jedoch schmal (Krishnaratne et al. 17.1.2022).

4.5.3 Mix von nicht-pharmakologische Interventionen

Islam et al. (15.7.2020) verglichen in einer Metaanalyse die COVID-19-Inzidenzen in 149 Ländern vor und nach Einführung von Schulschließungen, Arbeitsplatzschließungen, Verbot von Massenversammlungen, Einstellung des öffentlichen Personennahverkehrs und ihre Kombinationen. Eines der Ergebnisse lautet, dass im Durchschnitt jede der Maßnahmen mit einer Minderung der COVID-19-Inzidenz um 13 % einherging.

Brauner et al. (2021; published online 15.12.2020) schätzten die Wirksamkeit kontaktbeschränkender Maßnahmen in der SARS-CoV-2-Pandemie auf Grundlage von Daten aus 41 Ländern, die zwischen Januar und Mai 2020 erhoben wurden. Untersucht wurden die Interventionen Beschränkung der Versammlungsgröße, Geschäftsschließungen, Schließung von Bildungseinrichtungen und Ausgangsbeschränkungen. Dazu wurden Veränderungen im Infektionsgeschehen vor und nach Einführung der jeweiligen Maßnahme(n) erfasst. Berechnet wurden die Effekte einzelner NPIs und von gleichzeitig eingeführten Kombinationen von NPIs. Mithilfe eines anspruchsvollen Rechenmodells kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Beschränkung der Größe von Menschenansammlungen die Verbreitung des SARS-CoV-2 am stärksten mindert, gefolgt von der Schließung von Schulen und Universitäten und der Schließung von nicht essenziellen Geschäften. Waren diese Maßnahmen in Kraft, trugen zusätzliche Ausgangssperren nur noch wenig zur Eindämmung bei. Nicht berücksichtigen konnten die Autoren die Rahmenbedingungen und die Befolgung der Maßnahmen sowie den Effekt weiterer Maßnahmen wie Schließung von Kindertagesstätten, MNS, soziale Distanz und die jeweiligen Strategien von Testen, Nachverfolgen und Isolieren (s. S. 39).

Die Wirksamkeit staatlicher angeordneter NPIs in der 2. COVID-19-Pandemiewelle wurden in einer Modellierungsstudie (S. 328) untersucht. Die Daten stammen aus 7 europäischen Ländern (Österreich, Tschechische Republik, England, Deutschland, Italien, Niederlande und Schweiz), auf der subnationalen Ebene aus 114 Regionen. Untersucht wurde der Zeitraum August 2020 bis Anfang Januar 2021, in dem noch das Ursprungsvirus (Wildtyp) vorherrschte. Regionen wurden ausgeschlossen, sobald der Anteil der mit der Alphavariante Infizierten an allen Infizierten 10 % übertraf. Insgesamt wurden mehr als 5500 NPIs mit Beginn und Enddatum erfasst. Einbezogen wurden nur verpflichtende und keine lediglich empfohlenen NPIs. Erfolgsparameter war u. a. die zeit- und ortsspezifische Reproduktionszahl (Rt, s. S. 267). Als effektiv erwiesen sich Geschäftsschließungen (Rt minus 35 %), Schließung der Gastronomie (Rt minus 12 %), Schließung Nachtclubs (Rt minus 12 %) und die Schließung von Einzelhandel und körpernahen Dienstleistungen (Friseur, Kosmetik, Rt minus 12 %). Während in der 1. Pandemiewelle die Schließung aller Bildungseinrichtungen noch eine der effektivsten NPIs war, betrug die Minderung der Reproduktionszahl in der 2. Welle nur 7 % (Sharma et al. 5.10.2021).

Eine systematische Übersichtsarbeit wertete 35 bis Juni 2021 veröffentlichte Studien zu einzelnen NPIs aus. Als effektiv zur Minderung der Covid-19-Inzidenz erwiesen sich persönliche Schutzmaßnahmen (Händewaschen, MNS), soziale Maßnahmen (Abstandsregel, Aufenthalt zu Hause, Isolierung, Schulschließungen, Geschäftsschließungen), allgemeiner Lockdown und reisebezogene Maßnahmen (Reisebeschränkungen, Grenzschließungen, Screening auf Viren oder Symptome bei Einreise- und Ausreise). Einige der Interventionen minderten auch die Übertragung von SARS-CoV-2 und die Covid-19-Mortalität. Eine Metaanalyse von 8 aus 37 Studien zu Maßnahmenbündeln ergab eine Minderung der COVID-19-Inzidenz für Händewaschen, MNS und Abstandsregel (Talic et al. 18.11.2021). Diese Studie ist u. a. für den Einbezug heterogener Studientypen in die Metaanalyse und für ungeeignete statistische Berechnungen kritisiert worden (Llanaj und Muka 2022).

Eine systematische Übersichtsarbeit über 35 Studien, die während der ersten COVID-19-Pandemie-Welle durchgeführt wurden, ergab die stärkste Wirksamkeit bei der Eindämmung der Pandemie für Schulschließungen, gefolgt von Arbeitsstättenschließungen, Schließung von Geschäften und Veranstaltungsorten und Verbot öffentlicher Veranstaltungen. Ebenfalls wirksam waren öffentliche Informationskampagnen und die Pflicht zum Tragen von Mund-Nase-Schutz. Die Studien ergaben keine Wirksamkeit für die Schließung öffentlicher Verkehrsmittel, für Test- und Kontaktverfolgungsstrategien und die Quarantäne oder Isolierung von Personen. Eine frühzeitige Umsetzung ging mit höherer Wirksamkeit bei der Verringerung von COVID-19-Fällen und COVID-19-Mortalität einher (Mendez-Brito 20.6. 2021).

Chu et al. (2020) kommen in einer systematischen Übersichtsarbeit über 172 Beobachtungsstudien, von denen 44 in eine Metaanalyse eingingen, zum Ergebnis, dass sowohl ein Sicherheitsabstand von 1 m oder mehr als auch Mund-Nase-Schutz unterschiedlicher Beschaffenheit die Übertragung des Virus deutlich mindern. Für beide Maßnahmen fanden sich keine nennenswerten Risiken. Die

hinzugezogenen Studien beziehen sich auf frühere Erfahrungen mit dem SARS-Coronavirus und dem MERS-Coronavirus (s. S. 17).

4.6 Befolgung von Schutzmaßnahmen

Die Befolgung der Schutzmaßnahme lässt seit dem Frühjahr 2022 nach (Abbildung 4–13). Häufiges Tragen von Mund-Nase-Schutz sowie Abstandhalten bejaht noch etwa die Hälfte der Befragten.

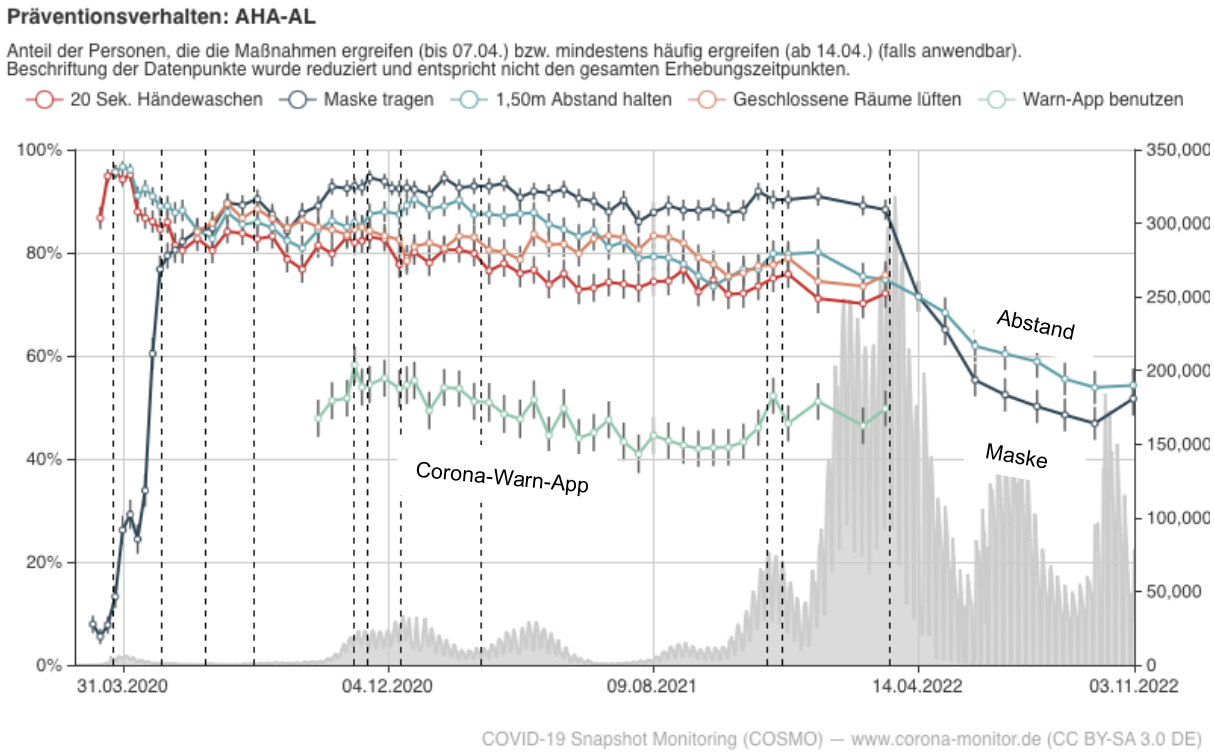


Abbildung 4–13: Aktuelle Schutzmaßnahmen der Befragten. y-Achse links: Prozent, y-Achse rechts: Anzahl der Warn-App-Benutzer:innen Grau hinterlegt: Neuinfektionen,. Quelle: COSMO-Studie, Befragung, 2.-3.11.2022 https://tinyurl.com/2acp4d92

Das Schutzverhalten hängt u. a. davon abhängen, wieviel Sorge das Coronavirus auslöst. Dafür werden die Teilnehmer:innen der COSMO-Studie seit März 2020 danach gefragt, ob sie oft an das Coronavirus denken (Dominanz des Themas) und ob sie das Coronavirus als angsteinflößend bzw. besorgniserregend wahrnehmen. Diese 3 Aspekte bilden das Bedrohungsempfinden der Bevölkerung („Affektives Risiko“) ab. Der Verlauf zeigt Schwankungen entlang der Pandemiewellen (Abbildung 4–14). Das Bedrohungsempfinden erreichte auf der Skala von 1 (niedrig) bis 7 (hoch) am 31.3.2020 mit 4,93 den bisher höchsten Wert, zeigte einen weiteren Höhepunkt zu Beginn der Omikronwelle Ende November 2021 und seitdem eine abnehmende Tendenz.

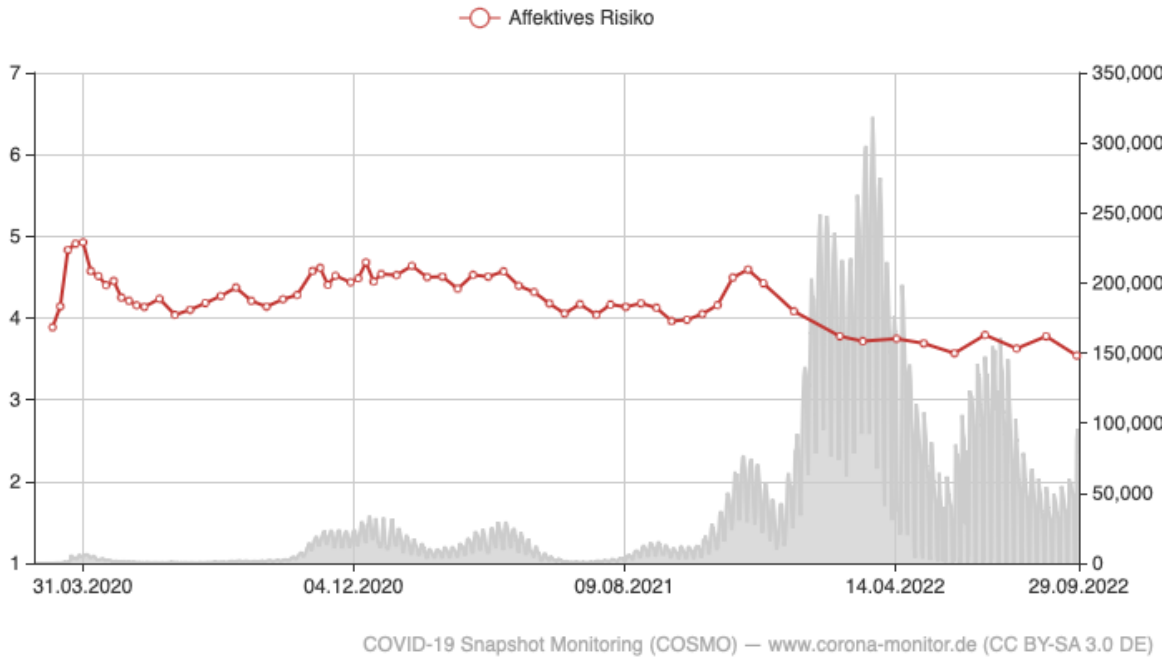


Abbildung 4–14: Affektives Risiko. 1 (niedrig) bis 7 (hoch), Mittelwert aus Angst, Sorge und dem Denken an die Situation. Grau unterlegt: Neuinfektionen, Skala rechte y-Achse.
Quelle: COSMO-Studie, COSMO-Explorer, Stand 29.9.2022 https://tinyurl.com/3vr9wk28

Die Auswertung der Angaben von 29.355 Personen, die im Rahmen der Datenspende-App des RKI (Website RKI https://tinyurl.com/2eezva7w) im Zeitraum Oktober 2021 bis Februar 2022 (Ende der Deltawelle und Beginn der Omikronwelle) zur Befolgung von Schutzmaßnahmen im privaten und im beruflichen Bereich befragt wurden ergab, dass die Einhaltung von Vorschriften und Empfehlungen von der individuellen Risikowahrnehmung, dem Vertrauen in die Regierung, der Wahrnehmung der Maßnahmen als nicht übertrieben und von sozialen Normen abhängt. Frauen und ältere Menschen befolgten die Maßnahmen stärker, Personen, die im privaten Bereich die Maßnahmen nicht befolgten, passten sich im beruflichen Bereich der dort vorherrschenden Norm an, d. h. wurden die Maßnahmen dort befolgt, taten sie es auch, wurden sie nicht befolgt, taten sie es auch nicht (Sprengholz et al. 23.12.2022).

Das Befolgen der Schutzmaßnahmen hängt auch mit dem zwischenmenschlichen Vertrauen zusammen. Befragte mit einem sehr niedrigen zwischenmenschlichen Vertrauen befolgen den Ergebnissen der SOEP-CoV-Studie (s. S. 350) zufolge Schutzmaßnahmen weniger häufig als solche mit einem niedrigen, mittleren, hohen und sehr hohen Vertrauen (Abbildung 4–15).

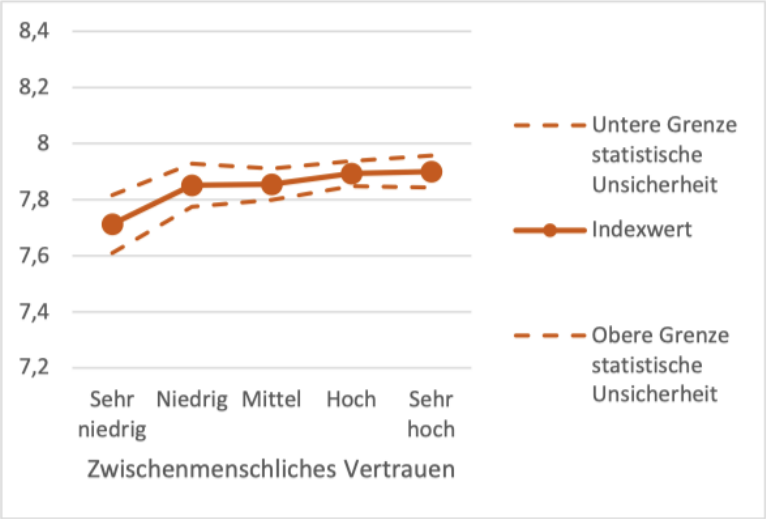


Abbildung 4–15: Befolgung von 9 COVID-19-präventiven Verhaltensweisen nach zwischenmenschlichem Vertrauen. y- Achse: Durchschnittliche Anzahl der befolgten Verhaltensweisen. Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

Das zwischenmenschliche Vertrauen wird in der SOEP-CoV-Studie mit 5 Fragestellungen erhoben („Im Allgemeinen kann man den Menschen vertrauen." / „Heutzutage kann man sich auf niemanden mehr verlassen." / „Wenn man mit Fremden zu tun hat, ist es besser, vorsichtig zu sein, bevor man ihnen vertraut."/ „Glauben Sie, dass die meisten Leute Sie ausnützen würden, falls sie eine Möglichkeit dazu hätten oder versuchen würden, Ihnen gegenüber fair zu sein?" / „Würden Sie sagen, dass die Leute die meiste Zeit versuchen, hilfsbereit zu sein oder nur ihre eigenen Interessen verfolgen?"). Der daraus gebildete Index hat sich seit 2008 ständig verbessert, auch im Pandemiejahr 2020 (Abbildung 4–16).

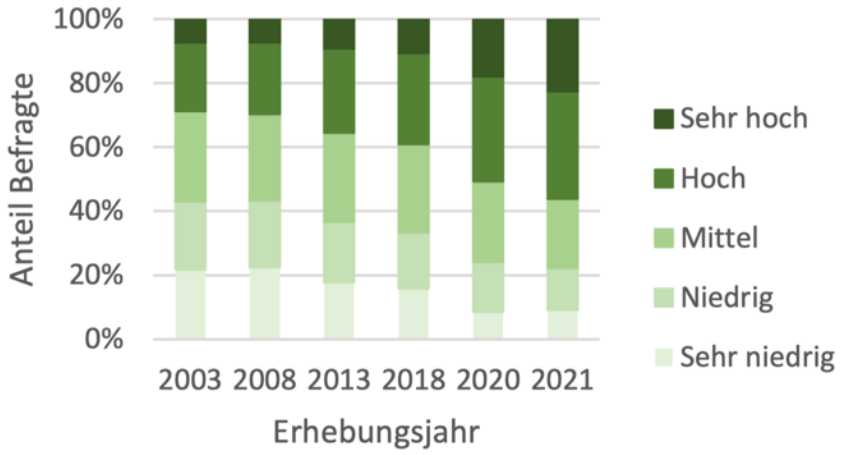


Abbildung 4–16: Zwischenmenschliches Vertrauen in der SOEP-CoV-Studie.
Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

4.7 Apps

4.7.1 Corona-Warn-App

Die Corona-Warn-App des RKI wurde zur Unterbrechung von Infektionsketten entwickelt. Sie war ab dem 16.6.2020 verfügbar und wurde zum 1.6.2023 in einen Ruhemodus versetzt. Gespeicherte Zertifikate und Eintragungen ins Kontakt-Tagebuch bleiben verfügbar, alle anderen Funktionen werden abgeschaltet. Von einer Löschung rät das RKI ab.

Die App erfasste Risikobegegnungen mit Personen, die ihren positiven Test in ihre App eingegeben hatten. Weiterhin zeigte die App lokale und bundesweite Daten zum Infektionsgeschehen und zur Anzahl der verabreichten Impfdosen. Sie enthielt eine Teststellensuche und bot die Möglichkeit, Testergebnisse und das EU-Impfzertifikat zu übertragen. Die Zahl der Downloads betrug mehr als 48 Mio.

Der Bundestag hatte mit der Reform des Infektionsschutzgesetzes am 18.11.2021 die Möglichkeit eröffnet, die Corona-Warn-App als Check-in-Methode in Restaurants usw. zu nutzen, d.h. die Gesundheitsämter bei der Kontakt-Nachverfolgung zu entlasten und die Aufgabe der Luca-App zu übernehmen.

Die App wurde gemeinsam von RKI, SAP und Deutscher Telekom entwickelt. Sie war in Deutschland und EU-weit in über 20 Sprachen verfügbar (Website RKI https://tinyurl.com/yyo8h7zt).

Ein Open Source-Projekt befasst sich mit der wissenschaftlichen Evaluation von Wirksamkeit und Nutzen der Corona-Warn-App (Website https://www.coronawarn.app/de/science/).

4.7.2 Luca App

Bei der Luca-App (https://www.luca-app.de) handelt es sich um die App eines kommerziellen Anbieters (nexenio https://www.nexenio.com). Die App diente zur Nachverfolgung von Infektionsketten durch Erstellen von elektronischen Gästelisten. Seit Ende März 2022 ist diese Funktion eingestellt. Besucher*innen checkten sich bis dahin durch Scannen eines QR-Codes mit ihrem Smartphone in der Gastronomie, bei Einzelhändlern, Friseuren, Konzertveranstaltungen usw. ein. Die Daten wurden verschlüsselt auf einem zentralen Server gespeichert. Die Gesundheitsämter konnten sich über eine Schnittstelle ihrer Kontaktnachverfolgungssoftware SORMAS an das System anschließen, sie erhielten bei einer bestätigten Infektion die entsprechenden Besucherlisten und konnten mit den Kontaktpersonen über E- Mail und Telefon Kontakt aufnehmen. 13 der 16 Bundesländer hatten eine Lizenz für die Luca App gekauft. An der Entwicklung der App war die deutsche Hip-Hop-Gruppe „Die Fantastischen Vier“ beteiligt (https://vimeo.com/488514570). Die Gewährleistung von Datensicherheit und Datenschutz wurde kritisiert, insbesondere wegen der zentralisierten Architektur, also der Speicherung aller Daten, die bei der Nutzung von Luca anfielen, auf einem Server (Wikipedia Luca App https://tinyurl.com/5xphxhh9). Der Zugriff auf Luca-App-Benutzerdaten durch die Polizei zu Ermittlungszwecken hatte Probleme der Datensicherheit verdeutlicht (Website luca-app 7.1.2022

https://tinyurl.com/343nkt43). Die Verträge mit den Gesundheitsämtern sind Ende März 2022 ausgelaufen. Die App soll nun Nutzer:innen bei der „digitalen Unterstützung des gesellschaftlichen Lebens“ unter dem Motto „Mehr vom Moment“ unterstützen (www.luca-app.de Juni 2022).

Abbildung 4–17: Luca-App: Frühjahr 2021, Gastronomie Langeoog. Eigenes Foto

4.7.3 SafeVac 2.0

SafeVac ist eine Smartphone-App zur Erhebung der Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen. Die App wurde vom Paul-Ehrlich-Institut entwickelt. Die offiziellen Aufklärungsbögen zu COVID-19-Impfstoffen weisen auf die App hin. Die Teilnehmer:innen werden siebenmal innerhalb von 3 Wochen nach der 1. Impfung und achtmal innerhalb von 4 Wochen nach der 2. Impfung nach ihrem Befinden und nach gesundheitlichen Beschwerden befragt. 6 und 12 Monate nach der letzten Impfung wird nach dem Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. nach einer Erkrankung gefragt.

In die App sind Impfstoffname (Handelsname), Chargennummer, Dosisnummer, Impfdatum und Indikation einzugeben.

Nach dem Arzneimittelgesetz handelt es sich um eine Anwendungsbeobachtung bzw. um eine prospektive einarmige Kohortenstudie (Oberle et al. 2020).

4.7.4 CovPass

Die CovPass-App ist ein Angebot des RKI zur Speicherung und Präsentation des digitalen Impfzertifikats der EU. Damit lässt sich das Impfzertifikat auch ohne die Corona-Warn-App präsentieren (https://www.digitaler-impfnachweis-app.de).

5 Auswirkungen von Infektionsschutzmaßnahmen

Die Infektionsschutzmaßnahmen im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie haben primär zum Ziel, Leben und Gesundheit der Menschen zu schützen. Konkrete Orientierungspunkte in der Praxis sind dabei u.a. die medizinischen Kapazitäten mit der Anzahl der verfügbaren Intensivbetten und die behördlichen Kapazitäten zur Nachverfolgung der Neuinfizierten. Die politisch verordneten Maßnahmen waren bzw. sind weitreichend, greifen in Grundrechte ein, betreffen alle Lebensbereiche und erfordern sorgfältige Abwägungen von Nutzen und Schäden. Im Folgenden sollen skizzenhaft Elemente für eine Bilanz von Nutzen und Schäden der Infektionsschutzmaßnahmen dargelegt werden. Ein möglichst präzises Bild ist für die Güterabwägung von Schutz von Leben und Gesundheit auf der einen Seite und „Kollateralschäden“ auf der anderen Seite erforderlich.

Die Bilanzierung nach anderthalb Jahren Pandemie ist aus mehreren Gründen methodisch anspruchsvoll.

Effekte von Infektionsschutzmaßnahmen

- beziehen sich auf Outcomes im Vergleich zum unbeeinflussten Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie; Bezogen auf die COVID-19-Mortalität würde das beispielsweise bedeuten, die jetzigen Daten zur Mortalität mit der Mortalität zu vergleichen, wie sie ohne Infektionsschutzmaßnahmen gewesen wäre; diese Daten liegen naturgemäß nicht vor, sondern müssen mit Modellierungen errechnet werden, die auf einer Reihe von Annahmen beruhen
- ergeben sich in allen Lebensbereichen; es müssen Entscheidungen getroffen werden, welche Bereiche als relevant und erfassbar betrachtet werden
- unterscheiden sich weltweit, aber auch innerhalb geographischer Einheiten eines Landes
- unterscheiden sich in Bevölkerungsgruppen, insbesondere nach sozioökonomischem Status, Lebensalter, Ethnie, Geschlecht
- müssen gemessen werden; die Maßeinheiten sind aber unterschiedlich; so ist die Entwicklung des Bruttoinlandsprodukts in Euro darstellbar, die Verzögerung im Lernfortschritt von Schülern bei Homeschooling z. B. in Wochen oder Monaten.

In diesem Abschnitt geht es darum, wesentliche Bereiche für Nutzen und Schäden zu benennen (Tabelle 5–1) und exemplarisch einige Ergebnisse vorzustellen.

Tabelle 5–1: Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Nutzen	Schäden
weniger COVID-19-Krankheitsfälle	Impfnebenwirkungen und Impfkomplikationen
weniger COVID-19-Todesfälle	Einschränkung von Grundrechten
weniger COVID-19-Krankenhausfälle	Rückgang des Bruttoinlandsprodukts
weniger COVID-19-Langzeitschäden	Umsatzrückgang in Einzelhandel (mit Ausnahmen), Gastronomie, Hotels, Kultur-, Dienstleistungs-, Sport- und Freizeiteinrichtungen
weniger Fälle von Influenza und anderen viralen Atemwegserkrankungen	psycho-soziale Belastungen/Verlust von Lebensqualität
weniger unnötige Behandlungen	Minderung sozialer Kontakte
weniger Straftaten	Beeinträchtigung der Schulbildung
weniger Verkehrsunfälle	möglicherweise niedrigere Impfraten bei Kindern für die üblichen Kinderimpfungen – für Deutschland bislang widersprüchliche Daten (LGL 2023)
weniger außerhäuslicher Alkoholkonsum, weniger Alkoholunfälle	mutmaßlich schlechtere Verläufe bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs
	Aufschieben oder Nichtdurchführung notwendiger Behandlungen
	verminderte Autonomie von Frauen
	Zunahme häuslicher Gewalt
	Zunahme sexualisierter Gewalt und sexuellen Missbrauchs bei Kindern
	höhere Zahl von Drogentoten
	höherer Tabakkonsum

5.1 Erwachsene

Lebensqualität

Eine Befragung von 1396 Nutzer:innen der Corona Health App mit einem Instrument der WHO (World Health Organization Quality of Life Questionnaire, WHOQOL-BREF) zwischen Juli und Dezember 2020 ergab niedrigere Werte für Frauen, jüngere Menschen und für Personen, die ihrer Arbeit nicht oder nur in vermindertem Umfang nachkommen konnten im Vergleich zu Befragten, die von zu Hause

oder am regulären Arbeitsplatz arbeiten konnten und mit anderem Menschen zusammen lebten (Eicher et al. 2021).

Psychische Gesundheit

Die psychische Gesundheit in Bevölkerungen vor und während der SARS-CoV-2-Pandemie untersuchte eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 134 Kohortenstudien. Dabei zeigten sich auf der Ebene der Allgemeinbevölkerung keine negativen Veränderungen für die allgemeine psychische Gesundheit oder Angstsymptome, aber eine minimale Verschlechterung der Depressionssymptome. Bei Frauen ist jedoch eine eher geringe Verschlechterung der allgemeinen psychischen Gesundheit sowie der Symptome von Angst und Depression festzustellen, was die Autor:innen damit erklären, dass Frauen eine unverhältnismäßig größere Belastung durch die Pandemie erfahren haben (Sun et al. 8.3.2023).

Substanzkonsum

Tabak

Während im langfristigen Trend der Tabakkonsum in Deutschland zurückgeht, deuten erste Daten darauf hin, dass er in der Coronakrise wieder etwas gestiegen sein könnte. Einflussfaktoren könnten z.B. das Bedürfnis nach Stressreduktion und die vermehrte Arbeit im Homeoffice sein, wo Rauchverbote am Büroarbeitsplatz nicht gelten.

In einer Befragung gaben 42,7 % der Raucher:innen an, in der Pandemie vermehrt geraucht zu, 11 % während der Pandemie mit dem Rauchen aufgehört zu haben.

Die Deutsche Befragung zum Rauchverhalten (DEBRA) Studie, eine zweimonatliche, repräsentative, persönlich-mündliche Befragung zum Konsum von Tabak und alternativen Nikotinabgabesystemen (ANDS, wie E-Zigaretten und Tabakerhitzer) in der deutschen Bevölkerung, zeigt einen Anstieg des Anteils von Tabakkonsumenten in den Altersgruppen 18 bis 24 Jahre und ab 25 Jahre (Abbildung 5–1)

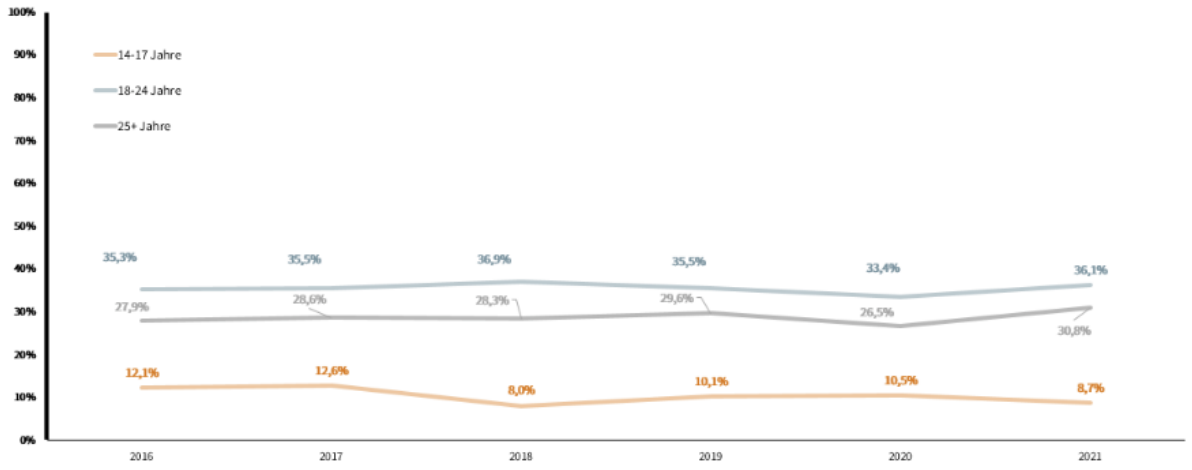


Abbildung 5–1: Prävalenz aktueller Tabak-Raucher*innen nach Alterskategorien und Jahr der Datenerhebung. Quelle: DEBRA-Studie https://www.debra-study.info

Alkohol

Der Konsum von Alkohol hat in Deutschland im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019 abgenommen. Für das Jahr 2020 meldet das Statistische Bundesamt im Vergleich zum Vorjahr einen Rückgang im Konsum von Schaumwein um 2,1 % von Spirituosen um 0,9 % und Bier um 5,4 % (Statistisches Bundesamt 25.3.2021 https://tinyurl.com/2ny8h3tn).

Eine anonyme, nicht repräsentativen Online-Befragung im Frühjahr 2020 ergibt allerdings kein einheitliches Bild – der größte Teil der Befragten gibt einen unveränderten Konsum an, ein jeweils relevanter Anteil gibt an, viel mehr bzw. viel weniger getrunken zu haben (Abbildung 5–2).

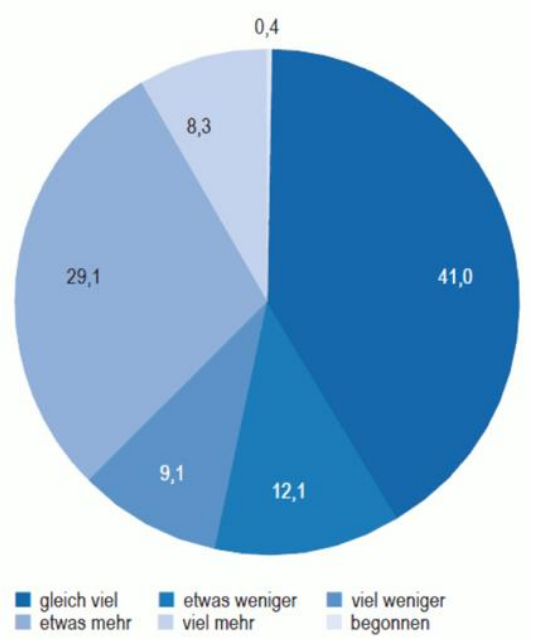


Abbildung 5–2: Änderung des Alkoholkonsumverhaltens. Quelle: Georgiadou et al. 2020.

Eine europaweite Online-Befragung von 40.064 Personen in 21 Ländern im Zeitraum vom 24.4. bis 22.7.2020 ergab bereits eine Minderung des durchschnittlichen Alkoholkonsums, der in Deutschland allerdings geringer ausfiel als im Durchschnitt der anderen 20 Länder. Die Unterschiede zwischen Deutschland und den übrigen Ländern im Hinblick auf Trinkfrequenz, Trinkmenge und Rauschtrinken zeigt Abbildung 5–3. Differenzierter betrachtet nahm in Deutschland die Trinkmenge in der mittleren Altersgruppe zu, in der oben und unteren Altersgruppe ab. Lag keine negative Auswirkung der Pandemie auf die berufliche und finanzielle Situation vor, nahm die Trinkmenge ab, bei negativer Auswirkung nahm sie zu. Personen mit einem risikoarmen Konsum tranken seit Beginn der Pandemie eher weniger, Personen mit riskantem Konsummuster erhöhten ihre Trinkmenge (Manthey et al. 2020).

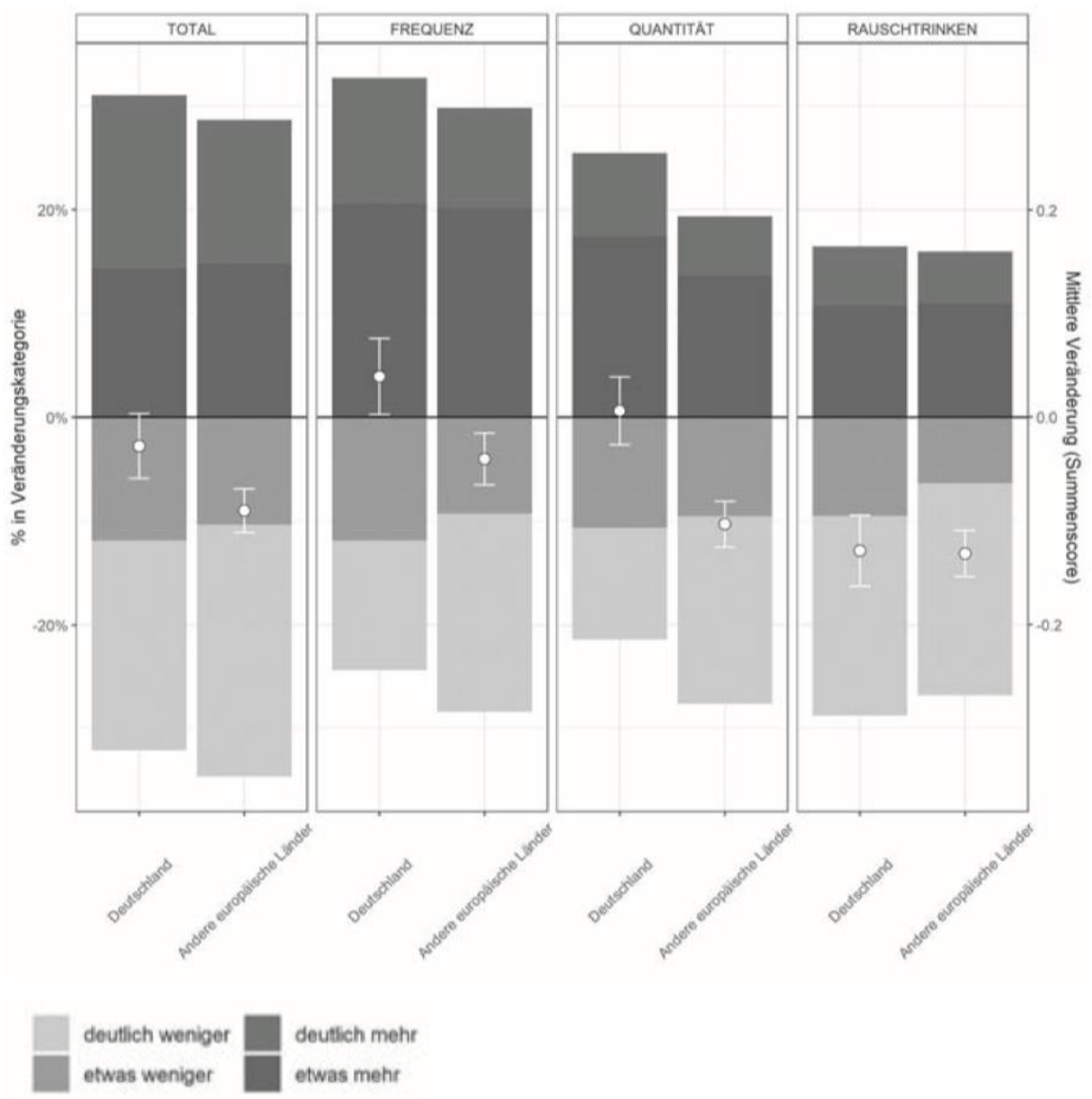


Abbildung 5–3: Prozentuale und mittlere Veränderung des Alkoholkonsums unter Befragten aus Deutschland und anderen europäischen Ländern. Quelle: Manthey et al. 2020

Verminderter Alkoholkonsum in Verbindung mit verminderter Mobilität haben von 2019 auf 2020 zu einem deutlichen Rückgang der Zahl der Personen geführt, die bei Alkoholunfällen verletzt oder getötet wurden (DHS

Illegale Drogen

Der jährliche Drogenbericht der Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDAA) berichtet über die aktuelle Situation illegaler Drogen in der Europäischen Union sowie aus Norwegen und der Türkei. Der Lockdown wirkte sich auf Herstellung, Handel, Vertrieb und Konsum von illegalen Drogen aus: der Straßenverkauf nahm ab, Onlinehandel und Handel über private Messengerdienste nahmen zu; Handelswege über Land wurden durch Seewege mit Containerschiffen

ersetzt; diejenigen, die bereits vor der Pandemie Dogen nutzten, konsumierten eher mehr, der Gelegenheitskonsum nahm dagegen ab, ebenso der Konsum im Party- und Nachtleben.

Die Versorgung Suchtkranker war in der ersten Pandemiewelle stark eingeschränkt, die Angebote wurden in Deutschland aber zügig wieder aufgebaut und der Situation angepasst (EMCDAA 2021, Pressemitteilung Drogenbeauftragter 9.6.2021 https://tinyurl.com/yc8abyax).

Eine bayerische Untersuchung der Veränderungen in der ersten Pandemiewelle zeigte, dass niedrigschwellige Einrichtungen ihre Angebote reduzierten oder vorübergehend einstellten und viele Beratungsstellen ihre Angebote auf telefonische oder digitale Beratung umstellten. Einige Behandlungsformen waren, wie z. B. Gruppentreffen der Selbsthilfe und Rehabilitation waren untersagt (STGMP 2021, S. 78 ff.).

In Deutschland ist die Zahl der an illegalen Drogen Verstorbenen im Jahr 2021 auf 1826 gestiegen; 2020 waren es noch 1581 und 2017 1272 Todesfälle (Pressemitteilung Drogenbeauftragter 16.5.2022 https://tinyurl.com/ksz3dzvt). Ein Zusammenhang mit der Pandemie und den Infektionsschutzmaßnahmen erscheint möglich, z. B. durch Einschränkungen der Drogenhilfestrukturen und erschwerte Inanspruchnahme von Hilfsangeboten. Der Einfluss der Infektionsschutzmaßnahmen auf die Zunahme der Drogentoten ist jedoch schwer abschätzbar.

Eine Online-Befragung von Drogenkonsumierenden zwischen März und April 2021 in 21 EU- und neun Nicht-EU-Ländern zeigte insbesondere einen erhöhten Konsum von Cannabis und eine verminderten Konsum von Partydrogen, wie Ecstasy/MDMA. 93 % der Drogenkonsumenten gaben an, in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert zu haben, 35 % MDMA/Ecstasy und 28 % Amphetamin. Der häufigste Ort des Konsums war das häusliche Umfeld (Abbildung 5–4).

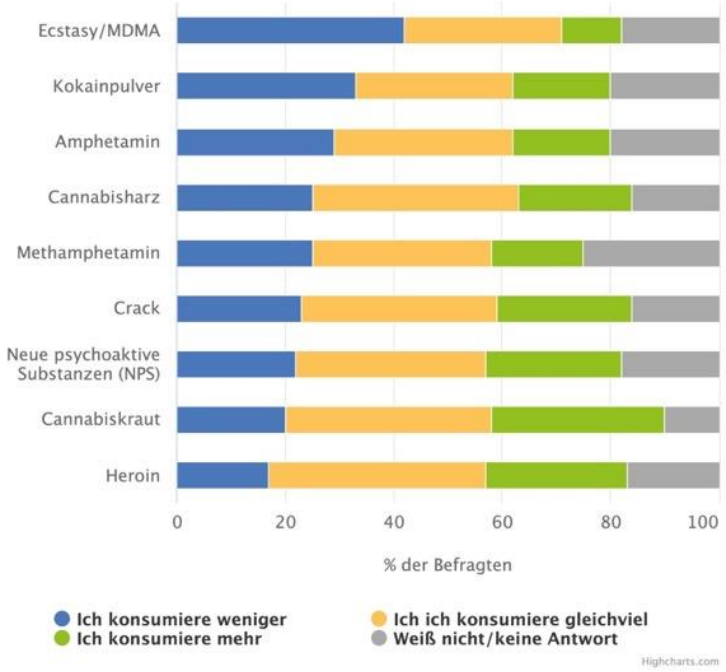


Abbildung 5–4: Veränderungen des Konsums von Drogenkonsumenten. Quelle: EMCDDA 15.12.2021 https://tinyurl.com/38pypdd2

Als weiteres Schlaglicht für den Anstieg der Drogentoten seien die USA aufgeführt. Die Zahl der an einer Überdosis Verstorbenen wird hier nach derzeitigen noch unvollständigen Meldedaten auf 93.931 im Jahr 2020 geschätzt, 2019 waren es noch 72.151 (National Center for Health Statistics, Stand der Auswertung 4.7.2021 https://tinyurl.com/yt9h8rcn). Dies steht im Zusammenhang mit der geringeren Verfügbarkeit von Heroin und dem daraus folgendem vermehrtem Gebrauch der billigeren und leichter verfügbaren Substanz Fentanyl. Fentanyl ist im Vergleich zu Heroin vielfach stärker und auch schneller wirksam, billiger und weniger gleichmäßig konzentriert; es wird häufiger geraucht als intravenös gespritzt und auch anderen Drogen beigemischt. Dadurch kommt es häufiger zu Überdosierungen und zum Tod durch Atemdepression. Dies wird noch dadurch befördert, dass der Konsum mehr als vor der SARS-CoV-2-Pandemie entgegen präventiven Empfehlungen allein erfolgt. Dadurch wird im Fall der Überdosierung seltener Hilfe gerufen, das rettende Gegenmittel Naloxon wird seltener verabreicht. Infektionsschutzmaßnahmen – die in den USA insgesamt weniger ausgeprägt waren als z.B. in Deutschland – dürften eher wenig zum Anstieg der Todesfälle an Überdosierungen beigetragen haben. Im Vordergrund stehen eher pandemiebedingte Veränderungen im Konsummuster in Verbindung mit einem chronisch defizitären Hilfesystem für Drogenabhängige.

Einsamkeit bei Erwachsenen

In einer Befragung von 113.928 Teilnehmer:innen der NAKO-Gesundheitsstudie im Mai 2020 gaben 31,7 % an, sich einsam zu fühlen, Frauen und junge Menschen häufiger als Männer und ältere Personen. Mit der stärkeren Wahrnehmung des Einsamkeitsgefühls nahmen Angst- und Depressionssymptome zu. Diejenigen, die sich im Mai 2020 einsam fühlten, hatten bereits bei der Basisuntersuchung, die im Mittel 2,5 Jahre vorher stattgefunden hatte, deutlich höhere Werte für Depressions- und Angstsymptome (Berger et al. 2021).

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 34 Studien bis Dezember 2021 mit insgesamt 215.026 Teilnehmer:innen weist auf eine Zunahme von Einsamkeit während der Pandemie hin (Ernst et al. 2022).

Psychische Belastungen von Hochaltrigen

In zwei Befragungswellen von Mai bis Juni 2020 und März bis Mai 2021 wurden 156 Hochaltrige nach Depressivität, Ängstlichkeit und Somatisierung sowie nach der wahrgenommenen sozialen Unterstützung befragt. Befragte, die schon in der ersten Befragung ein erhöhte Belastung aufwiesen, zeigten sich in der 2. Befragung noch stärker belastet. Höhere Wert in der wahrgenommenen sozialen Unterstützung gingen mit niedrigeren Belastungswerten einher. Die wahrgenommene soziale Unterstützung änderte sich im Zeitverlauf nicht wesentlich (Gerhards et al. 2023).

Psychische Belastungen und Suizide

Krisen und existentielle Bedrohungen sind Risikofaktoren für psychische Störungen, die Verschlechterung von psychischen Symptomen und Suizidalität (Röhrle 9.7.2021). Aber nicht nur die Pandemie, sondern auch die zu ihrer Eindämmung ergriffenen Infektionsschutzmaßnahmen können psychische Belastungen verursachen. So belasten z. B. eingeschränkten Besuchsmöglichkeiten die

Bewohner*innen von Pflegeheimen und ihre Angehörigen sowie das Pflegepersonal, die Schließungen von Bildungseinrichtungen die betroffenen Kinder bzw. Studierenden. Zu bedenken sind auch die in ihrer wirtschaftlichen Existenz bedrohten Menschen, insbesondere im Groß- und Einzelhandel, im verarbeitenden Gewerbe, im Gastgewerbe und in den Bereichen Kunst, Unterhaltung und Erholung, sowie Verkehr und Kommunikation (s. S. 116).

Daher ist die Vermutung begründet, dass es im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie zu einer Zunahme von Suiziden kommt. Bisherige Untersuchungen bestätigen dies aber nicht.

Suizide Deutschland

Im Pandemiejahr 2020 keine vermehrten Suizide in Deutschland feststellbar, erste Hinweise für Zunahme 2022

Verschiedene Datenquellen, insbesondere die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes, zeigen keine Zunahme von Suiziden in Deutschland im Pandemiejahr 2020. In Bayern stieg die Zahl der Suizide 2022 im Vergleich zum Vorjahr (s. u.).

Die Zahl der Suizide seit 2010 in Deutschland zeigt Abbildung 5–5. Im Vergleich zu den Vorjahren ist in den ersten beiden Pandemiejahren nicht zu einem deutlichen Anstieg der Suizide gekommen.

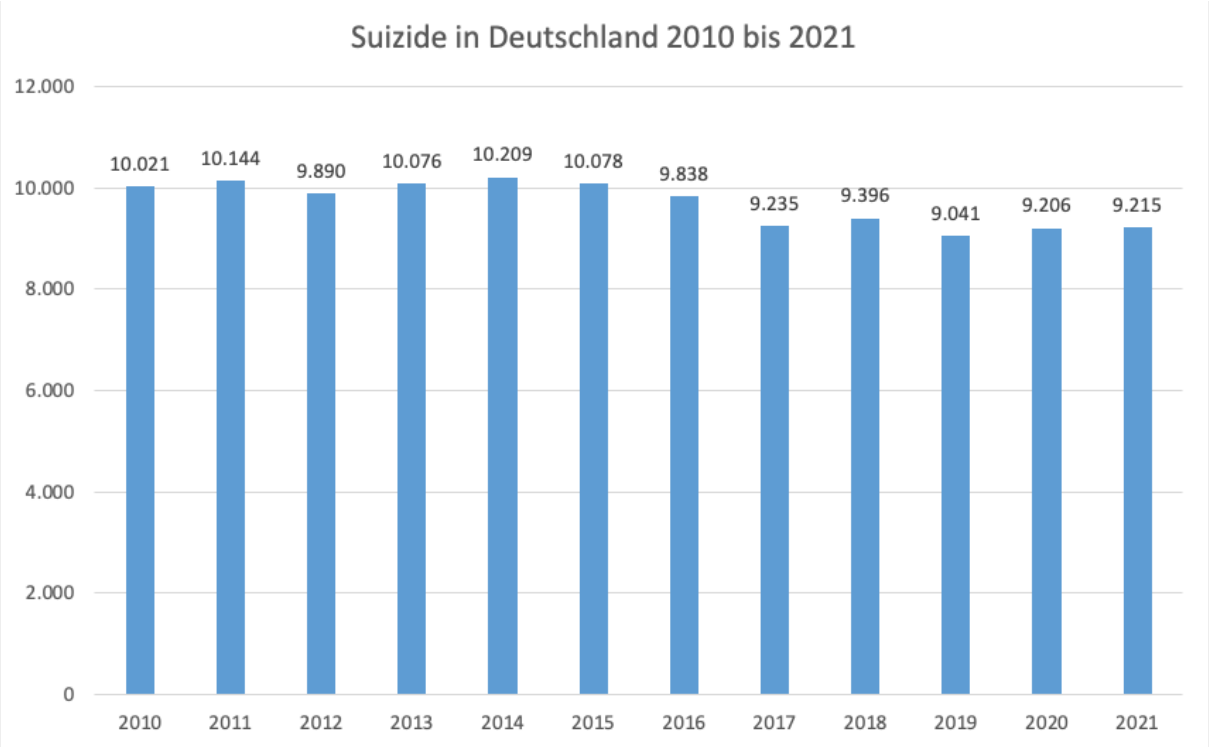


Abbildung 5–5: Suizide in Deutschland.
Quelle: Statistisches Bundesamt 16.12.2022. Todesursachenstatistik 2021
https://tinyurl.com/32rhm24h

Die Zahl der Suizide von Personen unter 20 Jahren war nach der Todesursachenstatistik von 2019 bis 2021 stabil (2019 185, 2020 180 und 2021 189).

Eine Analyse der Suizidtodesfälle, die durch polizeilichen Kriminalstatistiken in 3 Bundesländer im Zeitraum Anfang 2017 bis Ende 2021 erfasst wurden, zeigt bei Männern eine sinkende Tendenz, bei Frauen einen Anstieg von 2020 auf 2021 leichte Abnahme (Abbildung 5–6) (Radeloff et al. 5.5.2022).

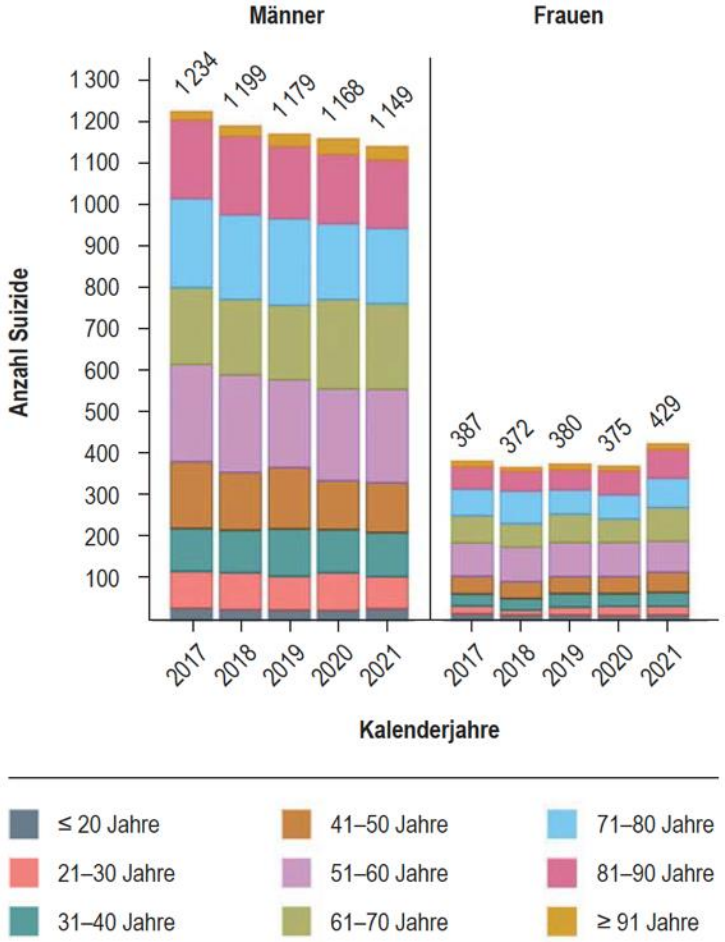


Abbildung 5–6: Anzahl der Suizide nach Altersschichten und Kalenderjahr laut Kriminalstatistik der Länder Rheinland-Pfalz, Sachsen und Schleswig-Holstein. Quelle: Radeloff et al. 5.5.2022

In Bayern sind 2022 208 Suizide mehr als 2021 erfasst, entsprechend einem Anstieg um 13 % (Abbildung 5–7).

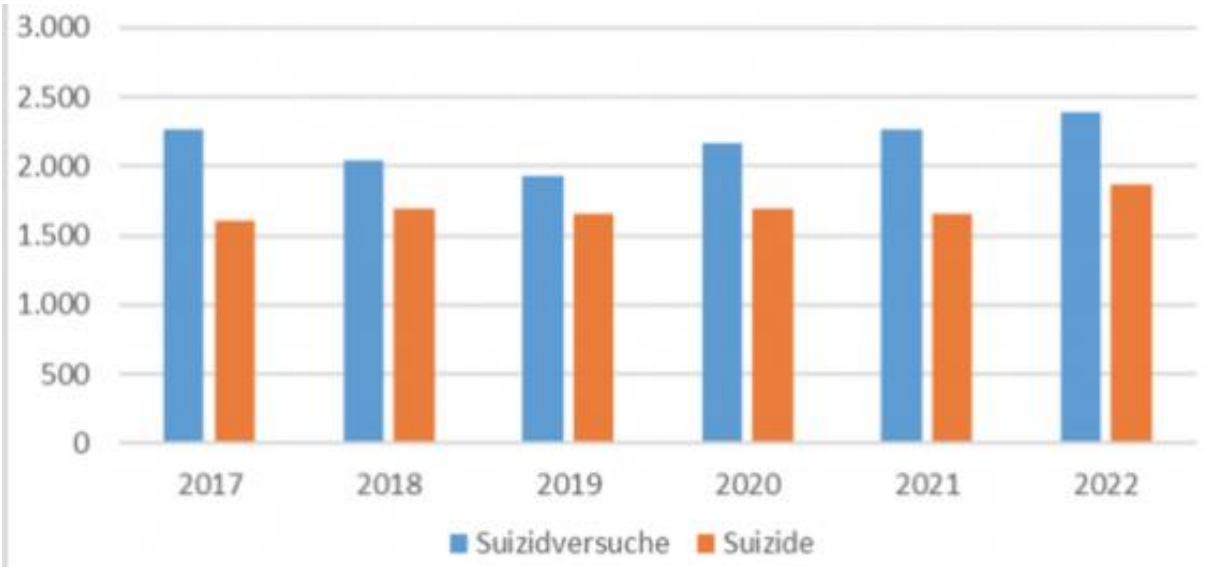


Abbildung 5–7: Suizide in Bayern 2017– 2022. https://tinyurl.com/3uhf9zd9. Datenquelle: Bayerisches Staatsministerium des Inneren

Die Analyse der Daten zu Todesfällen durch Suizid für die Stadt Leipzig zeigte keine Erhöhung für 2020 im Vergleich zum Zeitraum von Januar 2010 bis September 2020 (Radeloff et al. 19.1.2021).

Im Vergleich der Monate März bis Dezember 2020 und 2019 zeigte sich für die Stadt Frankfurt am Main bei den in die psychiatrischen Kliniken aufgenommenen Patienten kein Anstieg der vollendeten Suizide, jedoch ein Abfall der Suizidversuche. Anteilsmäßig stieg der Anteil von Suizidversuchen bei alleinlebenden Menschen in häuslicher Umgebung. Die Autor:innen vermuten, dass 2020 aufgrund der Lockdown-Bedingungen ein höherer Anteil von Suizidversuchen nicht erfasst wurde als 2019 (Reif-Leonhard et al. 4.7.2022)

Eine Studie mit Daten von 37 von 159 deutschen Kinderintensivstationen zeigte keine vermehrte Aufnahme von Kindern und Jugendlichen nach Suizidversuch für das Jahr 2020 im Vergleich zu den Jahren 2017 bis 2019; im Jahr 2021 mit einer längeren Lockdownphase war die Zahl der Aufnahmen bei den noch teilnehmenden 27 Kinderintensivstationen jedoch etwa zweifach höher als im Vergleichszeitraum (Bruns et al. 11.5. 2022).

Suizide international

In einer Auswertung von Daten aus 21 Ländern (16 Hocheinkommensländer, 5 Länder mit mittlerem Einkommen im oberen Bereich) zeigte sich zwischen Anfang April und Ende Juli 2020 insgesamt kein Anstieg der Suizide im Vergleich zu Daten, die mindestens bis zum 1.1.2019, teilweise bis zum 1.1.2016 zurückreichten. In 12 Ländern bzw. Regionen war die Suizidrate niedriger als zuvor. In Japan, Puerto Rico und der Stadt Wien zeigten sich bei Ausdehnung der Beobachtungsperiode bis zum 31.10.2020 hingegen ein Anstieg der Suizide; in Japan könnte der Anstieg der Arbeitslosigkeit und in Puerto Rico die Verschärfung der langjährigen wirtschaftlichen Rezession zum Anstieg beigetragen haben, der Anstieg in Wien sollte wegen der kleinen Zahlen und möglicher Zufallsschwankungen mit Vorsicht interpretiert werden (Pirkis et al. 13.4.2021).

Eine systematische Übersichtsarbeit zur Häufigkeit von Gedanken und Verhalten zu Selbstschädigung und Suizid (Suicidal and self-harm thoughts and behaviour, STBs) bei SARS-CoV-2-Infektion wertete 12 Studien aus 9 Studienpopulationen aus, die im Zeitraum Januar 2020 bis Juli 2021 erschienen waren. Die Mehrzahl der Studien fanden einen Zusammenhang zwischen COVID-19 und STBs, insbesondere 2 Auswertungen der UCL COVID-19 Social Study (Studienwebsite https://www.covidsocialstudy.org). Grundsätzlich scheinen STBs bei COVID-19 häufiger aufzutreten als bei Nicht-Infizierten. Erhöhte Suizidraten bei COVID-19-Infizierten wurde jedoch nicht festgestellt (Sinyor et al. 9.5.2022).

5.2 Familien

Für die 11 Mio. Kinder und Jugendlichen in Kitas und Schulen sowie die dazugehörigen 13,1 Mio. Elternpaare und 1,5 Mio. Alleinerziehenden gingen die nicht-pharmakologischen Interventionen, insbesondere die Schließungen von Kitas und Schulen, mit Herausforderungen und Belastungen einher. Erkenntnisse zu den Auswirkungen sind aus einer Reihe von Studien zu beziehen.

Dazu zählen

- die Corona-KiTa-Studie des Deutschen Jugendinstituts und des RKI zur Untersuchung der Pandemiefolgen für Kitas, Tagespflege, Kinder und Eltern https://corona-kita-studie.de
- die COPSY- Längsschnittstudie des Universitätsklinikums Eppendorf mit dem Schwerpunkt psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen https://tinyurl.com/5ys4ftvk9
- das Beziehungs- und Familienpanel pairfam, eine jährliche Befragung zur Erforschung der partnerschaftlichen und familialen Lebensformen (13 Befragungswellen von 2008 bis 2021) https://www.pairfam.de
- der Präventionsradar von IFT-Nord und die DAK Gesundheit; jährliche Wiederholungsuntersuchung zur Kinder- und Jugendgesundheit in Schulen seit Schuljahr 2016/2017 https://www.praeventionsradar.de

Zusammenfassung

Die Pandemiesituation führte bei Eltern einerseits zu Belastungen und häufig zu negativen Gefühlen wie Existenzängsten, Schuldgefühlen und Erschöpfung. Manche Eltern konnten aber andererseits der Ausnahmesituation auch Positives abgewinnen, insbesondere die zusätzliche Zeit für die Familie, Entschleunigung und neue Freiräume für die Kinder.

Corona-KiTa-Studie

Familien waren von den Lockdownmaßnahmen in besonderem Maße betroffen. Die betroffenen und im Rahmen der Corona-KiTa-Studie untersuchten Bereiche des familiären Alltagslebens zeigt Abbildung 5–8

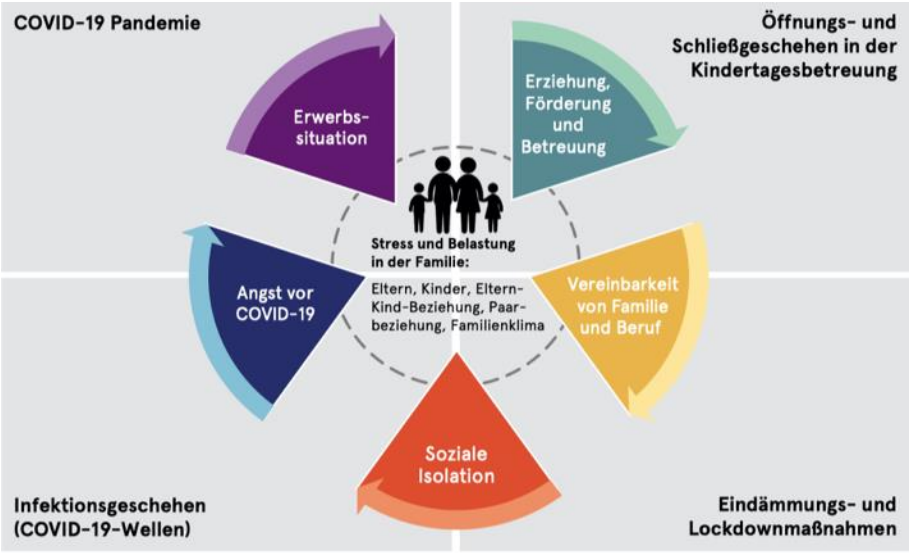


Abbildung 5–8: Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf Familien.
Quelle: Kuger et al. 2.11.2022. S. 120

Das Familienklima, das subjektive Stresserleben und die Belastung durch die zusätzliche häusliche Betreuung des Kindes bzw. der Kinder wurden in der Corona-KiTa-Studie von November 2020 bis Mai 2022 zu 10 Zeitpunkten auf einer Skala von „1 trifft überhaupt nicht zu“ bis „5 trifft voll und ganz zu“ erfragt. Seit Beginn der Messung im November 2020 hält sich das Familienklima mit geringen Schwankungen auf hohem Niveau. Subjektives Stresserleben und Betreuungsbelastung erhöhten sich erwartungsgemäß während der Kita-Schließungsphasen (Abbildung 5–9).

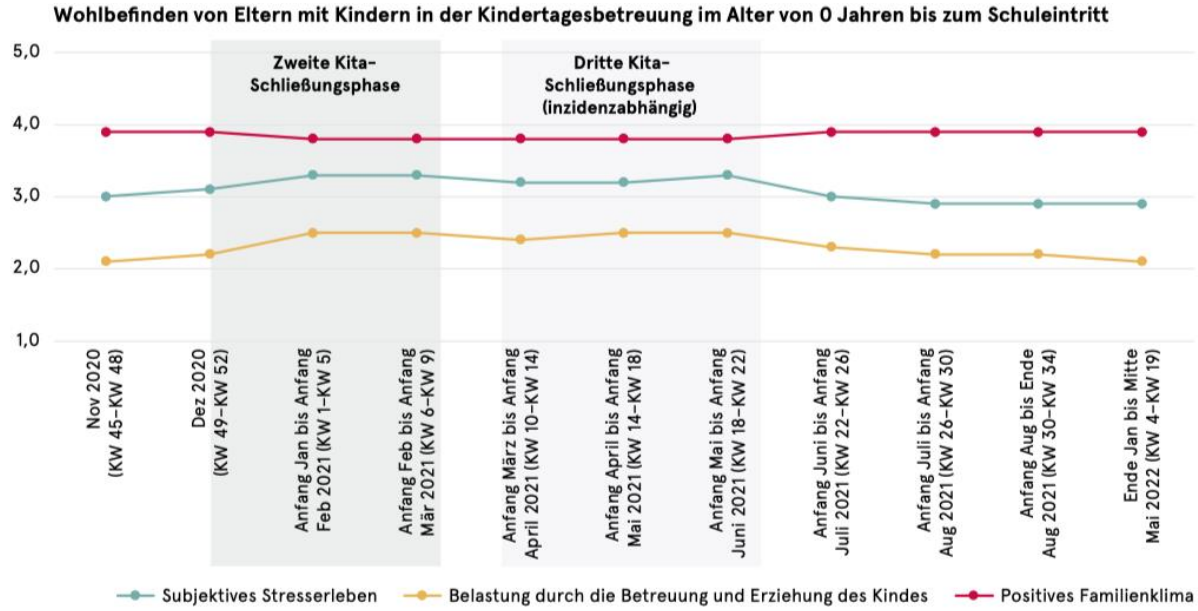


Abbildung 5–9: Subjektives Stresserleben, Belastung durch die Betreuung und Erziehung des Kindes und Familienklima von Eltern mit Kindern in Kitas November 2020 bis Mai 2022. Kuger et al. 2.11.2022

COPSY-Studie

In der COPSY-Studie (Corona und Psyche) wurde eine repräsentative Stichprobe von 2319 Familien mit 7- bis 17-jährigen Kindern Deutschland zu 4 Zeitpunkten der SARS-CoV-2-Pandemie nach psychischen und sozialen Belastungen online befragt. Die erste Befragung fand im Mai bis Juni 2020 nach der 1. COVID-19-Welle statt, die zweite Befragung im Dezember 2020/Januar 2021 während der 2. Welle, die dritte Befragung im September/Oktober 2021 während der 4. Welle, die 4. Befragung im Februar 2022 während der 5. Welle (Vorherrschen der Omikronvariante). Zur Befragung wurden international validierte Screening-Fragebögen eingesetzt.

Die COPSY-Studie knüpft an die BELLA-Studie (Befragung zum seeLischen WohLbefinden und VerhAlten https://tinyurl.com/yckpnfah) an, die seit 2003 im Rahmen der KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland www.kiggs-studie.de) eingesetzt wurde. Daher sind Vergleichsdaten zur Präpandemiezeit verfügbar.

Der Verlauf zeigt einen Anstieg der Belastungen im Vergleich zu den präpandemischen Werten mit Höhepunkt um die Jahreswende 2020/2021 und seitdem bis zur letzten Befragungswelle im Herbst 2022 eine deutliche Tendenz zur Erholung (Abbildung 5–10).

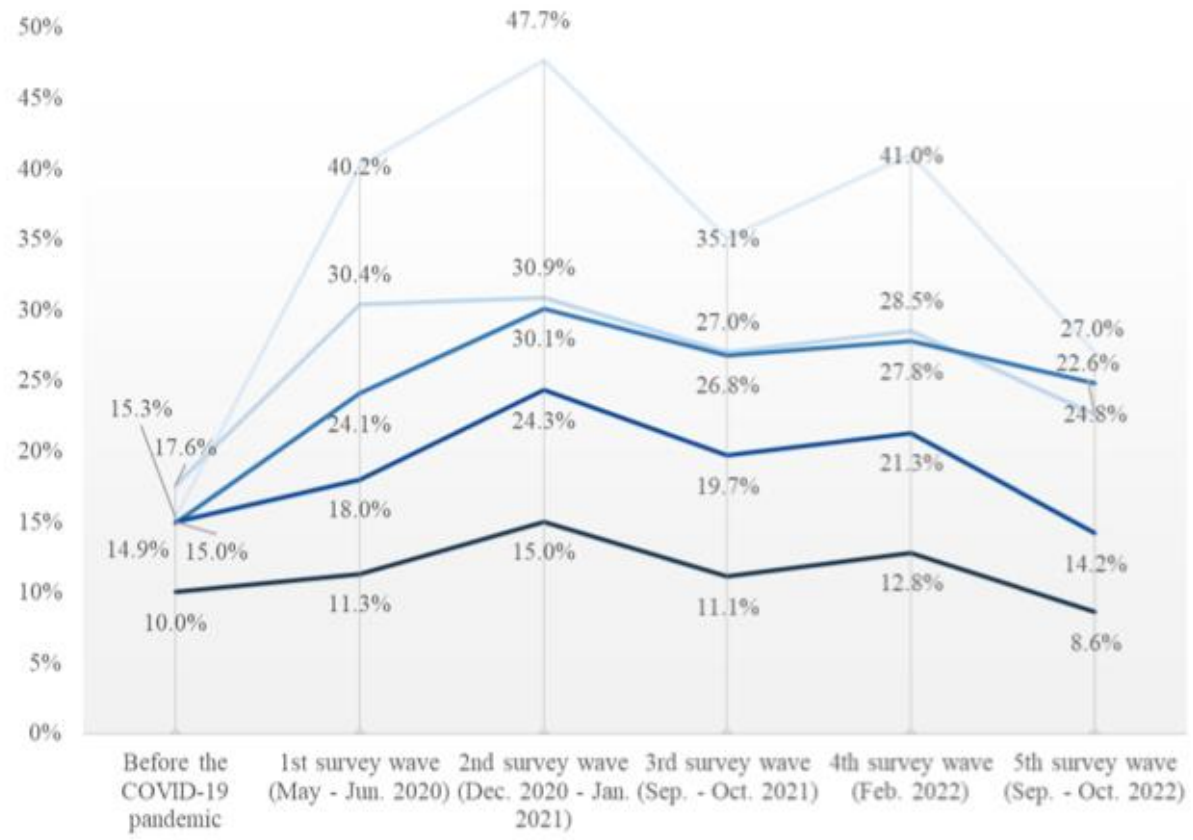


Abbildung 5–10: Ergebnisse von 5 Befragungswellen der COPSY-Studie – Lebensqualität, psychische Auffälligkeiten, Angstsymptome und depressive Symptome vor und während der SARS-CoV-2-Pandemie. Quelle: Ravens-Sieberer et al. Preprint 11.1.2023

Belastungen von Familien

In einer Befragung des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Jugendinstitut ging es um die Belastungen durch Einschränkungen von Kindergarten- und Schulbetrieb durch die Quarantänemaßnahmen insgesamt und um finanzielle Sorgen während der Pandemie. Insgesamt gaben 65,2 % der 3000 befragten Mütter an, sich belastet zu fühlen. Mütter mit einfacher Schulbildung, niedrigem Haushaltseinkommen (< 1500 Euro) und Alleinerziehende geben deutlich häufiger familiäre Belastungen und finanziellen Sorgen an als Mütter mit hoher Schulbildung, hohem Haushaltseinkommen (> 3000 Euro) und Mütter mit Partner. Die meisten Mütter geben an, dass die Gesundheit ihrer Kinder sehr gut sei (79,3 %) und im Laufe der Pandemie unverändert geblieben sei. 16,3 % geben eine Verschlechterung an, hier sind die Kinder aus Niedrig-Einkommens-Haushalten mit 29,4 % überrepräsentiert, in einkommensstarken Haushalten sind es 13,7 % (Zok und Roick 28.7.2022).

Gesundheitsämter

Die Gesundheitsämter haben während der ersten SARS-CoV-2-Welle viele ihrer originären, präventiv ausgerichteten Aufgaben wegen zusätzlicher dringender Aufgaben im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie nur eingeschränkt oder gar nicht wahrnehmen können, wie eine Befragung von 11 nordrhein-westfälischen Kommunen ergab. Dazu zählen Schuleingangsuntersuchungen, zielgruppen- und bedarfsorientierte Untersuchungen, Kooperationen im Bereich Kinderschutz und Frühe Hilfen und Maßnahmen zum Schließen von Impflücken (Horacek et al. 19.4.2021).

5.3 Kinder und Jugendliche

Auf den Punkt gebracht

Die Lockdown-Maßnahmen gehen mit Einschränkungen und Belastungen für Kinder, Jugendliche und ihre Familien einher. Die körperliche und seelische Gesundheit hat sich bei einem Teil der Kinder und Jugendlichen in der Pandemie verschlechtert, jedoch mit Tendenzen zur Verbesserung im Pandemieverlauf. Überwiegend besteht in den Familien trotz deutlicher und nach sozialer Lage sehr unterschiedlicher Belastungen eine optimistische Grundhaltung. Viele Eltern und Kinder können sich an der vermehrt miteinander verbrachten Zeit erfreuen. Unzureichend erforscht ist die Situation von Familien, die auch vor der Pandemie bereits durch einen Mangel an Ressourcen wie Bildung, Geld, Wohnen sowie Computer und Internet benachteiligt waren. Ein gravierendes Problem ist der durch Schulschließungen entstandene Rückstand im Kompetenz- und Bildungserwerb bei von vornherein benachteiligten Kindern. Ob die ergriffenen Kompensationsmaßnahmen ausreichen, muss sich zeigen.

5.3.1 Gesundheit

Präventionsradar ITF-Nord

Beim Präventionsradar handelt es sich um eine seit dem Schuljahr 2016/2017 jährlich durchgeführte webbasierte Fragebogenstudie zur Gesundheit von Schüler:innen. Im Schuljahr (2021/2022) beteiligten sich 88 Schulen mit 17.877 Schülerinnen und Schülern aus 1102 Klassen.

Insgesamt und für alle Untergruppen nahm die Lebenszufriedenheit im Schuljahr 2021 im Vergleich zur präpandemischen Zeit ab, am stärksten für Schüler:innen mit subjektiv niedrigem sozialen Status, für Mädchen stärker als für Jungen, für niedrigere Klassenstufen stärker als für hohe. Im Schuljahr 2021/2022 verbesserten sich die Lebenszufriedenheit insgesamt und in allen Gruppen, ohne allerdings die präpandemischen Werte zu erreichen (Abbildung 5–11).

Mittlere Lebenszufriedenheit

	präpande-misch	Schuljahr 2020/2021	Schuljahr 2021/2022	Veränderung präpande-misch zu 20/21	Veränderung präpande-misch zu 21/22
		Mittelwert		*in Prozent*	
Gesamt	7,3	5,8	6,6	-20,5	-9,6
Mädchen	7,0	5,3	6,1	-24,3	-12,9
Jungen	7,6	6,2	7,2	-18,4	-5,3
Klasse 5/6	7,8	5,9	7,3	-24,4	-6,4
Klasse 7/8	7,2	5,7	6,5	-20,8	-9,7
Klasse 9/10	6,9	5,7	6,1	-17,4	-11,6
niedriger SSS	6,3	4,5	5,1	-28,6	-19,0
mittlerer SSS	7,1	5,4	6,1	-23,9	-14,1
hoher SSS	7,4	6,0	7,0	-18,9	-5,4

Anmerkung Skalenwerte 0-10 (niedriger Wert = unzufriedener)

Abbildung 5–11: Allgemeine Lebenszufriedenheit präpandemisch bis Schuljahr 2021/2022. SSS = subjektiver sozialer Status. Quelle: Hanewinkel und Hansen 2022, S. 9

Bezüglich des wahrgenommenen Gesundheitszustands gibt die Mehrzahl der Kinder keine Veränderung zur vorpandemischen Zeit an, etwa jedes 3. bis 4. Kind eine Verschlechterung und etwa jedes 10. Kind eine Verbesserung (Abbildung 5–12).

	Direkt wahrgenommene Veränderung des Gesundheitszustands				
	deutlich verschlechtert	verschlechtert	unverändert	verbessert	deutlich verbessert
			in Prozent		
Gesamt	6,2	22,5	59,7	8,2	3,4
Mädchen	6,4	25,9	58,8	6,8	2,1
Jungen	5,4	19,1	61,5	9,6	4,4
Klasse 5/6	6,8	20,5	63,3	6,3	3,2
Klasse 7/8	5,7	21,8	61,8	7,7	3,0
Klasse 9/10	6,2	24,9	54,5	10,4	4,0
niedriger SSS	10,7	26,8	51,0	6,6	4,9
mittlerer SSS	6,6	24,1	59,3	7,3	2,7
hoher SSS	5,7	21,5	60,5	8,7	3,6

Abbildung 5–12: Direkt wahrgenommene Veränderung des Gesundheitszustands aufgrund der COVID-19 Pandemie. Quelle: Hanewinkel und Hansen 2022, S. 12

Psychische Gesundheit

Eine Evidenzsynthese aus 39 Studien zur psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die in der 1. und 2. Pandemiewelle (bis August 2021) durchgeführt wurden, weist auf ein hohes Ausmaß an pandemiebezogenen Belastungen, Zunahmen psychischer Auffälligkeiten und Beeinträchtigungen der Lebensqualität hin. Direkte Vergleiche mit präpandemischen Werten waren nicht möglich (Schlack 1.2.2023).

Depressionen bei Kindern und Jugendlichen

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 22 Studien aus 8 Ländern zur Frage der Zunahme von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahren im Zusammenhang mit der Pandemie wertete Daten von 868.634 Teilnehmer:innen vor und 807.480 während der Pandemie aus. Depressionssymptome traten während der Pandemie häufiger auf als davor und korrelierten mit der Stärke der Restriktionen, die unterteilt wurden von „kompletter Lockdown“ bis „keine Schulschließungen/geringe Einschränkungen im Schulbetrieb“ (Ludwig-Walz et al. 31.12.2022).

Körperliche Aktivität und Ernährung

Die körperlichen Aktivitäten der Kinder und Jugendlichen hat sich während des ersten Lockdowns vom organisierten Vereinssport hin zu nicht organisiertem Sport verschoben. Andere Alltagsaktivitäten wurden verstärkt wahrgenommen. Insgesamt verbrachten Kinder und Jugendliche 36 Minuten mehr körperlich aktiv als vor dem Lockdown (Abbildung 5–13). Die Bildschirmzeit stieg um 60 Minuten. Für den zweiten Lockdown liegen noch keine Daten vor.

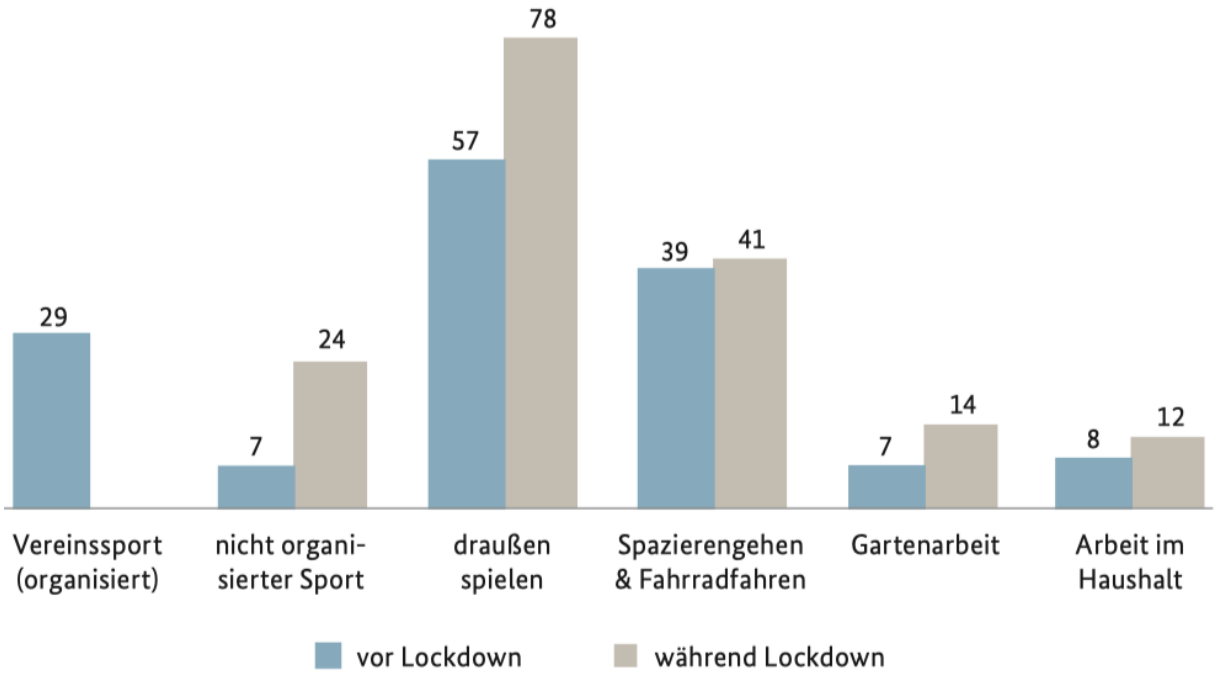


Abbildung 5–13: Aktivitäten von 4- bis 17-Jährigen vor und während des ersten Lockdowns in Deutschland (in Minuten pro Tag). Bujard et al. 2021, S. 37, Daten Schmidt et al. 2020

In einer repräsentativen Befragung von Eltern zu Veränderungen im Ernährungsverhalten im 1. Lockdown gaben 14 % eine gesündere und 7 % eine weniger gesunde Ernährung an, 20 % kochten häufiger zu Hause, 9 % gaben eine Gewichtszunahme des Kindes an, eine Steigerung des Konsums von Gemüse 14 %, von Obst 20 %, von süßen Snacks 20 % und von Soft Drinks 18 %. 23 % der Eltern mit wenig Bildung gaben eine Gewichtszunahme ihres Kindes an (Koletzko et al. 26.1.2021).

Gewichtszunahme

Einer repräsentativen Befragung von Eltern minderjähriger Kinder im März und April 2022 zufolge haben 9 % der Kinder corona-bedingt an Gewicht zugenommen und 1 % abgenommen – 90 % haben also ihr Gewicht gehalten. Der Anteil der Kinder, die „etwas dicker“ oder „deutlich dicker“ geworden sind, ist in einkommensschwachen Familien höher als in Familien mit mittlerem und hohem Einkommen (Abbildung 5–14).

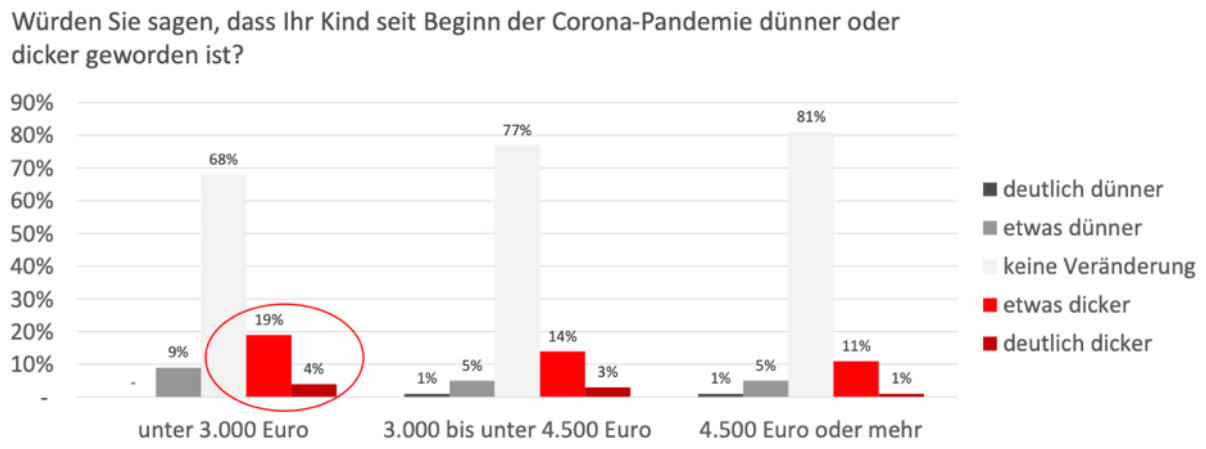


Abbildung 5–14: Gewichtsentwicklung und Einkommen. Quelle: DAG 31.5.2022

Eine Auswertung der Daten von 69 Adipositas-Ambulanzen und 13 Rehabilitationskliniken mit Schwerpunkt Adipositas in Deutschland, Österreich und der Schweiz ergab einem höheren Body Mass Index (BMI) für die im Pandemiejahr 2020 untersuchten Kinder im Vergleich zu den beiden Vorjahren (Galler 1.4.2022).

In den Jahren 2005 bis 2019 stieg bei jährlichen Untersuchungen der BMI bei einem etwa gleichbleibenden Anteil der Kinder des CresNet/Wachstumnetzwerks (Website https://tinyurl.com/2aujcpmu) an. Im Zeitraum 2019 bis 2020 kam es zu einem stärkeren Anstieg, insbesondere in der Gruppe der bereits adipösen Kinder (Vogel et al. 2022).

In einer Onlinebefragung von 7753 erwachsenen Personen aus den USA, dem Vereinigten Königreich, Australien und Kanada gaben 27,5 % eine Gewichtszunahme an, in der Gruppe der Übergewichtigen 33,4 % (Flanagan et al. 2021).

Rückgang von Kinderimpfungen

Zu den Schäden der Infektionsschutzmaßnahmen zählt der weltweite starke Anstieg der Masernfälle. WHO und UNICEF berichten von einem Anstieg der Masernfälle um 79 % im Januar und Februar 2022 (17.338 Fälle) im Vergleich zu den Vorjahresmonaten (9665 Fälle). Im Jahr 2020 haben etwa 23 Mio. Kinder weltweit die Masernimpfung nicht erhalten. Betroffen sind hauptsächlich Niedrigeinkommensländer, wie Somalia, Yemen, Afghanistan, Nigeria und Äthopien (Pressemitteilung WHO und UNICEF 27.4.2022 https://tinyurl.com/3s8sksuu).

In Bayern und vermutlich in ganz Deutschland ging die Zahl der Masernimpfungen bei Kindern und Jugendlichen nicht zurück (STGMP 2022, S. 49).

Rebound-Effekt bei Infektionskrankheiten von Kindern

Als weiterer Schaden ist der Rebound-Effekt zu nennen, also der steile Anstieg von Infekten im Folgejahr nach Ausfall einer Infektionssaison. Dieser Rebound-Effekt kann mit einem erhöhten Anteil schwerer Verläufe der jeweiligen Infektionskrankheit und auch einer Überlastung der

Versorgungsstrukturen einhergehen. Eine Darstellung am Beispiel des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) findet sich ab S. 60.

Lebenssituation Jugendlicher und junger Erwachsener

Nennenswerte Anteile Jugendlicher und junger Erwachsene geben eine Verschlechterung ihrer Lebenssituation durch die SARS-CoV-2-Pandemie an, wie in Abbildung 5–15 dargestellt.

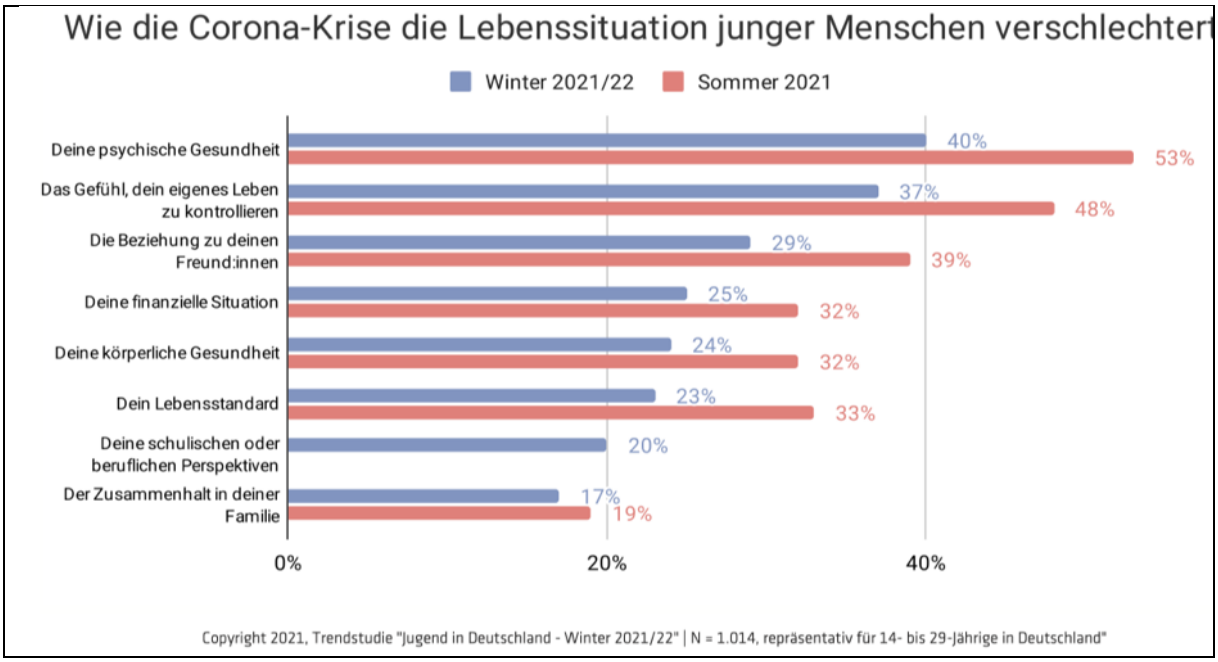


Abbildung 5–15: Wie die Corona-Krise die Lebenssituation junger Menschen verschlechtert
Studienfrage: „Wie hat die Corona-Krise dein Leben verändert?“
Quelle: Schentzer und Hurrelmann 2022

Abbildung 5–16: Von der Pandemie in besonderem Maße betroffen: Kinder und Jugendliche. Volkspark Friedrichshain. Eigene Fotos

5.3.2 Schulische Bildung

IQB-Bildungstrend

Der IQB-Bildungstrend erfasst im Auftrag der Kultusministerkonferenz der Länder die Kompetenz von Viertklässlern mit standardisierten Tests die Kompetenzen in den Fächern Deutsch (Lesen, Zuhören und Orthografie) und Mathematik (Zahlen und Operationen, Raum und Form, Muster und Strukturen, Größen und Messen sowie Daten, Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit). Zusätzlich werden Befragungen von Schüler:innen und Eltern durchgeführt. Die aktuelle Untersuchung wurde zwischen April und August 2021 durchgeführt (Stanat et al. 1.7.2022).

Bereich		2011 %	2016 %	2021 %	Differenz 2021–2016 %	Differenz 2021–2011 %
Lesen	Mindeststandard nicht erreicht	12.4	12.5	18.8	**6.3**	**6.4**
	Regelstandard erreicht	66.7	65.5	57.6	**-7.8**	**-9.0**
Zuhören	Mindeststandard nicht erreicht	7.4	10.8	18.3	**7.6**	**11.0**
	Regelstandard erreicht	73.7	68.4	58.9	**-9.5**	**-14.8**
Orthografie	Mindeststandard nicht erreicht		22.1	30.4	**8.3**	
	Regelstandard erreicht		53.9	44.4	**-9.5**	
Mathematik	Mindeststandard nicht erreicht	11.9	15.4	21.8	**6.4**	**9.9**
	Regelstandard erreicht	67.9	62.2	54.8	**-7.4**	**-13.2**

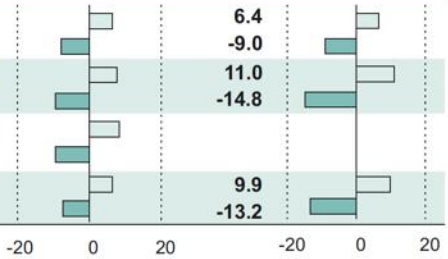


Abbildung 5–17: Anteile der Schüler:innen der 4. Jahrgangsstufe in Deutschland insgesamt, die in den Kompetenzbereichen Lesen, Zuhören, Orthografie und im Fach Mathematik (Globalskala) in den Jahren 2011. Quelle: Stanat et al. S. 11

Der Kompetenzrückgang im Jahr 2021 im Vergleich zu 2016 entspricht im Lesen etwa einem Drittel eines Schuljahres, im Zuhören einem halben Schuljahr und in der Orthografie einem Viertel eines Schuljahres. Der Rückgang der Kompetenz im Fach Mathematik entspricht auf einer Globalskala etwa einem Viertel eines Schuljahres. Die erreichten Kompetenzen korrelieren mit dem sozioökonomischen der Familien. Ein höherer sozioökonomischer Status geht in allen untersuchten Fächern und Kompetenzbereichen mit höheren Leistungen einher. In der Untersuchung 2021 hat sich dieser Zusammenhang noch verstärkt, die sozialen Unterschiede im Bildungserfolg haben sich also vergrößert (Stanat et al. 2022, S. 13 ff.). Die Autor:innen merken an, dass sich nicht eindeutig feststellen lasse, welcher Anteil der zwischen 2016 und 2021 erfassten Veränderungen auf die pandemiebedingten Einschränkungen des Schulbetriebs zurückzuführen seien; es sei nicht auszuschließen, dass sich diese im weiteren Verlauf auch ohne die Pandemie fortgesetzt hätten (Stanat et al. 2022, S. 20). Effekte des Förderprogramms von Bund und Ländern (s. u.) dürften in der Untersuchung 2021 noch nicht zum Tragen kommen.

Ifo-Studie

Das Münchener ifo-Institut befragte im Februar und März 2021 2122 Eltern nach den Aktivitäten und Fördermaßnahmen von Schulen, Erfahrungen im Homeschooling und der Lebenssituation der Schulkinder während der Pandemie (Woessmann et al. 2021). Nach Angaben der Eltern haben sich Lernzeit und Lernerfolg in den Schulschließungsmonaten deutlich reduziert (40 % weniger Schul- und

Lernzeit; Lernerfolg subjektiv und getestet reduziert). Den Eindruck, ihr Kind habe viel weniger gelernt als sonst, haben etwas mehr Nicht-Akademiker:innen als Akademiker:innen; ein gutes oder sehr gutes heimisches Lernumfeld geben etwas mehr Akademiker:innen als Nicht-Akademiker:innen für ihr Kind an.

Womit Schulkinder ihre Zeit während der Schulschließungen verbrachten, zeigt Abbildung 5–19.

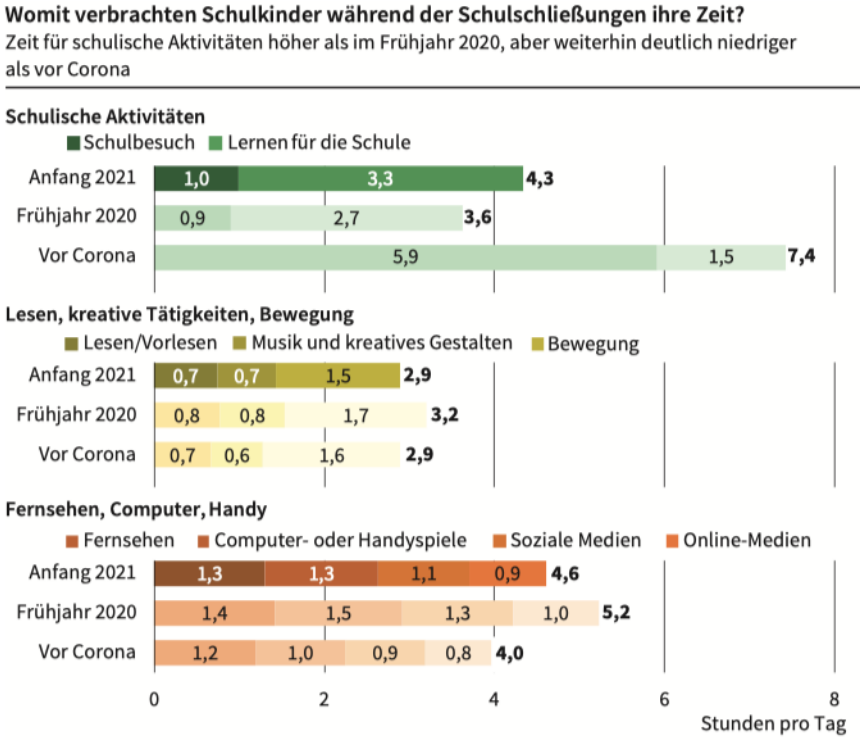


Abbildung 5–18: Zeit für schulische Aktivitäten vor der Corona-Pandemie und während des ersten und des zweiten Lockdowns. Quelle: Wößmann et al. 2021, S. 5

Die Auswirkungen der Schulschließungen auf den Lernerfolg und auf psychische Belastungen der Familie aus Sicht der Eltern zeigt Abbildung 5–19.

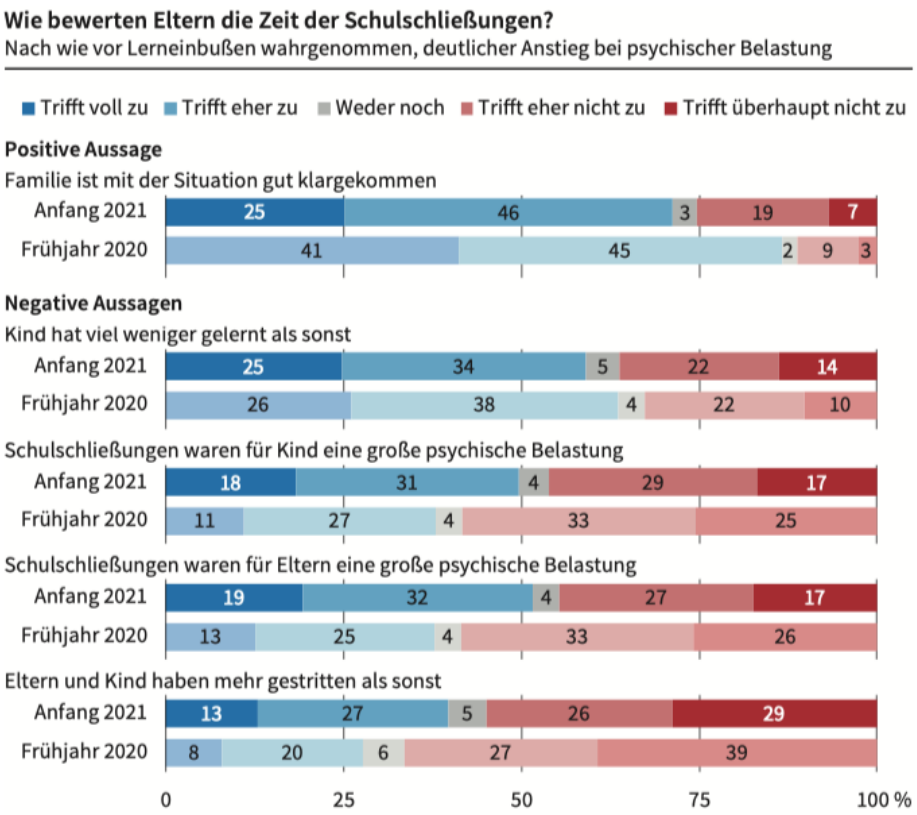


Abbildung 5–19: Wie bewerten Eltern die Zeit der Schulschließung bewerten (Angaben in %). Quelle: Wößmann et al. 2021, S. 11.

Hinter den Durchschnittswerten verbergen sich erhebliche Unterschiede, manche Kinder konnten im Homeschooling relativ gut lernen, andere fielen besonders stark zurück. Lernerfolge dürften bei Homeschooling in besonderem Maße von der Unterstützung durch die Eltern abhängen. Eltern, deren Muttersprache nicht Deutsch ist sowie Eltern mit niedriger Bildung dürften weniger dazu in der Lage sein, ihren Kindern die notwendige Unterstützung zu geben. Der Anteil der so benachteiligten Schüler:innen beträgt mehr als 20 % (Abbildung 5–20).

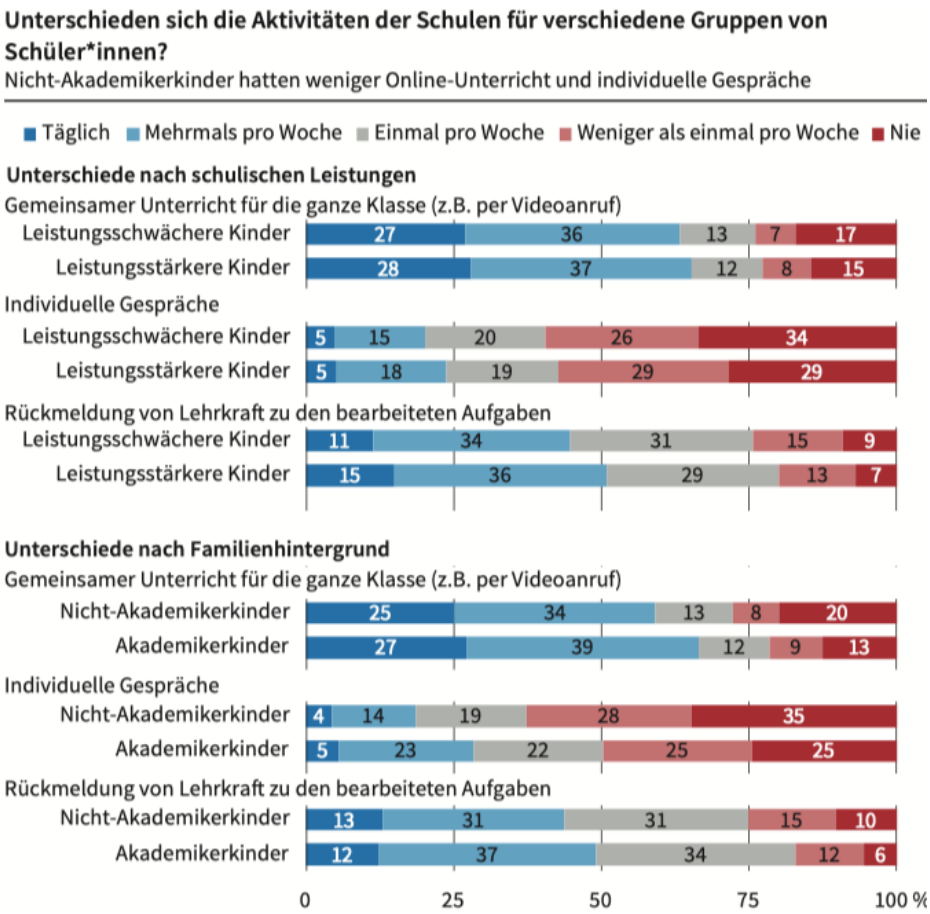


Abbildung 5–20: Unterschiede der Aktivitäten der Schulen für verschiedene Gruppen von Schüler*innen. Quelle: Wößmann et al. 2021, S. 15.

Abbildung 5–21: Homeschooling – eher nicht beliebt.

Eigenes Foto. Ernst-Thälmann-Park, Berlin 27.11.20+0*21

IFS-Schulpanelstudie 2016-2021

Die Lesefähigkeit von Viertklässlern hat 2021 in Vergleich zu 2016 um etwa ein halbes Lernjahr abgenommen. Der Anteil sehr gut oder gut lesender Viertklässler (Kompetenzstudie IV und V, Abbildung 5–22) hat sich von 44 % auf 37 + % verringert, der Anteil schlecht Lesender (Kompetenzstufe I und II) von 22 auf 26 % erhöht. Die Verschlechterung ist bei Kindern mit ungünstigen häuslichen Rahmenbedingungen zum Lernen sowie bei Kindern von Eltern mit weniger als 100 Büchern stärker ausgeprägt (Ludewig et al. 15.3.2022).

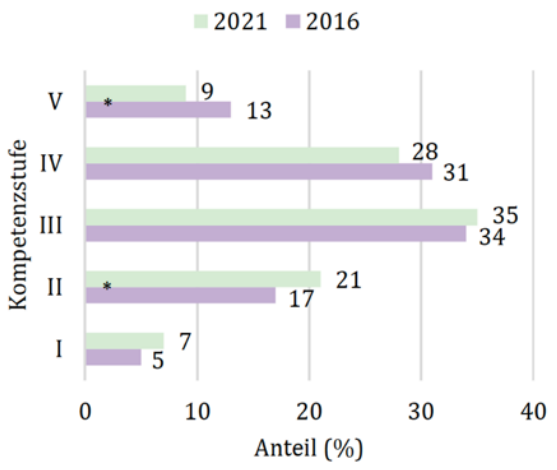


Abbildung 5–22: Lesekompetenz von Viertklässler:innen in Deutschland 2021 (grün) im Vergleich 2016 (violett). I niedrige / V hohe Lesekompetenz. * = statistisch signifikanter Unterschied zwischen 2016 und 2021. Quelle: Ludewig et al. 15.3.2022, S. 13

Förderprogramm Bund und Länder

Die Bundesregierung hat am 5.5.2021 ein „Aktionsprogramm Aufholen nach Corona für Kinder und Jugendliche“ mit einem Budget von 2 Mrd. Euro für die Jahre 2021/2022 beschlossen. Ziel der geförderten Maßnahmen sind der Abbau von Lernrückständen sowie die Förderung frühkindlicher Bildung, die Förderung von Freizeit-, Ferien- und Sportaktivitäten sowie die Begleitung von Kindern und Jugendlichen im Alltag und in der Schule (Pressemitteilung Bundesregierung 5.5.2021 https://tinyurl.com/5f3c6x8e). Die Kultusministerkonferenz der Länder hat am 31.3.2022 einen Zwischenbericht veröffentlicht (https://tinyurl.com/2r7a9973).

OECD-Studie

Weltweit waren für 1,5 Mrd. Schüler*innen in 188 Ländern im Jahr 2020 die Schulen zumindest zweitweise geschlossen. Einige von ihnen konnten mit Unterstützung von Eltern und Lehrern und mit digitalen Ressourcen trotzdem lernen. Viele Kinder hatten nicht die erforderliche unterstützende Umgebung und blieben im Lernen zurück. Nachteile sind insbesondere für Kinder aus ressourcenschwachen Haushalten zu befürchten (OECD 1.4.2021).

Abbildung 5–23: Leiden am stärksten: Schülerinnen und Schüler
Diesterweg-Denkmal, Spreepromenade, James-Simon-Park. Eigenes Foto

Vertiefung

Bujard M, von den Driesch E, Ruckdeschel K, Laßa I, Thönnissen C, Schumann A, et al. Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie. Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BIB); 2021. https://tinyurl.com/nvm6hbtz
Das Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) hat mit Stand Juli 2021 Untersuchungen zu Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie zusammengefasst.

Bildschirmzeit und Spracherwerb von Kleinkindern im Lockdown

Eine zu 2 Zeitpunkten in 12 Ländern durchgeführte Online-Befragung befasste sich mit der Veränderung der vor dem Bildschirm verbrachten Zeiten (Bergmann et al. 7.2.2022) und dem Spracherwerb (Kartushina et al. 6.2.2022) im 1. Lockdown von 1742 Kindern im Alter von 8- bis 36-Monaten, die aufgrund des Lockdowns nicht ihre Kindertagesstätten als gewohnte Lernumgebung besuchen konnten. Die 1. Befragung wurde zu Beginn und die 2. Befragung unmittelbar nach Ende des Lockdowns durchgeführt.

Die Studie zu den Bildschirmzeiten ergab, dass die Kinder mehr Zeit vor dem Bildschirm verbrachten als vor dem Lockdown. Je länger der Lockdown dauerte, desto höher waren die Bildschirmzeiten. Höher waren die Bildschirmzeiten bei Kinder von Eltern mit geringer Schulbildung und von Eltern, die selbst Bildschirme länger nutzen (Bergmann et al. 7.2.2022).

Die Studie zum Spracherwerb zeigte, dass Kinder, die die Zeit vor dem Bildschirm weniger passiv verbrachten, größere Fortschritte im aktiven (expressiven) Wortschatz erzielten; Kinder, denen die

Eltern vorlasen, erzielten größere Fortschritte im passiven (rezeptiven) Wortschatz. Die Fortschritte im aktiven und passiven Wortschatz während des Lockdowns waren größer als bei gleichaltrigen Kindern vor dem Lockdown. Nachteilige Folgen für den Spracherwerb waren also nicht festzustellen. Die Autor:innen warnen jedoch davor, diese Ergebnisse auf normale Zeiten oder Zeiten von längeren Lockdowns zu verallgemeinern (Kartushina et al. 6.2.2022).

5.4 Exkurs: Waren die Lockdown-Maßnahmen für Kitas notwendig?

Fazit

Die Frage, ob die Corona-Maßnahmen für Kitas notwendig waren, ist heute im Nachhinein (ex post) naturgemäß anders beantwortbar als in der akuten Situation in die Zukunft gerichtet (ex ante). Zu Beginn der Pandemie und im Verlauf ihrer Wellen war kein bzw. nur wenig Studienwissen über die gesundheitlichen Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kita-Kindern und die Auswirkungen von Infektionen in Kitas auf das Infektionsgeschehen in der Gesamtbevölkerung vorhanden. Daher erscheint es nachvollziehbar, dass sich die verantwortlichen Politiker:innen im Sinne des Vorsorgeprinzips für stark eingreifende präventive Maßnahmen entschieden, auch wenn es für die Wirksamkeit dieser Maßnahmen nur wenig Studienwissen gab. Das jetzt vorhandene Studienwissen zeigt, dass die Gesundheitsrisiken für Kita-Kinder eher gering sind. Jedoch sind Kitas ein Ort, an dem sich Kinder und Mitarbeiter:innen infizieren und diese Infektion auch in die Bevölkerung tragen. Das Fazit der Verfasser dieses Buches lautet: Zum gegebenen Zeitpunkt waren die Corona-Maßnahmen für Kinder nachvollziehbar, auch unter dem Gesichtspunkt des Schutzes von Risikogruppen in der Bevölkerung. Bei der Immunitätslage im Herbst 2022, die insbesondere auch einen relativen Schutz von Risikogruppen durch Impfung und Infektion vor schweren Verläufen und Tod bedeutet, dürften Kita- (und Schul-)Schließungen nicht mehr verhältnismäßig gewesen -sein, in erster Linie wegen ihrer negativen Auswirkungen auf die Entwicklung und den Lernfortschritt insbesondere von Kindern aus Elternhäusern mit niedrigem sozioökonomischem Status. In diesem Sinne darf die Aussage des Bundesgesundheitsministers Lauterbach, das Schließen von Kitas sei definitiv medizinisch nicht angemessen und wäre nach heutigem Wissen nicht nötig gewesen (aerztezeitung.de 2.11.2022 https://tinyurl.com/4kc3bnka) nicht auf den in den Medien häufig erscheinenden Satz „Kita-Schließungen waren nicht nötig“ verkürzt werden.

Kitaschließungen sind eine Lockdownmaßnahme und ein Element der nicht-pharmakologischen Interventionen mit dem Ziel, die Zahl der Infektionen, der Erkrankungen und der Todesfälle in einer Bevölkerung zu begrenzen (S. 88). Die Corona-KiTa-Studie (Kuger et al. 2.11.2022) hat wichtige Ergebnisse zum Infektionsgeschehen in Kitas erbracht.

Die Inzidenz blieb bei Kindern im Alter von 0 bei 5 Jahren unterhalb der übrigen Altersgruppen. Inzidenz und Dynamik der Ausbreitung nahmen, wie bei den übrigen Altersgruppen, von Variante zu Variante zu (Abbildung 5–24).

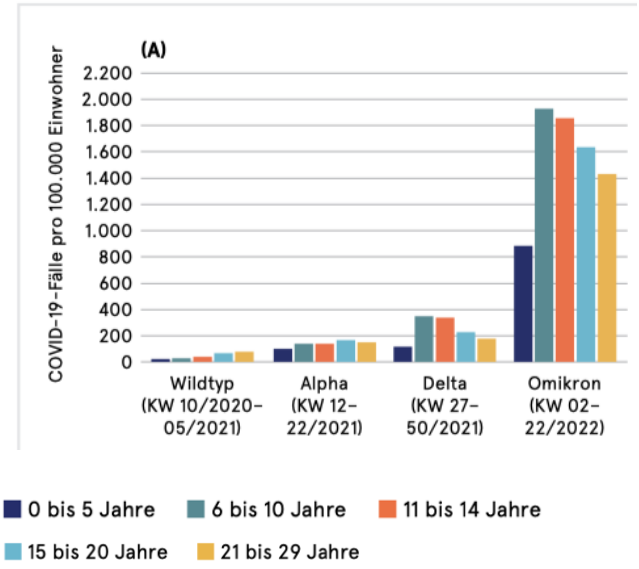


Abbildung 5–24: Durchschnittliche, wöchentliche Inzidenz übermittelter COVID-19-Fälle, nach Altersgruppe und Phase (wahrscheinliche Variante). Kuger et al. 2.11.2022, S. 32

SARS-CoV-2-Ausbrüche in Kitas waren häufig, vom 31.8.2020 bis 5.6.2022 wird die Anzahl auf 47.238 geschätzt (Kuger et al. 2.11.2022, S. 40). Der Anteil der Kita-Kinder an den Ausbrüchen stieg von 36 % während der Wildtyp-Phase auf 47 % während der Alpha-Phase, 56 % während der Deltaphase und 59 % während der Omikronphase (Kuger et al. S. 42).

Die Empfänglichkeit (Suszeptibilität) und Ansteckungsfähigkeit (Infektiosität) von Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich von Variante zu Variante und muss für jede Variante und auch Untervariante neu bewertet werden (Kuger et al. 2.11.2022, S. 48). So war die Empfänglichkeit der 0- bis 19-Jährigen für den Wildtyp niedriger als bei den Erwachsenen, für die Alphavariante gleich hoch.

Ein Maß für die Bedeutung von Kitas am Infektionsgeschehen ist die Anzahl von Kontaktpersonen, die ein Infektionsfall (Primärfall) infiziert. In der Corona-KiTa-Studie wurde das über die sekundäre Infektionsrate ermittelt, die den Anteil an engen Kontaktpersonen bezeichnet, die sich beim Primärfall angesteckt haben. Abbildung 5–25zeigt, dass Kinder einen höheren Anteil ihrer Kontaktpersonen infizierten als Beschäftigte; der Anteil der sekundär Infizierten war bei der Alphavariante höher als beim Wildtyp.

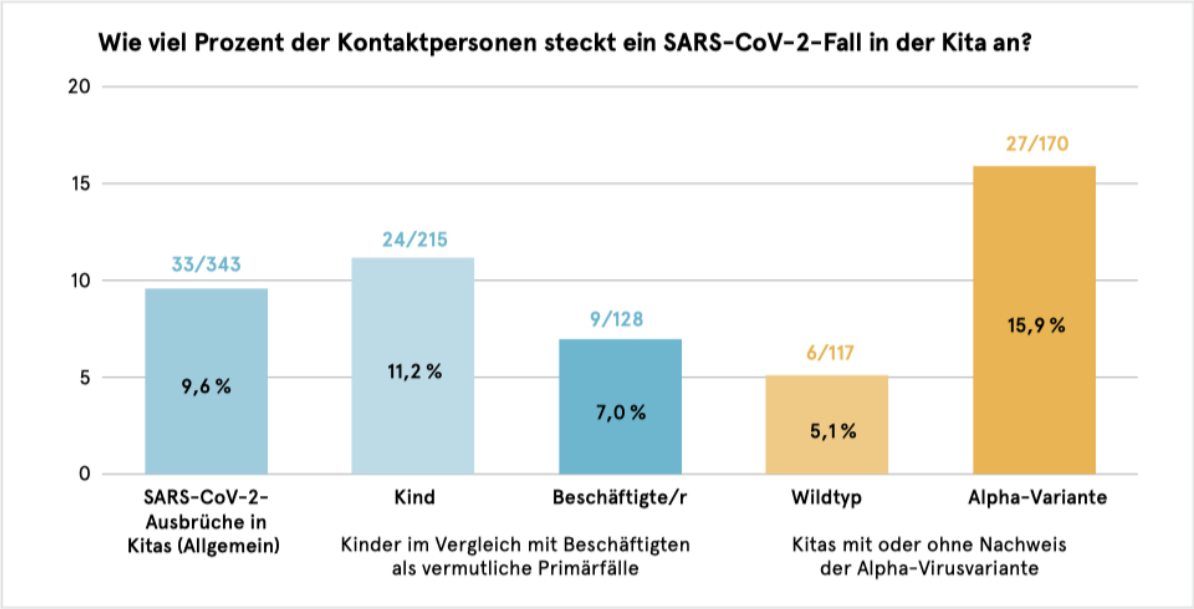


Abbildung 5–25: Sekundäre Infektionsrate nach wahrscheinlichen Primärfällen und nach Wildtyp/Alpha-Variante (in %). Kuger et al. 2.11.2022, S. 49

Ein weiterer wichtiger Aspekt des Infektionsgeschehens ist die Frage, in welchem Ausmaß Infektionen aus dem Kita-Bereich nach außen getragen werden. Die Ergebnisse der COALA-Studie, einer Teilstudie der Corona-Kita-Studie, hat ergeben, dass die Übertragung in die Haushalte mit etwa 50 % wesentlich höher ist als innerhalb der Kitas (etwa 10 %, Abbildung 5–26).

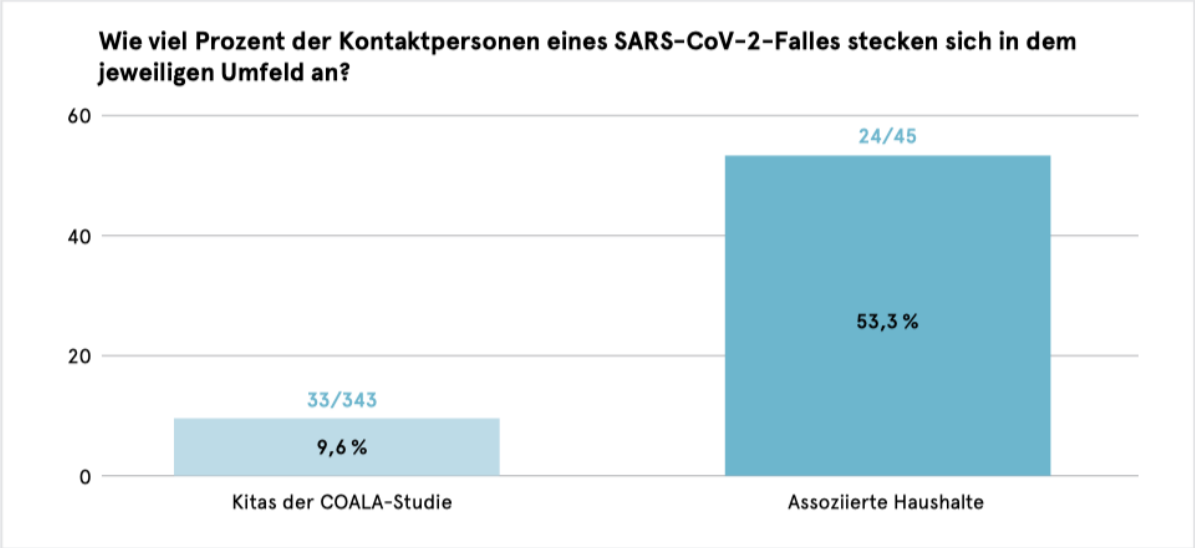


Abbildung 5–26: Sekundäre Infektionsrate in Kita-Gruppen und Haushalten (in %; Kontaktpersonen in Kita-Gruppen: 343, Kontaktpersonen in Haushalten: 45). Kuger et al. 2.11.2022, S. 50

Zusammenfassend gab es ein relevantes Infektionsgeschehen in den Kitas, dass über die Haushalte auch den Weg in die Bevölkerung fand. Bezüglich der gesundheitlichen Folgen ist zu unterscheiden

zwischen den von nicht-pharmakologische Interventionen, wie Kita-Schließungen, betroffenen Kindern selbst und von der übrigen Bevölkerung, insbesondere Erwachsenen mit Risiken für schwere Verläufe.

Die Gesundheitsrisiken für Kinder und Jugendliche sind bei einer SARS-CoV-2 eher niedrig. Der Anteil der im Krankenhaus behandelten Kinder und Jugendlichen liegt im niedrigen einstelligen Prozentbereich, von diesen wiederum müssen etwa 3 % auf einer Intensivstation behandelt werden (s. S. 54). Der Anteil von Todesfällen mit oder aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion wird bei 0- bis 5-Jährigen auf 3 pro 100.000, bei den 6- bis 20-Jährigen auf 1 bis 2 pro 100.000 geschätzt. Bei den älteren Erwachsenen und den Personen ab 80 Jahren steigen die Werte in den Promille- bzw. Prozentbereich (Abbildung 5–27). In der Omikronphase scheint kein Kind mehr an COVID-19 verstorben zu sein.

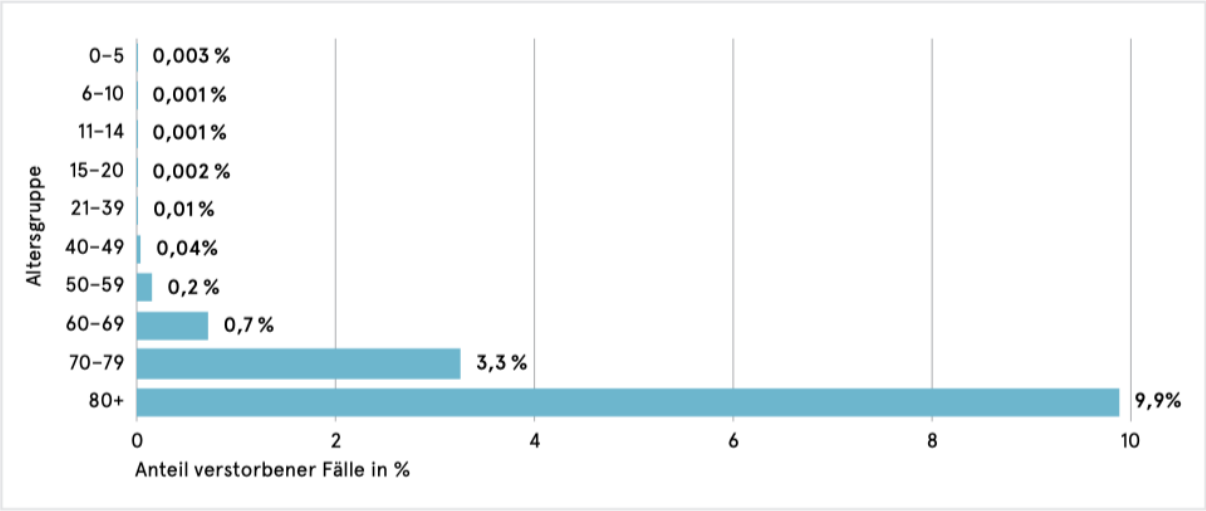


Abbildung 5–27: Anteil verstorbener Fälle mit oder aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion nach Altersgruppe. Kuger et al. 2.11.2022, S. 36

5.5 Soziale Ungleichheiten

Einkommensungleichheit

Das Sozio-oekonomische Panel (SOEP, https://www.diw.de/de/soep), eine regelmäßige Haushaltsbefragung des DIW Berlin, informiert u.a. über die Entwicklung von Löhnen und Haushaltseinkommen. Die Ergebnisse der aktuellen Befragung im Januar und Februar 2021 zeigen, dass sich die **Einkommensungleichheit** in der Coronakrise in Deutschland leicht vermindert hat (Grabka 2021). Der Gini-Koeffizient, der umso höher ausfällt, je größer Einkommensungleichheit ist, lag Anfang 2019 bei 0,29 und nahm bis Anfang 2021 auf 0,27 ab (Abbildung 5–28). Abnehmende Tendenz in diesem Zeitraum zeigt auch das 90:10-Perzentilverhältnis, das angibt, um welchen Faktor höher das Durchschnittseinkommen der oberen 10 % im Vergleich zu den unteren 10 % in der Einkommensverteilung liegt. Dieser Faktor fiel von 3,6 auf 3,2 (Abbildung 5–28). Grund dafür sind Einkommensverluste in der Hochverdienergruppe der Selbständigen, die ein Minus von 16 %

hinnehmen mussten. Das Einkommen von Angestellten, Rentnern und Beamten ist von 2019 auf 2021 gestiegen, die Einkommen von Arbeitern und Auszubildenden stagnierten, während das Einkommen von Nicht-Erwerbstätigen um 1 % sank (Grabka 2021). Die Verringerung der Einkommensungleichheit dürfte somit im Wesentlichen auf die Verschlechterung der Situation der Selbständigen zurückzuführen sein.

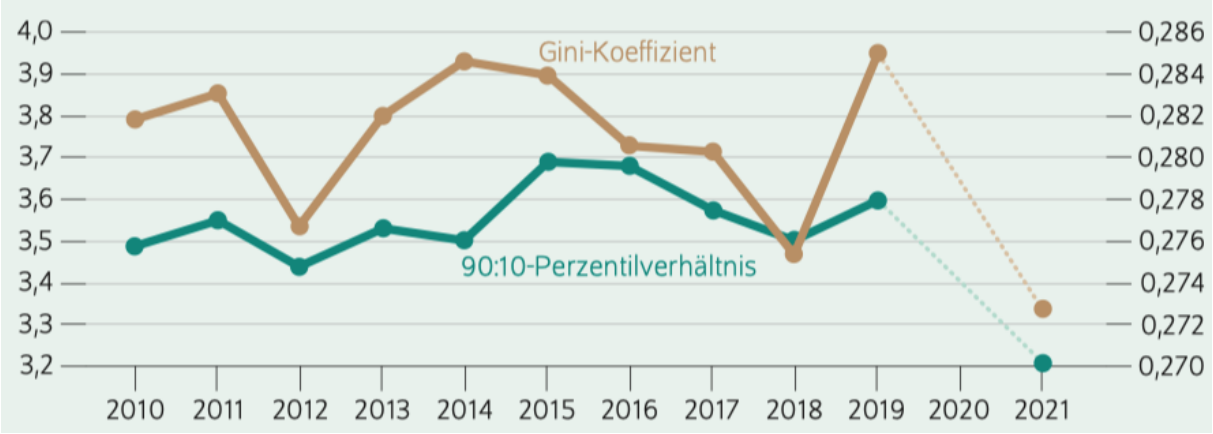


Abbildung 5–28: Entwicklung der Einkommensungleichheit in der Corona-Pandemie. 90:10-Perzentilverhältnis (linke Achse) und Gini-Koeffizient 1 (rechte Achse). Quelle: Grabka 2021

Einkommensungleichheit

Die Einkommensungleichheit hat in Deutschland während der Corona-Krise wegen Einkommensverlusten von hochverdienenden Selbständigen leicht abgenommen.

Sozial ungleiche Auswirkungen

Es ist davon auszugehen, dass es mit abnehmendem sozioökonomischem Status (SES) schwieriger wird, die Coronakrise ohne größere Nachteile und Einbußen zu überstehen. So sind im Vergleich zu Haushalten mit hohem SES die Wohnungsflächen kleiner, die Möglichkeiten für Homeoffice häufiger nicht gegeben, die Nutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln häufiger erforderlich, die Voraussetzungen für Homeschooling häufig ungünstiger, prekäre Arbeitsverhältnisse häufiger, das Risiko für Arbeitslosigkeit höher und die finanziellen Mittel beschränkter.

Der am 16.4.2021 veröffentlichte Datenreport 2021 legt in einem eigenen Abschnitt die soziale Ungleichheit in der Beschäftigungssituation während der frühen Phase der Coronakrise dar, die Situation von Eltern zwischen Homeoffice und Homeschooling und die Auswirkungen der Coronapandemie nach Einkommens- und Bevölkerungsschichtung.

Die ungleichen Auswirkungen von COVID-19 auf das Sterbegeschehen auf regionaler Ebene untersuchte eine schottgische Studie. Der Scottish Index of Multiple Deprivation bildet die Situation auf regionaler Ebene zu Arbeits(slosigkeit), Einkommen, Gesundheit, Kriminalität, Wohnen, Bildung und Zugang u. a. zur Gesundheitsversorgung ab. Das Ergebnis der Analyse im Hinblick auf unterschiedliche Ausprägungen von regionaler Deprivation zeigt Tabelle 5–2. Sowohl 2020 als auch

2021 ist deutlich, dass die Anzahl der verlorenen Lebensjahre (years of life lost, YLL) pro 100.000 Einwohner in den am stärksten deprivierten Regionen am höchsten ist und ein Gradient in Richtung der Regionen mit der geringsten Deprivation besteht. Von 2020 auf 2021 fiel die Zahl der YLL, aber am geringsten in den am meisten deprivierten Regionen (Wyper et al. 2022).

Tabelle 5–2: Durch COVID-19 verlorene Lebensjahre in Schottland 2020 und 2021 nach regionaler Deprivation In Quintilen (altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner). Quelle: Wyper et al. 2022

	2020	2021
Schottland insgesamt	1761	1559
(1) Most deprived fifth	3094	3005
(2)	2103	1952
(3)	1480	1232
(4)	1324	1082
(5) Least deprived fifth	1070	788

Vertiefung

Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Datenreport 2021. Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. Bonn 2021. Kapitel 14 https://tinyurl.com/wv2ev6w4

Unterschiede von Infektionsraten

Im Rahmen der RKI-SOEP-2 Studie wurden 10.225 Personen zwischen November 2021 und März 2022 nach Infektionen und Impfungen bis Ende Oktober 2021 befragt. Der Anteil der an COVID-19 Erkrankten betrug bis Ende Oktober 2021 bei Personen mit Migrationserfahrung 8 %, bei Personen ohne Migrationserfahrung 4 %. Eine nähere Analyse zeigte, dass die Unterschiede nicht mit der Migrationserfahrung selbst zu erklären sind. Ausschlaggebend sind vielmehr

- Geschlecht, Alter, Wohnregion
- Wohn- und Familiensituation: Anzahl der Personen im Haushalt, Alter des jüngsten Kindes im Haushalt sowie die Wohnungsgröße, gemessen an den pro Person zur Verfügung stehenden Quadratmetern
- Bildung und Beruf: Erwerbsstatus, Einkommen, Arbeiten im Homeoffice, deutsche Sprachkompetenz
- pandemiebezogene Faktoren: Informiertheit, Sprache der Informationsbeschaffung, Impfstatus.

Demografische und sozio-ökonomische Unterschiede bedingen somit die höhere Morbidität von Personen mit Migrationserfahrung (Goßner und Siegert 14.5.2023).

5.6 Wirtschaftliche Folgen

Die kontaktbeschränkenden Maßnahmen im Zusammenhang mit der Pandemie haben sich auf alle Bereiche der nationalen und weltweiten Wirtschaft ausgewirkt. Die Darstellung in diesem Abschnitt kann nur skizzenhaft erfolgen, beschränkt sich auf Deutschland und wenige ausgewählte Aspekte und auf den Zeitraum bis Frühjahr 2022.

Auf den Punkt gebracht

- Im Jahr 2020 sank das Bruttoinlandsprodukt zum ersten Mal seit der Weltfinanzkrise 2009, stieg aber 2021 bereits wieder an.
- Die Aktienindizes MSCI World und Dax fielen in den Anfangsmonaten der Pandemie deutlich, bewegten sich 2021 jedoch weitgehend oberhalb des Vor-Pandemie-Niveaus.
- Dem leichten Anstieg der Arbeitslosigkeit bis August 2020 folgte eine Rückkehr zum Vor-Pandemie-Niveau. Die Ausdehnung der Kurzarbeit dürfte entscheidend zur Begrenzung von Arbeitsplatz- und Einkommensverlusten beigetragen haben.
- Die staatlichen Hilfsmaßnahmen dürften wesentlich zur Vermeidung der Insolvenz von Betrieben der Privatwirtschaft beigetragen haben.

Die wirtschaftlichen Folgen sind das Ergebnis einer politisch auferlegten Einschränkung oder Unterbindung wirtschaftlicher Tätigkeit als Preis für die Abwendung von Gefahren für die öffentliche Gesundheit. Die Größe der wirtschaftlichen Schäden hängt von zahlreichen Faktoren ab, insbesondere von der Dauer und der Intensität der Maßnahmen und der Befolgung durch die Bevölkerung. So wird vertreten, dass ein harter Lockdown in einem frühzeitigen Stadium die Wirtschaft kurzfristig schädigt, sich aber schon mittelfristig positiv auswirkt, weil dadurch die Pandemie verkürzt wird und die mit mehreren „weichen“ Lockdowns verbundenen Unsicherheiten vermieden werden (Horn 2021).

Das **Bruttoinlandsprodukt** (BIP) misst die die Wirtschaftsleistung eines Landes und gilt als einer der wichtigsten Indikatoren für die Entwicklung einer Volkswirtschaft. Im Pandemiejahr 2020 sank das BIP um 4,6 % im Vergleich zu 2019. Einen stärkeren Rückgang hat es in der Geschichte der BRD nur 2009 während der Finanzkrise mit -5,7 % im Vergleich zum Vorjahr gegeben (Website Statistisches Bundesamt https://tinyurl.com/87yv57dn). Im Jahr 2021 stieg es um 2,7 % im Vergleich zum Vorjahr (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 14.1.2022 https://tinyurl.com/yc3zxvea). Die Entwicklung bis zum 1. Quartal 20222 zeigt Abbildung 5–29.

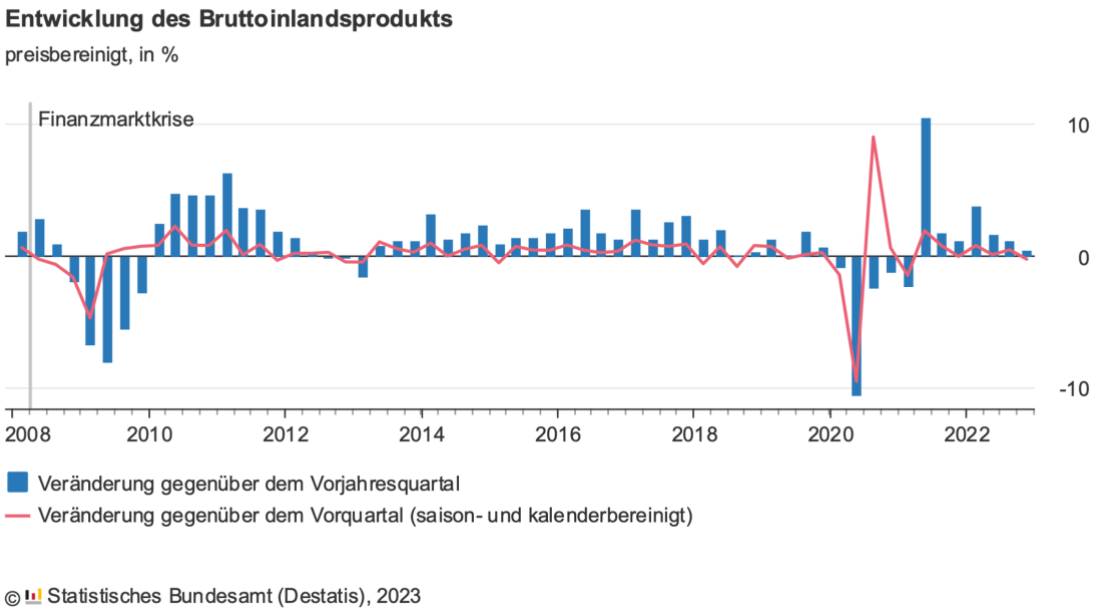


Abbildung 5–29: Bruttoinlandsprodukt, preisbereinigt. Veränderung gegenüber dem Vorjahr in Prozent. Quelle: Website Statistisches Bundesamt https://tinyurl.com/j8cydp59, aufgerufen18.2.2023

An den **Aktienmärkten** kam es im Februar und März 2020 zu größeren Kursverlusten. Ein Aktienindex, der Märkte aus 23 Industrieländern abbildet (MSCI World), fiel bis Mitte März 2020 um 30 %, stieg aber, wie auch der Deutsche Aktienindex, der Goldpreis und die Euro-Staatsanleihen, bis ein Jahr nach Beginn der Krise auf Vorkrisenniveau oder darüber (Abbildung 5–30).

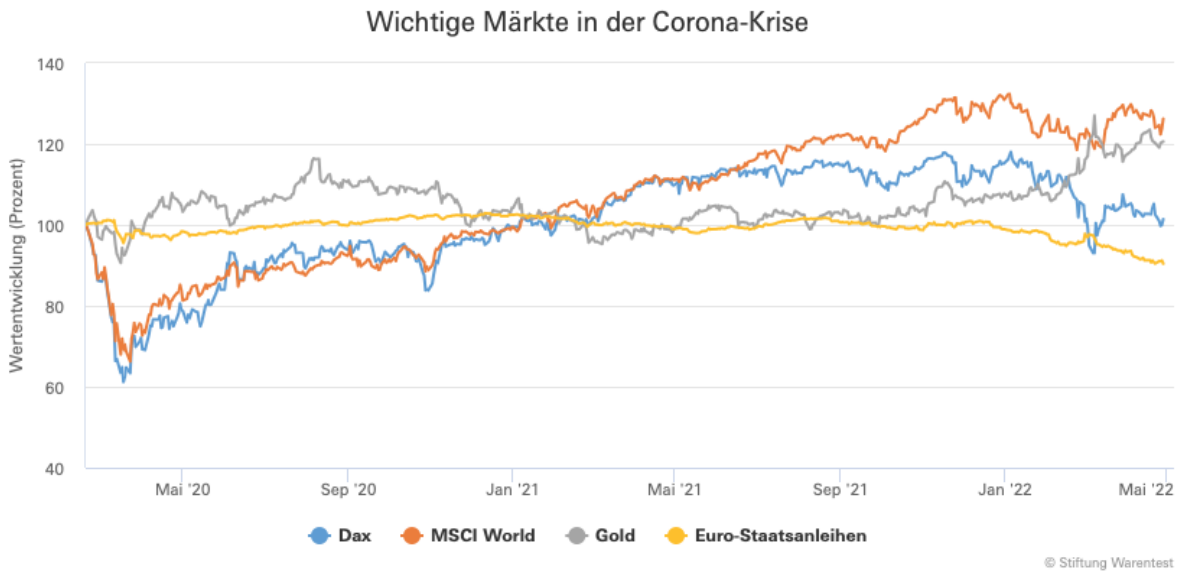


Abbildung 5–30: Wichtige Märkte in der Corona-Krise. Stand Anfang Mai 2022.
Quelle: Stiftung Warentest. Corona aktuell https://tinyurl.com/d6u2h96c

Die **Arbeitslosenquote** betrug im März 2019 5,1 %, stieg bis zum August 2020 auf den Höchstwert von 6,4 % und sank mit leichten Schwankungen auf 5,0 % im April 2022 (Website Agentur für Arbeit, Daten 2020 und 2021 https://tinyurl.com/yscvxpyx, 2022 https://tinyurl.com/2p985kxr).

Die Zahl der in **Kurzarbeit** Beschäftigten betrug im März 2020 2,3 Mio., im März 2021 0,2 Mio. und im März 2022 0,1 Mio. (Website Agentur für Arbeit https://tinyurl.com/3y3cx48r). Die Ausgaben für das Kurzarbeitergeld bezifferte der Bundesarbeitsminister bis Juli 2021 auf 38 Mrd. Euro, die Alternative Arbeitslosigkeit wäre nach seiner Einschätzung sehr viel teurer gewesen (FAZ 24.7.2021 https://tinyurl.com/2p99k5hj).

Zusätzlich zu den etablierten Leistungen des sozialen Sicherungssystems wurden **Einkommensverluste** u. a. durch Einmalzahlungen, wie dem Kinderbonus von 300 Euro, und durch steuerliche Entlastung z. B. von Alleinerziehenden, gemindert. Besonders starke Effekte erzielte die Erweiterung und Erhöhung des Kurzarbeitergelds. Während im Februar 2020 etwa 133.000 Arbeitnehmer diese Leistung erhielten, waren es in März und April 2020 fast 6 Mio. Dadurch wurden etwa 2 Mio. Arbeitsplätze erhalten (Christl et al. 2021).

Abbildung 5–31: Hackescher Markt, Berlin: Gastronomie geschlossen (2. Mai 2021) vs. geöffnet (14. August 2021). Eigene Fotos

Die Entwicklung der Umsätze des Gastgewerbes (Beherbergungen und Gastronomie) mit ihren Einbrüchen und Schwankungen in den Jahren 2020 und 2021 zeigt die Abbildung 5–32.

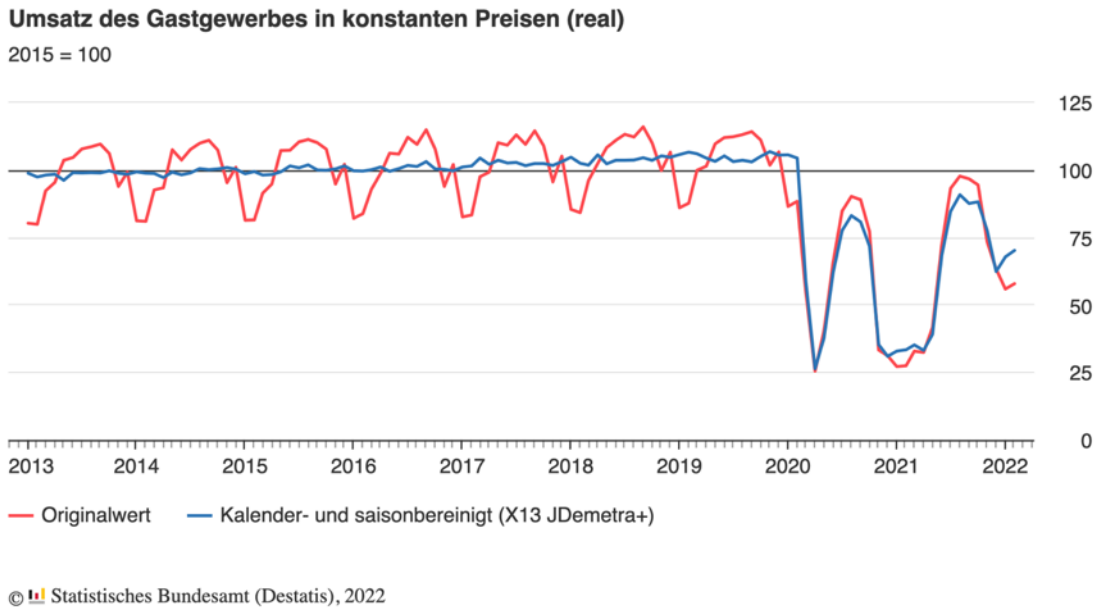


Abbildung 5–32: Umsatz Gastgewerbe, Beherbergungen und Gastronomie seit 2013 in Relation zu 2015 (=100).
Quelle: Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 21.4.2022 https://tinyurl.com/bdefw9wa)

Die Zahl der Übernachtungen in Beherbergungsbetrieben ging 2020 deutlich zurück. Seit Mai 2021 steigen die Zahlen wieder spürbar, im August 2021 liegen sie nur noch 3,1 % unter dem Vorkrisenniveau (Abbildung 5–33).

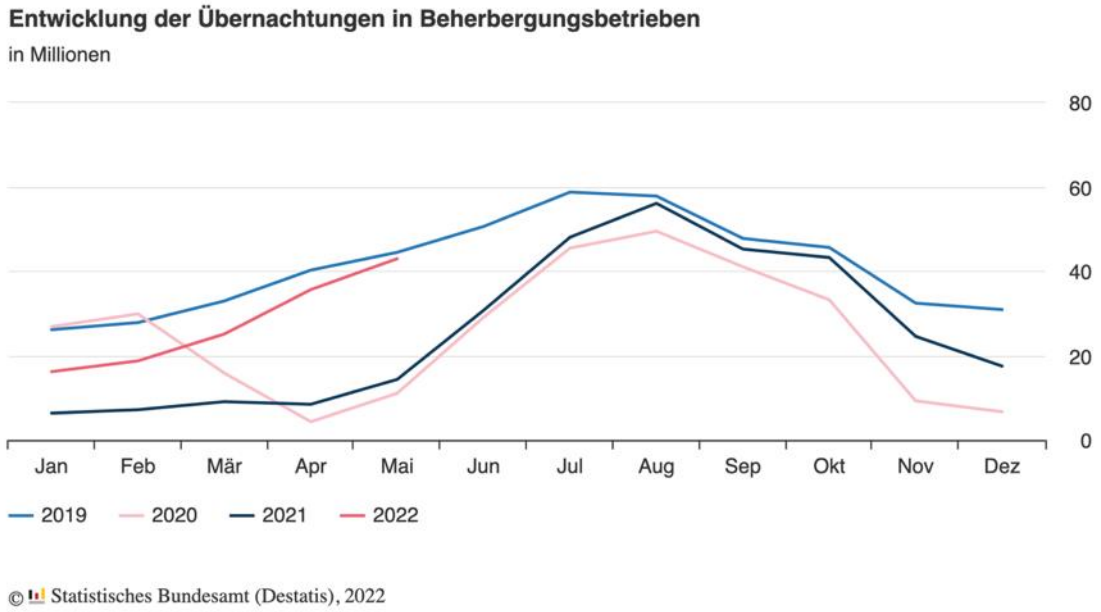


Abbildung 5–33: Zahl der Übernachtungen in Beherbergungsbetrieben 2019 bis Mai 2022.
Quelle: Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 8.7.2022 https://tinyurl.com/26rvwnzn

Die Auswirkungen der Corona-Krise auf Betriebe und Branchen hat das Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB) in einer Wiederholungsbefragung von etwa 1500 Betrieben untersucht. Betriebe des Gastgewerbes und des Bildungs-, Gesundheits- und Sozialwesens hatten die größten Probleme, bis November 2021 hatte sich die Situation jedoch deutlich gemildert (Abbildung 5–34).

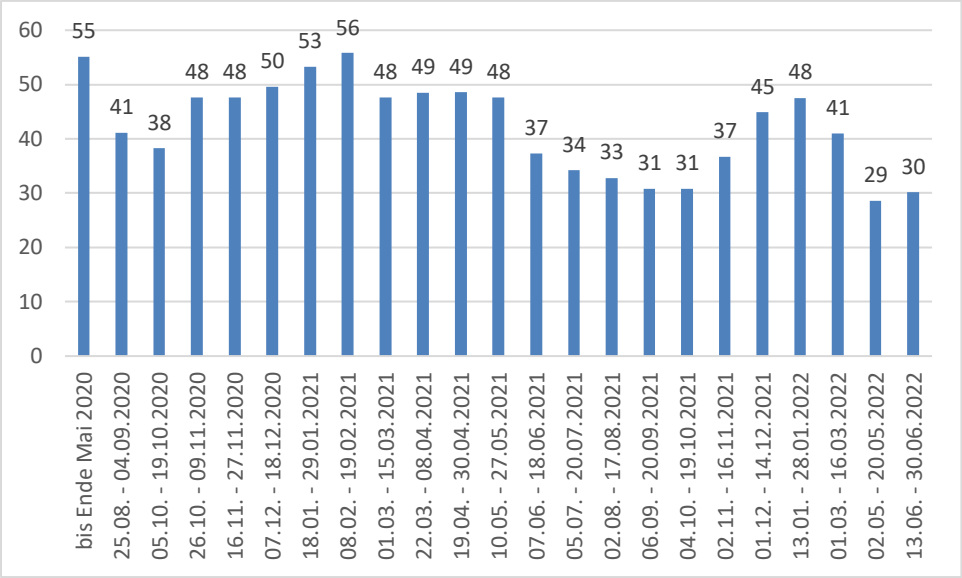


Abbildung 5–34: Anteil der Betriebe, die überwiegend negativ stark oder von der COVID-19-Krise betroffen waren, Quelle: Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB). Studie „Betriebe in der COVID-19-Krise, Erhebungszeitraum 18.9.2020 bis 6.5.2022, Website IAB https://tinyurl.com/5fz9yp6k. Eigene Darstellung

Corona-Hilfen

Zur Stützung der Wirtschaft hat die Bundesregierung umfangreiche Hilfsmaßnahmen für große, mittlere und kleine Unternehmen, für Start-ups, für Solo-Selbständige und Freiberufler sowie für direkt und indirekt von den Schließungen ab 2.11.2021 Betroffenen beschlossen (Überblicksgrafik https://tinyurl.com/29t5kc4j).

Mit der „Novemberhilfe“ und „Dezemberhilfe“ werden Unternehmen und Selbständige einschließlich Beherbergungsbetrieben und Veranstaltungsstätten unterstützt, die von den Corona-Einschränkungen ab 2.11.2020 betroffen sind. Sie erhielten über das Bundeswirtschaftsministerium Zuschüsse in Höhe von 75% des entsprechenden durchschnittlichen Umsatzes im November sowie im Dezember 2019. Zu den weiteren Maßnahmen zählen Bürgschaften und Garantien für Unternehmen, steuerliche Hilfsmaßnahmen, vereinfachter Zugang zur Grundsicherung für Selbständige und Kredite der Kreditanstalt für Wiederaufbau. Einzelheiten zu den Programmen und Kosten finden sich auf der Website der Bundesregierung (Bundesregierung. Wirtschaftshilfen in der Corona-Pandemie https://tinyurl.com/5n869jnn)

Einkommensverluste von abhängig Beschäftigten wurden, wie bereits oben dargelegt (s. S. 148) durch Kurzarbeitergeld und andere Leistungen der Sozialversicherung teilkompensiert.

Die Bundesregierung hat zu Beginn der Pandemie die Kosten für die Bewältigung für die Jahre 2020 und 2021 auf 1,446 Billionen Euro geschätzt, mehr als die Hälfte allerdings für Staatsgarantien für Unternehmen, also für Geld, das nicht zwingend abgerufen wird. Neben diesen staatlichen Garantien sind darin u.a. Kosten für das Gesundheitssystem, die Beschaffung von medizinischem Material, die Stützungs- und Konjunkturprogramme für die Wirtschaft, internationale Hilfszahlungen, wegbrechende Einnahmen und höhere Ausgaben der Sozialkassen enthalten (Website Redaktionsnetzwerk Deutschland 18.10.2020 https://tinyurl.com/2xrft23d).

Der Sachverständigenausschuss nach § 5. Abs. 9 IfSG hat den Maßnahmen von Bund und Ländern ein positives Zeugnis ausgestellt:

Sachverständigenausschuss zu den wirtschaftlichen Stützungsmaßnahmen

Eine Pandemie hat unweigerlich erhebliche volkswirtschaftliche Folgen. Bund und Länder haben frühzeitig auf diese drohenden Konsequenzen reagiert und große finanzielle Anstrengungen unternommen, um gegenzusteuern. In der Tat ist es trotz bislang beispielloser Hemmnisse des Wirtschaftslebens nicht zu einem so starken Einbruch der Wirtschaftsleistung gekommen wie in der großen Finanz- und Wirtschaftskrise 2008/09. Ein großer Anstieg der Beschäftigungslosigkeit blieb bisher ebenso aus wie ein drastischer Einbruch der verfügbaren Einkommen oder ein massiver Anstieg der Unternehmensinsolvenzen. Insgesamt dürften die Maßnahmen grosso modo somit einen wichtigen positiven Beitrag im Pandemiemanagement geleistet haben."

Sachverständigenausschuss 30.6.2022, S. 14

Vertiefung

- Statistisches Bundesamt. Wirtschaftliche Auswirkungen – Statistiken mit Bezug zu COVID-19" https://tinyurl.com/38z7x4na
- Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung der Bundesagentur für Arbeit (IAB, https://www.iab.de)
  - Betriebe in der COVID-19-Krise (Wiederholungsbefragung)
  - Daten zur kurzfristigen Entwicklung von Wirtschaft und Arbeitsmarkt (Monatsbericht)
- Welthandelsorganisation. Website COVID-19 and world trade https://tinyurl.com/36pawwvs
- OECD. Website Economic Outlook https://tinyurl.com/55rappmv
- International Monetary Fund. The IMF and COVID-19 https://tinyurl.com/r98b3bp7

5.7 Kriminalität

Die Kriminalstatistik für Deutschland weist für das Jahr 2020 einen Rückgang der erfassten Straftaten zum Vorjahr um 2,3 % auf 5,31 Mio. Fälle auf. Die Zahl der Wohnungseinbrüche sank um 13,9 %.

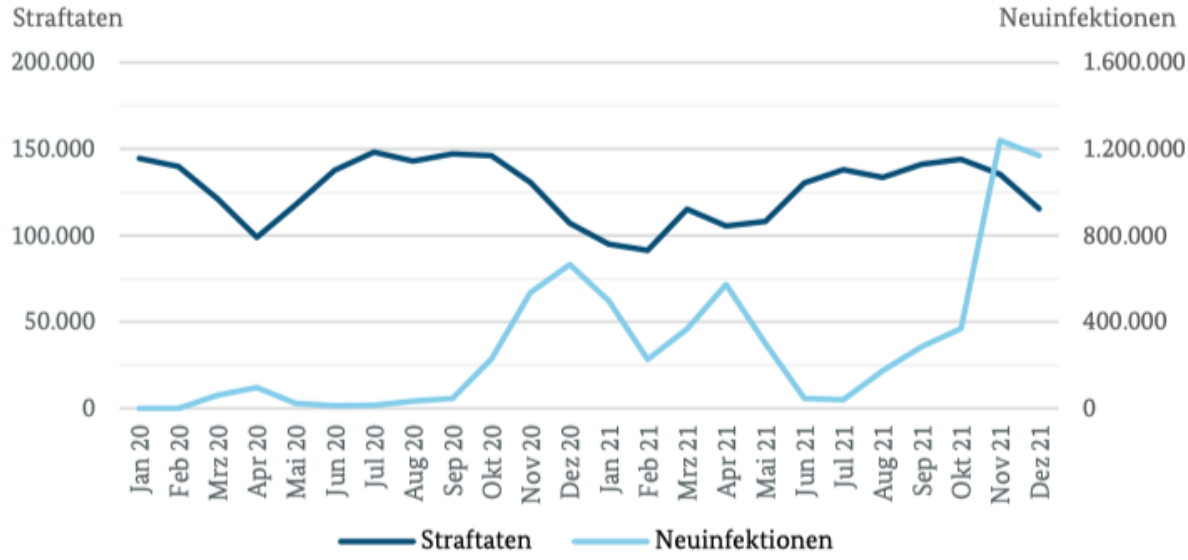


Abbildung 5–35: Straftaten insgesamt nach Tatzeit und Pandemieverlauf nach Neuinfektionen 2020-2021

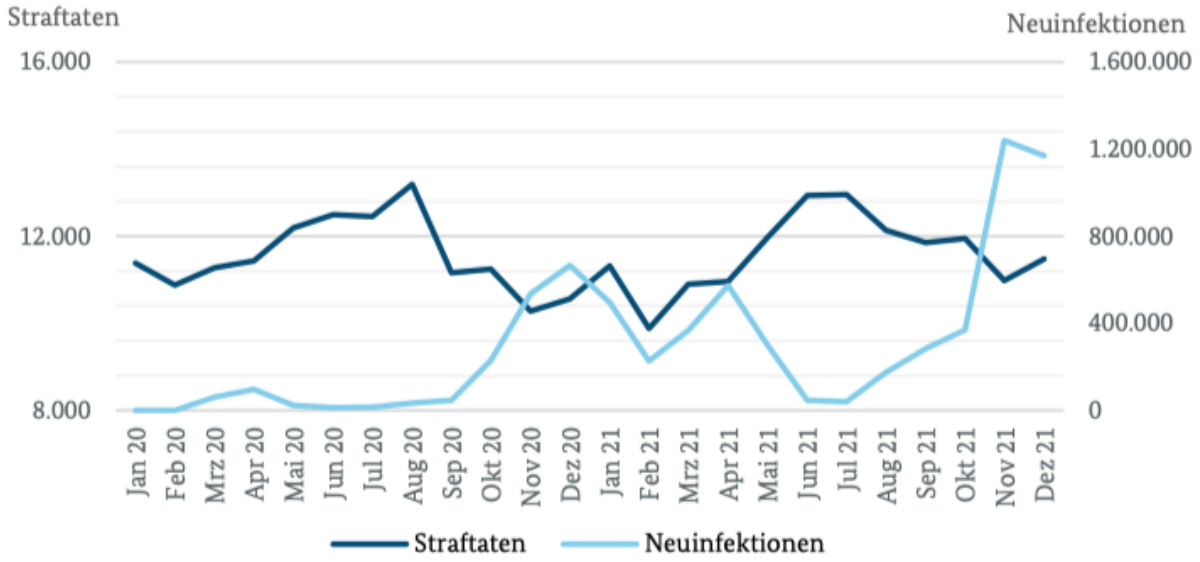


Abbildung 5–36: Partnerschaftsgewalt nach Tatzeit und Pandemieverlauf nach Neuinfektionen 2020-2021. Quelle BKA 9.8.2022

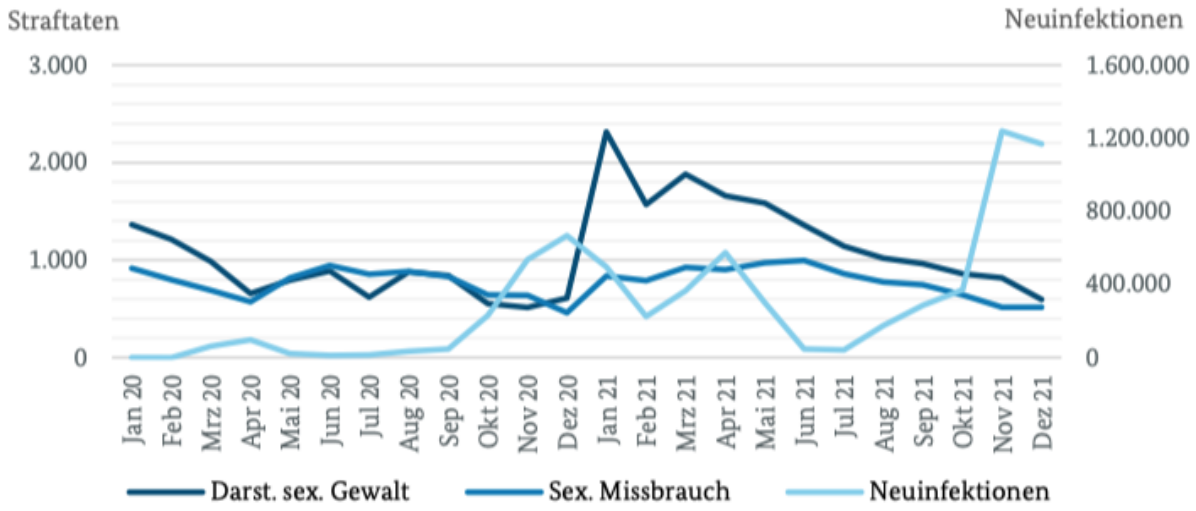


Abbildung 5–37: Sexueller Missbrauch von Kindern und Darstellung sex. Gewalt gegen Kinder nach Tatzeit und Pandemieverlauf nach Neuinfektionen 2020-2021. Quelle BKA 9.8.2022

Die Zahl der Opfer von Misshandlung und sexualisierter Gewalt bei den unter 14-Jährigen stieg jedoch seit Beginn der Pandemie an. Die Zahl der unter 14-jährigen Misshandlungsopfer seit 2016 zeigt Abbildung 5–38. Von 2016 bis 2019 besteht eine abfallende Tendenz. 2020 ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, 2021 ein leichter Rückgang zu 2020.

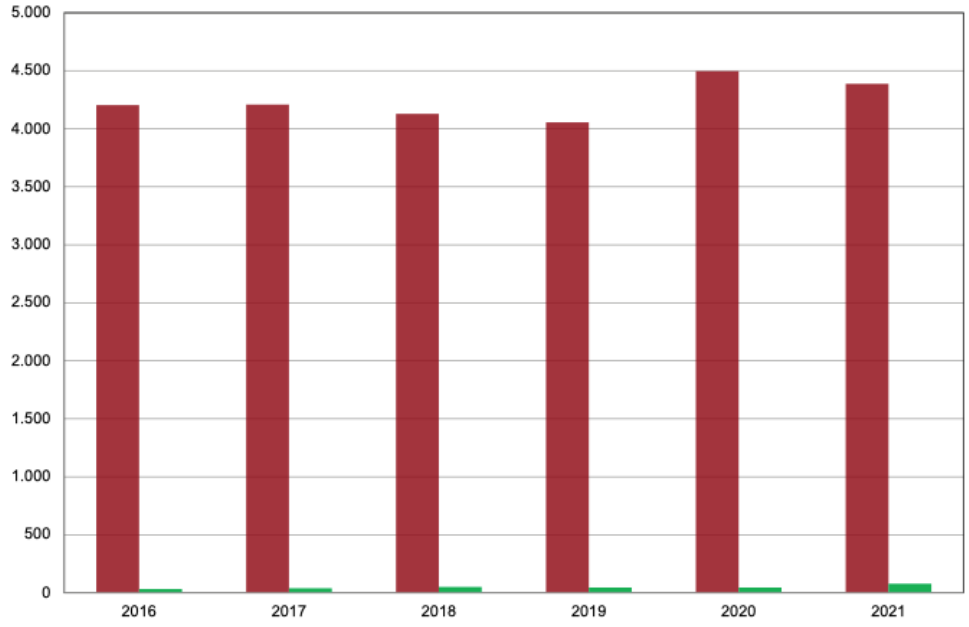


Abbildung 5–38: Misshandlungsopfer unter 14 Jahren 2016 bis 2021, rot: vollendet, grün Versuch. Quelle: BKA. Kriminalstatistik 2021, kindliche Gewaltopfer, 30.5.2022 https://tinyurl.com/7pjr6bb4

Die Zahl der Fälle von sexuellem Missbrauch von Kindern unter 14 Jahren stieg von 15.701 im Jahr 2019 auf 16.686 im Jahr 2020 und 17.498 im Jahr 2021.

Ein ursächlicher Zusammenhang von Gewalt gegen Kinder mit Infektionsschutzmaßnahmen erscheint naheliegend und plausibel, wie z. B. vermehrter Aufenthalt in der häuslichen Umgebung in Verbindung

mit sozialer Belastung und daraus resultierenden Spannungen. Für den Nachweis der Ursächlichkeit wären aber vertiefende Untersuchungen erforderlich. Das BKA geht davon aus, dass die meisten Fälle in den heimischen vier Wänden stattfinden und eher unentdeckt bleiben. Der Anstieg der erfassten Fälle hinge eher damit zusammen, dass im Rahmen US-amerikanischer Fahndungen auch Fälle in Deutschland aufgedeckt wurden. Auch seien die Ermittlungen nach den großen Missbrauchsverfahren in Lügde, Bergisch Gladbach und Münster intensiviert worden.

Die Zahl der von den Jugendämtern festgestellten Fälle von Kindeswohlgefährdung stieg im Jahr 2020 mit 60.551 Fällen auf einen neuen Höchststand. Der Anstieg zu 2019 beträgt 9 % und entspricht damit der Größenordnung des jeweiligen Anstiegs der Vorjahre. Als Gründe für den Anstieg nennt das Statistisches Bundesamt neben der zunehmenden Sensibilisierung der Öffentlichkeit für den Kinderschutz die Belastungen der Familien durch den Lockdown und die Kontaktbeschränkungen. Ein Teil der Fälle könne durch die vorübergehende Schulschließungen unentdeckt geblieben sein (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 21.1.2021 https://tinyurl.com/kmpyzc7w).

In den USA nahm die Zahl der Morde durch Schusswaffen von 14.392 im Jahr 2019 auf 19.350 im Jahr 2020 zu. Die Rate pro 100.000 Einwohner stieg entsprechend um 34,6 % von 4,6 auf 6,1 (Kegler et al. 13.5.2022). Der Zuwachs verteilte sich sozial ungleich in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit und dem regionalen Armutsniveau. Suizide mit Schusswaffen blieben im Wesentlichen stabil – 7,9 bzw. 8,1 pro 100.00 Einwohner im Jahr 2019 bzw. 2020, stiegen jedoch in einigen sozial benachteiligten Bevölkerungsgruppen an (Kegler et al. 12.5.2022).

5.8 Autonomie von Frauen

Im Weltbevölkerungsbericht 2021 (UNFPA 14.5.2021) befasst sich der Bevölkerungsfonds der Vereinten Nationen mit Verschlechterungen für die Autonomie von Mädchen und Frauen über ihren Körper im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie. Körperliche Autonomie bezieht sich im Zusammenhang mit den nachhaltigen Entwicklungszielen der Vereinten Nationen auf die Dimensionen Gesundheitsversorgung, Empfängnisverhütung und Sex. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen können nur 55 Prozent der Mädchen und Frauen eigene Entscheidungen in allen 3 Dimensionen körperlicher Autonomie treffen (S. 19). Es gebe Hinweise dafür, dass die Förderung von sexuellen und reproduktiven Gesundheitsdiensten eingeschränkt würden (S. 14) und dass das Risiko für Genitalverstümmelung und Zwangsverheiratung zugenommen habe (S. 44). Zivilgesellschaftliche Organisationen, die Unterstützung für Überlebende von Gender-basierter Gewalt leisten, mussten ihre Aktivitäten reduzieren (S. 126). Schulschließungen erhöhen das Risiko für sexuelle Gewalt gegen Mädchen und behindern den Erwerb von Bildung als langfristig wichtigstem Faktor für körperliche Autonomie (S. 25).

Merksatz

Die Pandemie und die ergriffenen Infektionsschutzmaßnahmen gehen mit teils gravierenden Schäden für Mädchen und Frauen einher, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

5.9 Menschenrechtslage

Amnesty International (AI) bezeichnet die SARS-CoV-2-Pandemie im Internationalen Report 2020/21 zur weltweiten Lage der Menschenrechte als weltweiten Krisenverstärker. Regierungen weltweit seien ihrer menschenrechtlichen Schutzpflicht nicht ausreichend nachgekommen. Besonders verletzliche Gruppen wie vorerkrankte Menschen, Geflüchtete und Beschäftigte im Gesundheitswesen, Minderheiten sowie Frauen und Mädchen litten laut Amnesty am stärksten unter der Pandemie. Auch würden etwa Beschäftigte im Gesundheitswesen in der Pandemie häufig schutzlos allein gelassen. Benachteiligte Bevölkerungsgruppen seien von Lockdowns und Ausgangssperren besonders hart betroffen. Viele Arbeiter*innen im informellen Sektor – dem von der offiziellen Statistik nicht erfassten Teil der Wirtschaft – hätten ihre Arbeit verloren, ohne von einem sozialen Sicherungssystem geschützt zu sein. Homeschooling benachteilige die Kinder, denen die dafür erforderlich Infrastruktur fehle. Viele Regierungen – vor allem in Asien, im Nahen Osten, in Afrika und auf dem amerikanischen Kontinent – nutzten die Situation zur Unterdrückung Andersdenkender, indem sie alle Demonstrationen verboten, rechtswidrige Gewalt gegen Demonstrierende einsetzten, willkürliche Festnahmen durchführten und strafrechtliche Verfolgung veranlassten (AI 7.4.2021).

6 COVID-19-Impfung

COVID-19-Impfung: in a nutshell

- Die ersten COVID-19-Impfstoffe wurden im Dezember 2020 und Januar 2021 zugelassen.
- Es handelte sich um einen mRNA-Impfstoff (Hersteller: BioNTech/Pfizer) und um einen Vektorimpfstoff (Hersteller: AstraZeneca).
- Die Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen wurde in Deutschland im Rahmen einer Impfkampagne vorrangig an alte und kranke Menschen verabreicht.
- Der Schutz vor schweren Verläufen und Tod hält lange an, der Schutz vor Infektionen lässt innerhalb von Monaten deutlich nach.
- Der BioNTech/Pfizer-Impfstoff geht mit einem leicht erhöhten Risiko (weniger als 1 von 1000) für Herzmuskelentzündungen bei männlichen Jugendlichen und jungen Erwachsenen einher.
- Der AstraZeneca-Impfstoff geht mit einem leicht erhöhten Risiko für Thrombosen einher (weniger als 1 von 1000) und ist in Deutschland nicht mehr verfügbar.
- Bewertungen, denen zufolge die COVID-19-Impfungen mehr Schaden als Nutzen stiften, beruhen auf nicht stichhaltiger Kritik an den Zulassungsstudien und an Beobachtungsstudien nach der Zulassung.
- Einer Cochrane Review zufolge mindern im Vergleich zu Placebo die meisten COVID-19-Impfstoffe das Risiko für symptomatische Infektion und einige mit hoher Sicherheit das Risiko für schwere Verläufe; bei den meisten Impfstoffen gibt es wahrscheinlich keinen oder nur einen geringen Unterschied zu Placebo, was schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrifft (Graña et al. 7.12.2022).

6.1 Grundbegriffe

Schutzimpfung

bezeichnet die „Gabe eines Impfstoffes mit dem Ziel, vor einer übertragbaren Krankheit zu schützen“ (Infektionsschutzgesetz § 2, Ziffer 9).

Impfstoffe

sind „Arzneimittel, die Antigene oder rekombinante Nukleinsäuren enthalten und die dazu bestimmt sind, bei Mensch oder Tier zur Erzeugung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen angewendet zu werden.“ (Arzneimittelgesetz § 4 Abs. 4). Bei Impfungen werden dem Organismus also krankheitserregerspezifische Antigene oder genetische Codes von Antigenen zugeführt. Ziel ist es, eine schützende Immunantwort auszulösen.

Immunität

Nichtanfälligkeit, allgemeine Bezeichnung für die Unempfänglichkeit des Organismus gegenüber bestimmten Infektionserregern und anderen Antigenen (RKI 2015, S. 57).

Impfimmunität

(Synonym: Impfschutz). Immunität, die durch eine Impfung erzeugt wurde. Zu unterscheiden sind die durch spezifische Antikörper im Blut bedingte humorale Immunität und die an Immunzellen des Organismus gebundene zellvermittelte Immunität (RKI 2015, S. 62).

Sterile Immunität

schützt geimpfte Personen vollständig vor der jeweiligen Infektion, die Viren werden daran gehindert, in die Wirtszelle einzudringen und sich zu replizieren. Die geimpfte Person kann das Virus folgerichtig nicht weitergeben, so dass sowohl Eigenschutz als auch Fremdschutz gewährleistet sind.

Teilimmunität

bedeutet, dass das Eindringen von Viren in Wirtszellen erschwert, aber nicht ganz unterdrückt wird. Die Viruslast ist somit geringer und entsprechend die Schwere der Krankheit und die Weitergabe an Andere. Eigen- und Fremdschutz sind also weniger stark ausgeprägt als bei steriler Immunität. Alle bisherigen COVID-19-Impfstoffe bewirken eine Teilimmunität.

Impfstoffwirksamkeit

(engl. vaccine efficacy) bezeichnet den Schutz, den eine Impfung vor Ansteckung, Hospitalisierung, schweren Krankheitsverläufen und Tod bietet. Diese Kriterien werden auch als Endpunkte oder Outcomes bezeichnet. Die Wirksamkeit wird errechnet als die relative Reduktion des Risikos für die genannten Endpunkte bei Geimpften im Vergleich zu Nichtgeimpften (RKI 2015. S. 64; Krämer et al. 2020, S. 237 f.). Die Wirksamkeit wird in Phase-3-Studien, also in randomisierten kontrollierten ermittelt mit Teilnehmerzahlen 4- bis 5-stelligen Bereich. Für die Marktzulassung müssen diese Studien den sog. „efficay guidelines“ des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH, https://www.ich.org) folgen. Diese Wirksamkeitsleitlinien definieren strenge Bedingungen für die Planung, die Durchführung und das Berichten an die Zulassungsbehörden.

Impfeffektivität

(Synonym: Impfstoffeffektivität, engl. vaccine effectiveness) bezeichnet die Schutzwirkung eines zugelassenen Impfstoffs unter den Bedingungen eines öffentlichen Impfprogramms (RKI 2015, S. 64; Krämer et al 2010, S. 245 f.), wie z. B. der COVID-19-Impfstrategie in Deutschland. Die zu impfenden Personen und die Rahmenbedingungen unterscheiden sich von den Zulassungsstudien. Die Untersuchung erfolgt zumeist in nicht-randomisierten Studien, also in Beobachtungsstudien, wie

Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, deren Potential für Verzerrungen (bias) zu berücksichtigen ist (Windeler 2008, Krämer 2010, S. 245). Als Beispiel seien Studien zum Infektionsgeschehen, wie z.B. die englische REACT-Studie (s. S. 260), und Studien zur Impfstoffsicherheit nach Marktzulassung genannt (s. S. 186).

Im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 bezieht sich die Impfeffektivität auf

- Infektion mit SARS-CoV-2
- schweren Verläufen mit Krankenhausaufenthalt (Hospitalisierung)
- Tod an COVID-19
- Transmission.

Zur Unterscheidung von Wirksamkeit (engl.: efficacy) und Effektivität (engl. effectiveness) von Arzneimitteln: Wirksamkeit bezieht sich auf die Anforderungen im Zusammenhang mit der Marktzulassung, die unter detaillierten Vorgaben in randomisierten kontrollierten Studien (s. S. 327) nachzuweisen ist; der Name von Zulassungsstudien lautet daher häufig „Safety and efficacy of ...". Effektivität bezieht sich dagegen auf die Untersuchung eines bereits zugelassenen Arzneimittels. Außerhalb des Arzneimittelbereichs ist die Unterscheidung beider Begriffe weniger deutlich: im Oxford English Dictionary (Online-Version, abgerufen 20.9.2021) wird effectiveness definiert als „the degree to which something is successful in producing a desired result" und efficacy als "the ability to produce a desired or intended result".

Selbstschutz und Fremdschutz

Selbstschutz bezeichnet den Schutz vor Infektion, schweren Verläufen und Tod, den eine Person selber durch die Impfung erlangt. Fremdschutz bezeichnet das durch Impfung bewirkte geringere Risiko, andere zu infizieren.

Impfversagen

(Synonym: Impfdurchbruch, s. S. 170) bezeichnet eine symptomatische Infektion, die trotz Schutzimpfung auftritt.

- Beim primären Impfversagen wird nach der Impfung keine ausreichende Immunität aufgebaut, wie z. B. bei Personen mit Immundefizienz (s. S. 176).
- Sekundäres Impfversagen bezeichnet das Nachlassen der Immunität im Laufe der Zeit.

6.2 Impfeffektivität

Wie weiter oben dargestellt (S. 157), wird die Impfstoffwirksamkeit in Phase-3-Zulassungsstudien ermittelt, die Impfeffektivität dagegen nach Zulassung in einer Bevölkerung. Für eine grobe Abschätzung der Impfeffektivität wird der Anteil vollständig Geimpfter unter COVID-19-Fällen und der Anteil vollständig Geimpfter in der Bevölkerung herangezogen (Farrington et al. 1993).

Impfeffektivität

Zusammenfassend und über alle bisherigen Virusvarianten hinweg ergeben die Studien zur Impfeffektivität der mRNA-Impfstoffe (s. S. 178) und der Vektorimpfstoffe (s. S. 209) Folgendes:

- Die Impfeffektivität von mRNA-Impfstoffen wie auch von Vektorimpfstoffen ist für schwere Krankheitsverläufen und Tod (Selbstschutz) hoch.
- Die Impfeffektivität hinsichtlich asymptomatischer Infektion und symptomatischer (milder) Erkrankung sinkt nach Grundimmunisierung wie auch nach Auffrischimpfung von einem hohen Niveau innerhalb von Monaten schnell ab.

Die Ansteckungsfähigkeit von infizierten Geimpften beträgt etwa die Hälfte im Vergleich zu infizierten Ungeimpften (Fremdschutz).

Die Studien, die für die Marktzulassung eines Impfstoffes erforderlich sind, beziehen sich naturgemäß stets nur auf einen spezifischen Impfstoff. Die Hersteller selbst haben in der Regel kein Interesse an Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit ihres Impfstoffs mit der von anderen Herstellern vergleicht – sog. Head-to Head-Vergleich.

Impfeffektivität im Head-to Head-Vergleich verschiedener Impfstoffe

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 35 randomisierten kontrollierten Studien mit 219.864 Probanden wurden

- mRNA-Impfstoffe (s. S. 178, Spikevax®/Moderna und Comirnaty®/BioNTech/Pfizer),
- inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe (s. S. 218; CoronaVac/SinovacBiotech, BBIBP-CorV/Sinopharm),
- Protein-Subunit-Impfstoffe (s. S. 178, Nuvaxovid®/Novavax u.a.) und
- Vektor-Impfstoffe (s. S. 209, Vaxzevria®/AstraZeneca, COVID-19-Impfstoff Janssen®, Sputnik V/ Gamaleja-Institut) verglichen.

Die Nachbeobachtungszeiten lagen zwischen 35 und 92 Tagen, waren also kurz.
Alle Impfstoffarten erwiesen sich als effektiv in der Prävention von SARS-CoV-2-Infektionen, den stärksten Schutz zeigten mRNA-Impfstoffe. Die stärkste Senkung der Mortalität bewirken Vektorimpfstoffe. In den analysierten Studien zeigte sich bei keinem der Impfstoffe ein erhöhtes Risiko für Impfkomplikationen. Unterschiedliche Definitionen, Messmethoden und Untersuchungszeiträume sowie kurze Nachbeobachtungszeiten könnten die Ergebnisse allerdings verzerren (Korang et al. 21.1.2022). So wurde das schnelle Nachlassen der Impfeffektivität für SARS-CoV-2-Infektionen nicht erfasst, ebenso wenig fielen – wegen der dafür nicht ausreichend hohen Teilnehmerzahlen – seltene unerwünschte Nebenwirkungen bzw. Impfkomplikationen auf, wie z. B. Thrombosen und Herzmuskelentzündungen.

Die Impfeffektivität – wie auch der Immunschutz nach natürlicher Infektion – ist ein Ergebnis des Zusammenspiels aus humoraler und zellulärer Immunantwort (s. S. 30). Der alleinige Blick auf die Antikörper ergibt daher ein unvollständiges Bild. Da die Antikörper mit Routinelabormethoden messbar sind, die T4-Zellen und ihre Funktionsfähigkeit aber nicht, sollten die Ergebnisse von Antikörperstudien, die stets ein mehr oder weniger schnelles Absinken der Antikörperspiegel ergeben, mit den Ergebnissen von epidemiologischen Studien abgeglichen werden. Der anhaltende Schutz vor

schwerer Erkrankung und Tod auch bei gesunkenen Antikörperspiegeln dürfte auf die länger anhaltende zelluläre Immunität zurückzuführen sein.

Auf den Punkt gebracht

Das Nachlassen der Impfeffektivität nach Grundimmunisierung mit dem Erfordernis einer Auffrischimpfung ist ein normaler physiologischer Vorgang.

Für viele durch Impfung vermeidbare (impfpräventable) Krankheiten – z. B. Tetanus, Diphterie, Keuchhusten, Poliomyelitis, Hepatitis B – besteht die Grundimmunisierung aus 3 Impfstoffdosen im 1. Lebensjahr und Auffrischimpfungen zu späteren Zeitpunkten. Die Grundimmunisierung gegen Mumps, Masern, Röteln und Varizellen mit erfolgt mit 2 Dosen attenuierter Ganzvirusimpstoffe („Lebendimpfstoffe“, s. S. 177) im 1. und 2. Lebensjahr), die lebenslange Immunität bewirken. Die entsprechenden Impfempfehlungen der STIKO werden in dem jährlich aktualisierten Impfkalender veröffentlicht (Website RKI https://tinyurl.com/5ctcb4t2).

Zur Dauer der Impfeffektivität der COVID-19-Impfstoffe liegen mittlerweile zahlreiche Studien vor.

Zu unterscheiden ist die Impfeffektivität gegenüber dem Wildvirus und den in der Folge aufgetretenen Varianten, Sublinien und Rekombinanten.

6.2.2 Nachlassen der Impfeffektivität

Das Nachlassen der Effektivität gegen eine SARS-CoV-2-Infektion für die beiden mRNA-Impfstoffe und den Vektorimpfstoff von Janssen wurde schon frühzeitig deutlich. Eine Auswertung der Daten von 780.225 geimpften Mitgliedern der größten amerikanischen Krankenversicherung (Veterans Health Administration) zufolge fiel die Effektivität gegen Infektion von 87,9 % im Februar 2021 auf 47,8 % im Oktober 2021 ab, am stärksten beim Janssen-Impfstoffs auf 13,1 % (Abbildung 6–1).

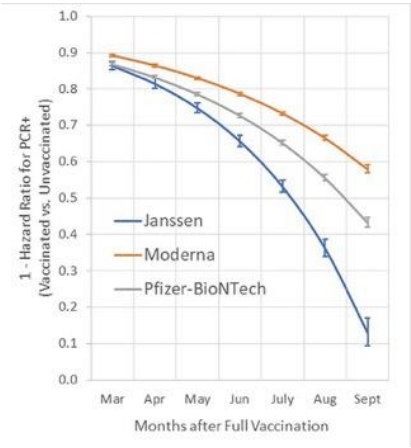


Abbildung 6–1: Impfeffektivität für SARS-CoV-2-Infektion für 3 Impfstoffe.
Quelle: Cohn et al. 4.11.2021

Unter der Omikronvariante lässt der Schutz vor symptomatischer Infektion sowohl nach Grundimmunisierung wie nach Auffrischimpfung innerhalb von Wochen deutlich nach.

Das RKI hatte bis Ende April 2022 Daten zur Impfeffektivität in den wöchentlichen COVID-19-Lageberichten (Website RKI https://tinyurl.com/5c8b7jdc) veröffentlicht. Seit Juli 2022 werden die Daten in Monatsberichten zum Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland (Website RKI https://tinyurl.com/2p95455p) veröffentlicht.

Dabei wird der Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion nicht mehr mit den Meldedaten nach dem IfSG berichtet. Dies begründet das RKI mit den geänderten Testpflichten unter der Omikronvariante und der daraus folgenden Untererfassung mild verlaufender Infektionen. Stattdessen berichtet das RKI die Ergebnisse einer in Abständen aktualisierten systematischen Übersichtsarbeit („living systematic review"), die federführend von Autor:innen des RKI erstellt wird. Dieser Übersichtsarbeit zufolge ist der Schutz vor Infektion und milder Erkrankung unter der Omikronvariante nach Grundimmunisierung niedrig und nur kurzandauernd, wird aber durch Auffrischimpfung(en) verbessert (Külper-Schiek et al., Preprint 27.5 2022).

Für den anhaltenden Schutz vor Hospitalisierung, Intensivstation und Tod ist insbesondere in der Altersgruppe ab 60 Jahren ist eine Auffrischimpfung erforderlich (Abbildung 6–2).

Die schwankenden Prozentzahlen bei den Erwachsenen im Hinblick auf Schutz vor Intensivstation und vor Tod dürften der Anfälligkeit für Verzerrungen bei niedrigen Fallzahlen zuzuschreiben sein.

COVID-19-Impfeffektivität 2022/2023

Impfeffektivität ist durch den Vergleich von Geimpften und Ungeimpften definiert hinsichtlich ihres Infektionsrisikos und - wichtiger - hinsichtlich schwerer Krankheitsverläufe mit Krankenhausaufenthalt, Behandlung auf Intensivstationen oder Tod. Im Laufe der Pandemie und insbesondere in der Omikronphase haben die meisten Ungeimpften durch eine oder mehrere SARS-CoV-2-Infektionen „Immunisierungsereignisse" durchgemacht. Die aktuell dargestellte Impfeffektivität vergleicht somit zwei Gruppen von (teil-)immunen Personen: Geimpfte, die häufig zusätzlich auch eine Infektion durchgemacht haben („Hybridimmunität", S. 166), mit Ungeimpften, die zumeist ebenfalls eine (Teil-)Immunität durch Infektion haben. Dies reduziert rechnerisch die Impfeffektivität in stärkerem Maße als der real nachlassende Impfschutz.

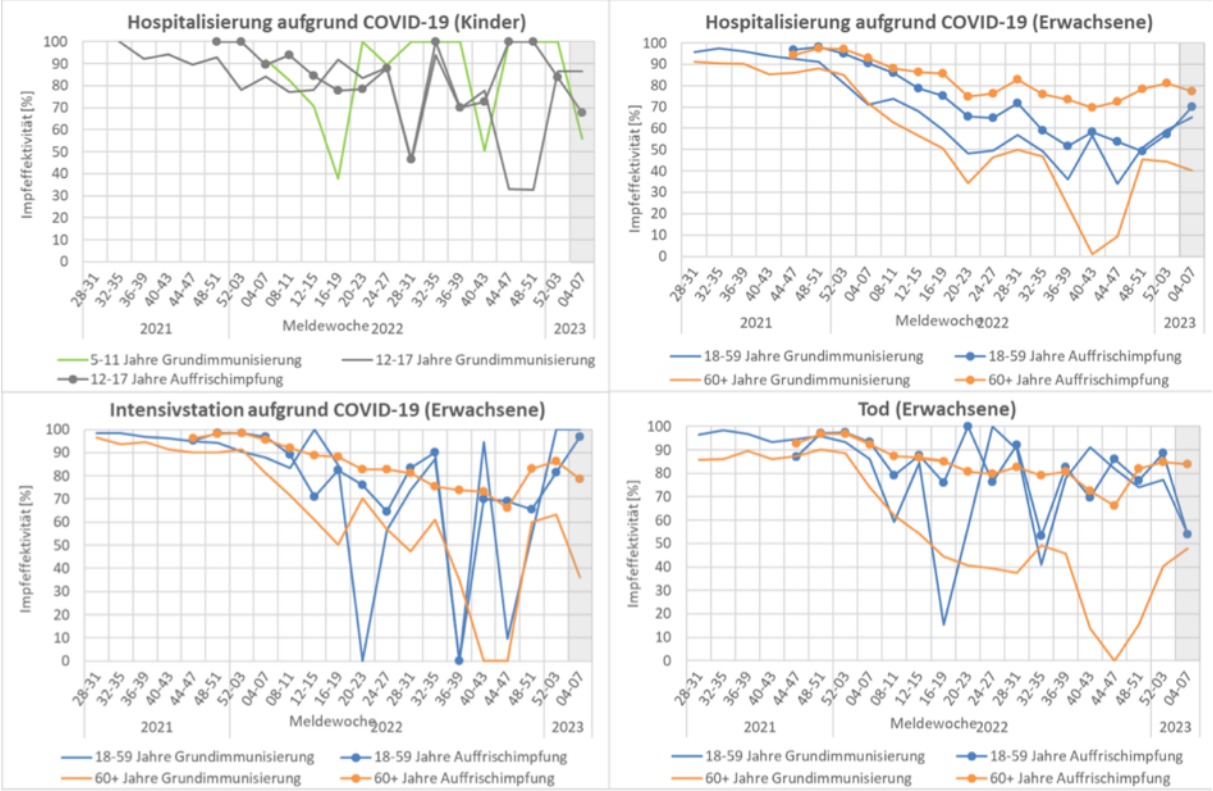


Abbildung 6–2: Effektivität der COVID-19-Impfungen gegen Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, intensivmedizinische Behandlung aufgrund von COVID-19 und COVID-19 assoziierten Tod, nach Altersgruppe (Datenstand 3.4.2023). Quelle: Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 6.4.2023, S. 17.

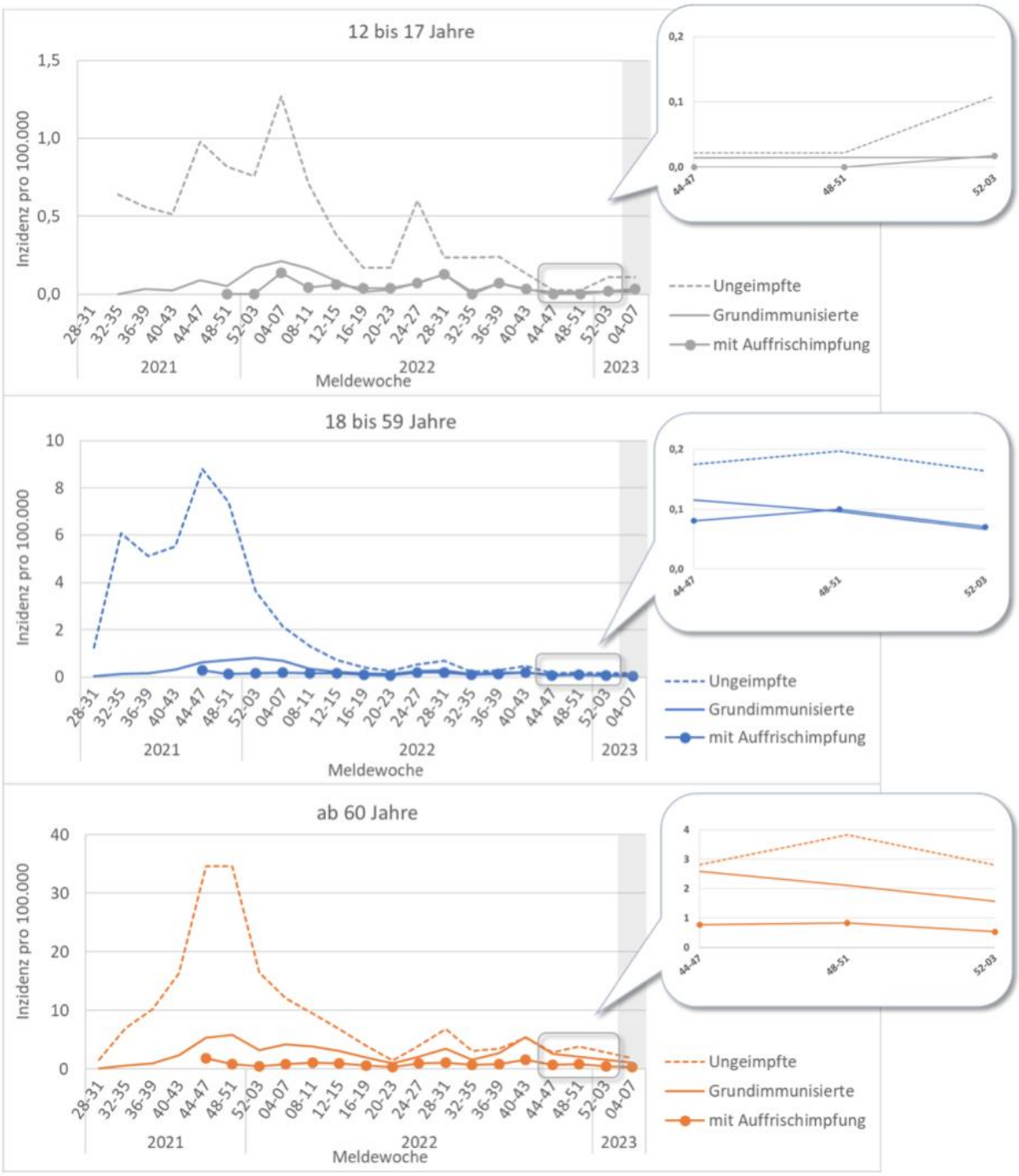


Abbildung 6–3: Inzidenz hospitalisierter COVID-19-Fälle pro 100.000 nach Altersgruppen (Empfehlung zur Impfung der 12- bis 17-Jährigen seit MW 32/2021) und Impfstatus (Ungeimpfte, Grundimmunisierte, mit Auffrischimpfung) (Datenstand 3.4.2023). Die unterschiedliche Skalierung der y-Achsen ist zu beachten. Quelle: Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 6.4.2023, S. 14.

Wie lange hält der Impfschutz von COVID-19-Impfstoffen an?

Für die Phase der Omikronvariante gilt:

COVID-19-Impfungen schützen

– anhaltend, in hohem Maße und nur leicht nachlassend vor Tod und schweren Verläufen
– kurzzeitig und schnell nachlassend vor Infektion.

Die Auffrischimpfung stärkt den Schutz vor Tod und schweren Verläufen nachhaltig, vor Infektion kurzeitig.

Zunehmendes Alter und beeinträchtigtes Immunsystem schwächen und verkürzen den Impfschutz.

Die 4. Impfung erhöht den Schutz, allerdings weniger stark als die 3. Impfung.

Impfeffektivität unter der Omikronvariante

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von Krankenversicherten des US Department of Veterans Affairs ausgewertet. Im Zeitraum von Januar bis Juni 2022 (Omikronphase) infizierten sich 184.653 Personen, von denen 72,6 % geimpft waren. Weitere 95.336 Versicherte hatten sich zwischen Juli und November 2021 (Deltaphase) infiziert, 47,1 % hatten mindestens eine Impfdosis erhalten. Die Impfeffektivität bezüglich Schutz vor Tod betrug 78 % in der Omikronphase und 80 % in der Deltaphase. Die Effektivität bezüglich Hospitalisierung betrug 61 %. Der Schutz ließ in der Omikronphase nach 3 Monaten nach. Weitere Ergebnisse lauten, dass alle Impfstoffe alle Endpunkte verbessern, der Moderna-Impfstoff besser wirkt als der BioNTech/Pfizer-Impfstoff und dass in der Omikronphase eine 3. Impfdosis zu besseren Ergebnissen führt als 2 Impfdosen (Bohnert et al. 23.5.2023)

Mit dem Nachlassen der Impfeffektivität gegenüber der Deltavariante und der Omikronvariante befasste sich eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 40 Studien. Die gepoolten Schätzungen der Impfeffektivität für laborbestätigte Infektion und symptomatische Erkrankung nach Grundimmunisierung (2. Impfdosen) lagen 6 Monate nach der 2. Dosis unter 20 %. Die Auffrischimpfung (3. Impfdosis) erhöhte die Impfeffektivität auf das Niveau nach der 2. Dosis; 9 Monate später war Impfeffektivität auf weniger als 30 % gesunken. Die Halbwertszeit der Impfeffektivität gegen symptomatische Infektionen wurde für Omikron auf 87 Tage geschätzt, für Delta auf 316 Tage. Die Abnahme der Impfeffektivität in verschiedenen Altersgruppen unterschied sich nicht wesentlich (Menegale et al. 3.5.2023).

Eine amerikanische Studie mit den Daten von 192.509 von Januar bis April 2022 stationär behandelten Patienten ergab eine 10,5fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine COVID-19 bedingte Krankenhausbehandlung (als Hinweis für einen schweren Verlauf) für Ungeimpfte und eine 2,5fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für Geimpfte ohne Auffrischimpfung im Vergleich zu Geimpften mit Auffrischimpfung (Havers et al. 8.9.2022). Dies ist ein Hinweis auf die Schutzwirkung der Originalimpfstoffe vor schweren Verläufen in der Omikronphase.

In einer amerikanischen Fall-Kontroll-Studie mit test-negative design (s. S. 328) wurden 70.155 PCR-Tests von symptomatischen Fällen untersucht, die zwischen dem 10.12.2021 und 1.1.2022 durchgeführt wurden. Es ergaben sich 23.391 positive Fälle, davon 10.293 Deltafälle und 13.098 Omikronfälle. Die 46.764 Test-negativen Fälle dienten als Kontrollen. Die Wahrscheinlichkeit positiv zu sein, war erwartungsgemäß bei den Ungeimpften am höchsten, bei 2-fach Geimpften niedriger und bei 3-fach Geimpften am niedrigsten. Der Impfschutz war bei Omikron niedriger als bei Delta (Accorsi et al. 21.1.2022).

Eine Fall-Kontroll-Studie auf Grundlage des Vergleichs von 5728 positiv und 5962 negativ auf COVID- 19 getesteten Patienten in 21 amerikanischen Krankenhäusern ergab eine Impfeffektivität hinsichtlich Hospitalisierung von 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs für die Omikronvariante von 65 %, für die Alpha- und Deltavariante je 85 %. Für die Omikronvariante schützten 3 Impfdosen zu 85 % vor Hospitalisierung, jedoch benötigten 5 % der Hospitalisierten eine mechanische Beatmung, 7 % verstarben (Lauring et al. 9.3.2022).

In Israel begann am 2.1.2022 die Impfung mit einer 4. Dosis von Personen über 60 Jahren, Risikopersonen und Beschäftigten im Gesundheitswesen. Ersten Ergebnissen zufolge scheint die Verbesserung des Schutzes vor Infektion gering zu sein, vor schwerer Erkrankung jedoch deutlich (s. S. 174).

In einer Studie aus Katar mit Daten der nationalen integrierten SARS-CoV-2-Datenbank wurde die Impfeffektivität von zwei- und dreifach mit einem mRNA-Impfstoff Geimpften verglichen. Die Effektivität der Auffrischimpfung gegen die Infektion mit der Deltavariante betrug 86,1 %, gegen die Infektion mit der Omikronvariante knapp 50 %. Die Auffrischimpfung schützt aber gegen beide Varianten hochgradig im Hinblick auf Hospitalisierung und Tod (Abu-Raddad et al. 9.3.2022).

In einer Laborstudie wurde die durch Infektion bzw. Impfung bewirkte Immunität gegen die neuen Omikron-Subvarianten untersucht. Die Auffrischimpfung (Boosterimpfung) führte zu einem ausreichenden Schutz durch neutralisierende Antikörper gegen BA.4/5 und BA.2.12.1, allerdings weniger stark als gegen BA.1 und BA.2. Die Infektion mit der Omikronvariante BA.1 bewirkte keinen effektiven Schutz gegen BA.2 und BA.4/5 – diese zeigten einen deutlichen Immun-Escape gegenüber den neutralisierenden Antikörpern von BA.1 (Qu et al. 16.6.2022).

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 18 Studien zur Dauer der Effektivität von COVID-19-Impfungen mit den Impfstoffen der Firmen BioNTech/Pfizer, Moderna, Janssen und AstraZeneca ausgewertet (Feikin et al. 21.2.2022). Die Studien wurden vor zwischen Mitte Juni und Anfang Dezember 2021 veröffentlicht. Die Effektivität sank im Durchschnitt von Monat 1 bis 6 nach Grundimmunisierung bezüglich

- SARS-CoV-2-Infektion um 21 %, für alle Altersgruppen und um 20,7 % für Ältere
- symptomatischer COVID-19 um 24,9 % für alle Altersgruppen und um 32 % für Ältere
- schwerer Erkrankung um 10 % für alle Altersgruppen und um 9,5 % für Ältere.

Weitere Studien gelangen zu ähnlichen Ergebnissen (z. B. Thomas et al. 4.11.2021, Mizrahi et al. 4.11.2021, Nordström 4.2.2022, Glatman-Freedman et al. 17.9.2021). Unterschiede in den Studienergebnisse dürften u.a. auf Unterschiede der Studiendesigns, der Studienpopulationen und der Nachbeob achtungszeiten zurückzuführen sein.

In einer Laborstudie (Wratil et al. 28.1.2022) wurde die Bildung neutralisierender Antikörper in 3 Gruppen untersucht:

- Personen mit 3 COVID-19-Impfungen
- Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion und 2 anschließenden Impfungen
- Personen mit 2 Impfungen und einer Delta- oder Omikron-Durchbruchsinfektion

Alle 3 Gruppen entwickelten hohe Spiegel von schützenden Antikörpern gegen alle Varianten einschließlich Omikron. Die höchste Wirksamkeit ergab sich für die Kombination aus Infektion und Impfung.

Zu den Auffrischimpfungen s. a. Abschnitt 6.2.5, S. 172.

Verhinderung von Todesfällen durch COVID-19-Impfung

Im Zeitraum von Woche 50/2020 bis 12/2023 berechnete die WHO für Europa die COVID-19-Impfeffektivität im Zusammenhang mit der jeweils vorherrschenden Variante. Insgesamt wurden durch Impfung 1.004.927 Todesfälle verhindert, 95 % davon in der Altersgruppe ab 60 Jahren. Die höchste Zahl an abgewendeten Todesfällen war in der Omikronphase mit 568.064 zu verzeichnen, entsprechend einer Minderung um 57 % der ohne Impfung zu erwartenden Todesfälle (WHO European Region, Pressemitteilung 17.4.2023).

Nach Schätzungen im Rahmen einer Modellierungsstudie haben die COVID-19-Impfungen in den USA zwischen dem 1.12.2020 und 30.9.2021 etwa 27 Mio. Infektionen, 1,8 Mio. Hospitalisierungen und 235.000 Todesfälle verhindert. Im Monat September 2021 wurden durch Impfungen 52 % der erwarteten Infektionen, 56 % der erwarteten Hospitalisierungen und 58 % der erwarteten Todesfälle bei Personen ab 18 Jahren verhindert. Als COVID-19-Impfung waren 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs oder eine Dosis des Janssen-Impfstoffs definiert. Geschätzt wurden die COVID-19-Todesfälle auf Ebene der Bundesstaaten und nach Altersgruppen, die ohne Impfung zu erwarten waren; diese Zahlen wurden kombiniert mit den Daten zur Impfeffektivität und mit den Impfquoten (Steele et al. 6.7.2022).

Eine Studie mit Daten aus 185 Ländern und Regionen kalkuliert die Anzahl durch Impfung verhinderter COVID-19-Todesfälle auf Grundlage der gemeldeten COVID-19-Todesfälle im Jahr 2021 auf 14,4 Mio. Bei Zugrundelegung der Übersterblichkeit als Schätzung für die tatsächliche COVID-19-Sterblichkeit steigt die Zahl verhinderter COVID-19-Todesfälle auf 19,8 Mio. Die Zahl der verhinderten COVID-19-Todesfälle in den Niedrigeinkommensländern wäre bei höheren Impfquoten deutlich niedriger gewesen (Watson et al. 27.6.2022, s. a. S. 242).

6.2.3 Natürliche Infektion, Impfung und Hybridimmunität

Auf die Frage, ob die Immunität durch Infektion oder Impfung besser und länger vor (erneuter) Ansteckung und schwerer Erkrankung schützt, gibt es keine einfache Antwort. Als Hybridimmunität wird in Immunität bezeichnet, die sowohl durch Infektion als auch durch Impfung bewirkt wurde.

Auf den Punkt gebracht

Je höher das Immunitätsniveau, desto höher der Schutz vor (Re-)Infektion, schweren Krankheitsverläufen und Tod. Der Schutz vor schweren Verläufen und Tod ist langanhaltend und lässt nur allmählich nach. Der Schutz vor (Re-)Infektion lässt innerhalb von Monaten stark nach. Natürliche Immunität wie Impfimmunität bewirken ein ähnliches Immunitätsniveau. Hybridimmunität

durch natürliche Infektion und Impfung, egal in welcher Aufeinanderfolge, bietet den stärksten Schutz.

Immunität durch natürliche Infektion vs. Impfung

Primärer Wirkort der **natürlichen Infektion** durch das SARS-CoV-2 (wie auch anderer Atemwegsinfekte) ist die Schleimhaut der oberen Atemwege. Die hier erfolgende Immunreaktion führt zu einem lokalen Schutz der oberen Atemwege und somit zu einer Minderung der Infektionswahrscheinlichkeit und Übertragung. Eine einmalige Infektion führt zu einer noch schwachen Schleimhautimmunität, eine starke Schleimhautimmunität erfordert mehrere Infektionen. Die Immunreaktion auf das Virus ist breit und bezieht sich auf zahlreiche Antigene des Virus.

Primärer Wirkort der **Impfung** ist der Muskel, in den der Impfstoff injiziert wurde. Dabei bildet das Immunsystem Antikörper gegen die ausgewählten Antigene, die in den Impfstoff „eingebaut" sind – bei den bisherigen COVID-19-Impfstoffen das Spike-Antigen. Die Schutzwirkung der Immunreaktion nach Infektion bzw. Impfung hängt von verschiedenen Faktoren ab, so z. B. von der Virusvariante, der Impfstoffart, der Reihenfolge und dem Abstand der Immunisierungsereignisse, dem Gesundheitszustand der betroffenen Person sowie ggf. der Intensität der Infektion.

Studien zur Immunität

Die Omikronvariante hat bei vielen Menschen eine Infektion trotz Impfung ausgelöst und zu einer Hybridimmunität geführt. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 11 Studien zur Effektivität einer SARS-CoV-2-Infektion und 15 Studien zur Effektivität einer Hybridimmunität ausgewertet. Die Effektivität bezüglich Hospitalisierung und schwerem Verlauf betrug nach 12 Monaten für die Infektion 74,6 % und für Hybridimmunität 97,4 %. Die Effektivität bezüglich Re-Infektion betrug nach 12 Monaten für die Infektion 24,7 % und für die Hybridimmunität 41,8 %. Die Hybridimmunität bietet somit den stärksten und am längsten anhaltenden längsten Schutz (Bobrovitz et al. 18.1.2023).

Eine retrospektive Kohortenstudie mit Daten der gesamten schwedischen Bevölkerung ergab, dass Personen mit natürlicher Immunität im Vergleich zu Personen ohne natürliche Immunität ein um 95 % niedrigeres Risiko für (Re-)Infektion und um 87 % niedrigeres Risiko für Hospitalisierung hatten bei einer Nachbeobachtungszeit bis zu 20 Monaten. Hybridimmunität mit einer oder zwei Impfdosen verstärkte den Schutz vor Infektion im Vergleich zur natürlichen Immunität bei jedoch kleinen absoluten Unterschieden – um eine Infektion in der Gruppe der Personen mit natürlicher Immunität zu verhindern, müssen 767 mit 2 Impfstoffdosen geimpft werden (Nordström et al. 31.3.2022).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine systematische Übersichtsarbeit, die allerdings die Phase der Omikronvariante noch nicht umfasst (Pilz et al. 8.2.2022).

Eine bayerische Studie mit 470.159 SARS-CoV-2-Fällen und 3836 COVID-19-assoziierten Todesfällen von Personen ab 60 Jahren im ersten Halbjahr 2022 belegt den anhaltenden Schutz einer durch Impfung allein oder Impfung und vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion erworbenen primären vollständigen Immunität und ggf. zusätzlicher Auffrischimpfung. Ein höheres Immunitätsniveau ging

mit einem deutlich niedrigeren, im Verlauf leicht abnehmenden Schutz vor dem Versterben einher (Weigert et al. 31.3.2023).

Ungeimpfte Genesene

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 65 Beobachtungsstudien aus 19 Ländern mit Daten von Beginn der Pandemie bis Ende September 2022 wertete die Effekte einer SARS-CoV-2-Infektion mit den verschiedenen Virusvarianten im Hinblick auf die Endpunkte Reinfektion sowie schwere Verläufe und Tod aus. Nach 40 Wochen lag der Schutz vor schwerer Erkrankung für die alle Varianten noch bei 90,2 %, für die Omikronvariante BA.1 bei 88,9 %. Der Schutz vor Re-Infektion nahm für die Omikronvariante BA.1 kontinuierlich, er ab lag nach 40 Wochen bei 36,1 %. Bei der Ursprungsvariante (Wildtyp) sowie die Alpha-, Beta- und Delta-Variante lag er dagegen noch bei 78,6 % (Stein et al. 16.2.2023).

Eine Fall-Kontroll-Studie (test-negative design study) auf Grundlage der nationalen SARS-CoV-2-Datenbanken in Qatar ergab für ungeimpfte Genesene einen Schutz vor Re-Infektion von etwa 90 % für die Alpha-, Beta- und Deltavarianten sowie von etwa 60 % für die Omikronvariante im Vergleich zur Kontrollgruppe von Nichtgeimpften und Nichtgenesenen („Immunnaive“). Bemerkenswert ist, dass der Schutz vor Reinfektion auch nach 15 und mehr Monaten mit der Omikronvariante noch knapp 60 % und mit der Alpha- bzw. Deltavariante noch etwa 90 % beträgt (Altarawneh et al. 9.2.2022). Der Schutz vor Reinfektion ist in dieser Studie also nach natürlicher Infektion deutlich höher als nach Impfung.

Eine retrospektive Kohortenstudie aus Qatar verglich die SARS-CoV-2-Inzidenz und COVID-19-Schwere bei ungeimpften Personen mit und ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion („natürliche Infektion“). Die Daten stammen aus dem Zeitraum 28.2.2020 bis 5.5.2022. Der Schutz nach Infektion mit einer Prä-Omikron-Variante vor der Re-Infektion mit einer Omikron-Variante betrug 38,1 % und nahm – rechnerisch – bis zum 15. Monat nach Infektion auf weniger als 10 % ab. Der nur noch historisch interessante Schutz nach Infektion mit einer Prä-Omikron-Variante vor der Re-Infektion mit einer Prä-Omikron-Variante betrug bis zu 90 % im 7. Monat und nahm bis zum 17. Monat auf 70 % und – rechnerisch – bis zum 32. Monat auf weniger als 10 %. ab. Der Schutz vor schwerer oder tödlicher COVID-19-Erkrankung betrug 97,3 % ohne Anhalt für Nachlassen, unabhängig von der Virusvariante der Primär- und Sekundärinfektion. Die natürliche Infektion führt zu einem hohen und anhaltenden Schutz vor schwerer Erkrankung und Tod durch COVID-19. Der Schutz vor Reinfektion ist deutlich niedriger (Chemaitelly et al. 30.9.2022).

Geimpft vs. genesen

In einer israelischen Antikörperstudie war der initiale Anstieg der IgG-Antikörperspiegel bei zweifach mit einem mRNA-Impfstoff Geimpften höher als bei Personen mit natürlicher Infektion (Genesene). Bei den Geimpften nahm der Antikörperspiegel jedoch monatlich um bis zu 40 % ab, bei Genesenen um weniger als 5 %. 6 Monate nach Impfung lagen 16,1 % der Geimpften unterhalb der Messschwelle,

bei Genesende 9 Monate nach Infektion 10,8 %. Die Antikörperbildung ist hier bei natürlicher Infektion initial weniger stark, dafür deutlich nachhaltiger (Israel et al. 31.12.2021).

Geimpft und genesen (Hybridimmunität)

Unter Hybridimmunität wird die Immunität verstanden, die nach der Kombination von natürlicher Infektion mit dem SARS-CoV-2 und der Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff besteht. Die beiden Arten der Immunisierung setzen unterschiedliche Aktivierungsreize auf die humorale und zelluläre Abwehr (Abbildung 2–7). Im Ergebnis scheint die Hybridimmunität stärker zu sein als die Summe ihrer beiden Elemente (Crotty 2022, Abbildung 6–4).

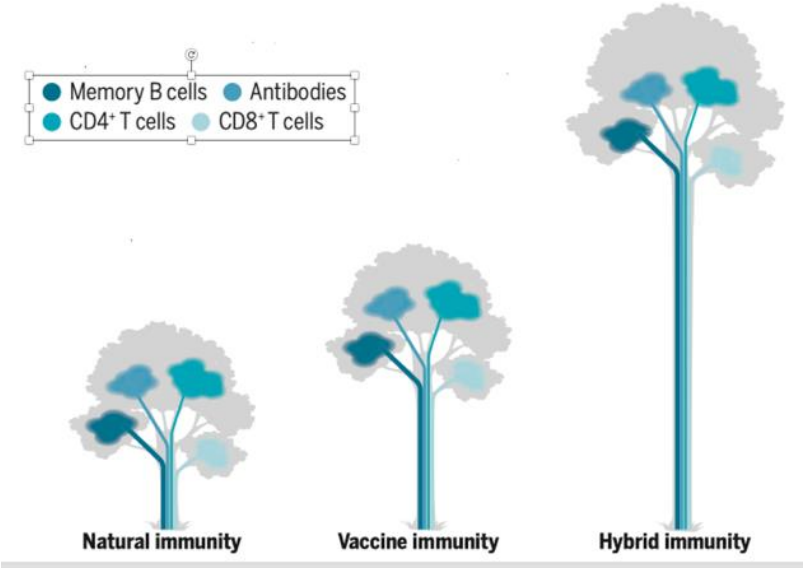


Abbildung 6–4: Hybride Immunität als Verstärkung der natürlichen Immunität durch Impfung. Crotty 2022

Allerdings ist eine uneingeschränkt verallgemeinerbare Aussage vorerst nicht möglich, weil die Zahl der Szenarien groß ist. Zu möglichen Kombinationen tragen bei: Reihenfolge, Anzahl und Abstand der unterschiedlichen Impfstoffe, Infektionen und Impfdurchbrüche (s. 4.7.3) mit unterschiedlichen Virusvarianten und möglicherweise auch die Ausprägungsstärke der Infektion.

Eine Studie zu den Omikronvarianten BA.1 und BA.2 zeigte den stärksten Schutz vor einer symptomatischen Infektion durch frühere Infektion und 3 Dosen mRNA-Impfstoff. 2 Dosen Impfstoff waren annähernd wirkungslos, eine vorherige Infektion zeigte eine Effektivität von 46 % (Altarawneh et al. 15.6.2022).

Genesenennachweis

Der Genesenennachweis ist in § 22a Abs. 2 Infektionsschutzgesetz geregelt. Als genesen gelten Personen, die eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht haben. Bei schriftlichem Nachweis eines positiven PCR-Testergebnisses liegt ab 28 Tagen nach dem Datum der Abnahme des positiven Tests

der Genesenenstatus vor mit einer Gültigkeit von 90 Tagen nach Datum der Abnahme des positiven Tests.

6.2.4 Infektion nach Impfung (Impfdurchbruch)

Die Impfeffektivität bezüglich Schutzes vor Infektion lässt innerhalb von Wochen nach. Infektionen von Personen mit Grundimmunisierung und auch mit ein- oder zweifacher Auffrischimpfung wurden in der Omikronphase häufig. Der Schutz vor schweren Verläufen und Tod bleibt jedoch auf hohem Niveau für längere Zeit erhalten. Daher sollte der Begriff „Impfdurchbruch“ für eine symptomatische Infektion nach Impfung nicht als dramatisches Ereignis wahrgenommen werden.

Definition Impfdurchbruch

Impfdurchbruch wird als ein COVID-19-Fall (Nachweis der Infektion mittels PCR oder Erregerisolierung) definiert, für den eine **klinische Symptomatik** und **mindestens eine Grundimmunisierung**, die spätestens 2 Wochen vor der Infektion abgeschlossen wurde, angegeben wurde. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 24.3.2022, S. 24

Grundimmunisierung liegt nach der Festlegung der STIKO nach Erhalt von 2 Impfdosen eines mRNA-Impfstoffes (Comirnaty von BioNTech/Pfizer oder Spikevax von Moderna) oder des Vektorimpfstoffes Vaxzevria von AstraZeneca oder einer Kombination daraus. Für den COVID-19-Impfstoff Janssen ist entgegen der ursprünglichen Annahme eine Impfstoffdosis nicht ausreichend, eine 2. Dosis dieses Impfstoffes ist erforderlich; seit Ende Dezember ist eine 2. Dosis des Janssen-Impfstoffs zugelassen, die STIKO empfiehlt jedoch einen mRNA-Impfstoff (STIKO 20.1.2022).

Die Definition von Impfdurchbruch bezieht sich zunächst allgemein auf symptomatische Infektionen. Der Schutz vor schwererem Verlauf und Tod hält jedoch für alle von der EMA zugelassenen COVID-19-Impfstoffe deutlich länger an, so dass Impfdurchbruch nicht mit Wirkungslosigkeit der Impfung gleichzusetzen ist (STIKO 20.1.2022, S. 10). Die Gültigkeitsdauer des EU-Coronaimpfzertifikats für Grundimmunisierte beträgt ab dem 1.2.2022 9 Monate, bis dahin galten 12 Monate (aerzteblatt.de 10.1.2022 https://tinyurl.com/y6hxu6yw).

Aus den nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelten Meldedaten werden am RKI regelmäßig die Impfdurchbrüche identifiziert. Aufgrund des Beginns der Impfkampagne am 27.12.2020 und der RKI-Definition waren Impfdurchbrüche frühestens ab dem 1.2.2021 (Kalenderwoche 5) zu erwarten.

Ein Impfdurchbruch der Alphavariante war bereits Anfang Februar 2021 in einem Berliner Pflegeheim aufgetreten. Ausgehend von einem infizierten Mitarbeiter entwickelten 16 von 20 geimpften Bewohner*innen und alle 4 ungeimpfte Bewohner*innen einen positiven PCR-Test. Die 2. Impfdosis hatten die Bewohnerinnen etwa eine Woche vor Auftreten der Infektion erhalten. Alle 4 ungeimpften und 2 der 16 geimpften Bewohner*innen mussten im Krankenhaus behandelt werden. Insgesamt war der Krankheitsverlauf bei den ungeimpften Bewohner*innen schwerer als bei den Geimpften (Tober-Lau et al. 9.6.2021).

In Israel wurden nach Angaben des Gesundheitsministeriums bis zum 26.4.2021 397 mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff vollständig geimpfte Patienten mit der Diagnose COVID-19 im Krankenhaus behandelt, bei 234 trat ein schwerer Verlauf auf, 90 verstarben. Diese 234 Fälle beziehen sich auf etwa 5 Mio. vollgeimpfte Bürger*innen. Eine Analyse von 152 Patienten dieser Patienten ergab, dass es sich weit überwiegend um ältere Patienten mit mindesten einer Zusatzerkrankung (Komorbidität) und häufig mit einer Form von Immunsuppression handelte. 93 (61 %) hatten einen schweren Verlauf, 34 (22 %) der 152 Patienten verstarben. Nur 6 Patienten waren ohne Komorbidität, drei von ihnen hatten einen schweren Verlauf, der aber jeweils günstig ausging (Brosh-Nissimov et al. 6.7.2021).

Ein hoher Anteil Geimpfter unter den COVID-19-Patientinnen und -Patienten im Krankenhaus bedeutet nicht, dass die Impfung nicht wirkt. Abbildung 6–5verdeutlicht die Auswirkung der Impfquote auf den Anteil geimpfter Personen im Krankenhaus. Bei einer (niedrigen) Impfquote von 75 % (li. Seite) ist die absolute Anzahl von COVID-19-Patient:innen im Krankenhaus hoch. Der relative Anteil vollständig Geimpfter an allen COVID-19-Patienten und Patientinnen ist mit 23 % niedrig. Bei einer hohen Impfquote von 90 % ist die absolute Anzahl von COVID-19-Patient:innen im Krankenhaus niedrig, der relative Anteil Geimpfter jedoch hoch (47 %).

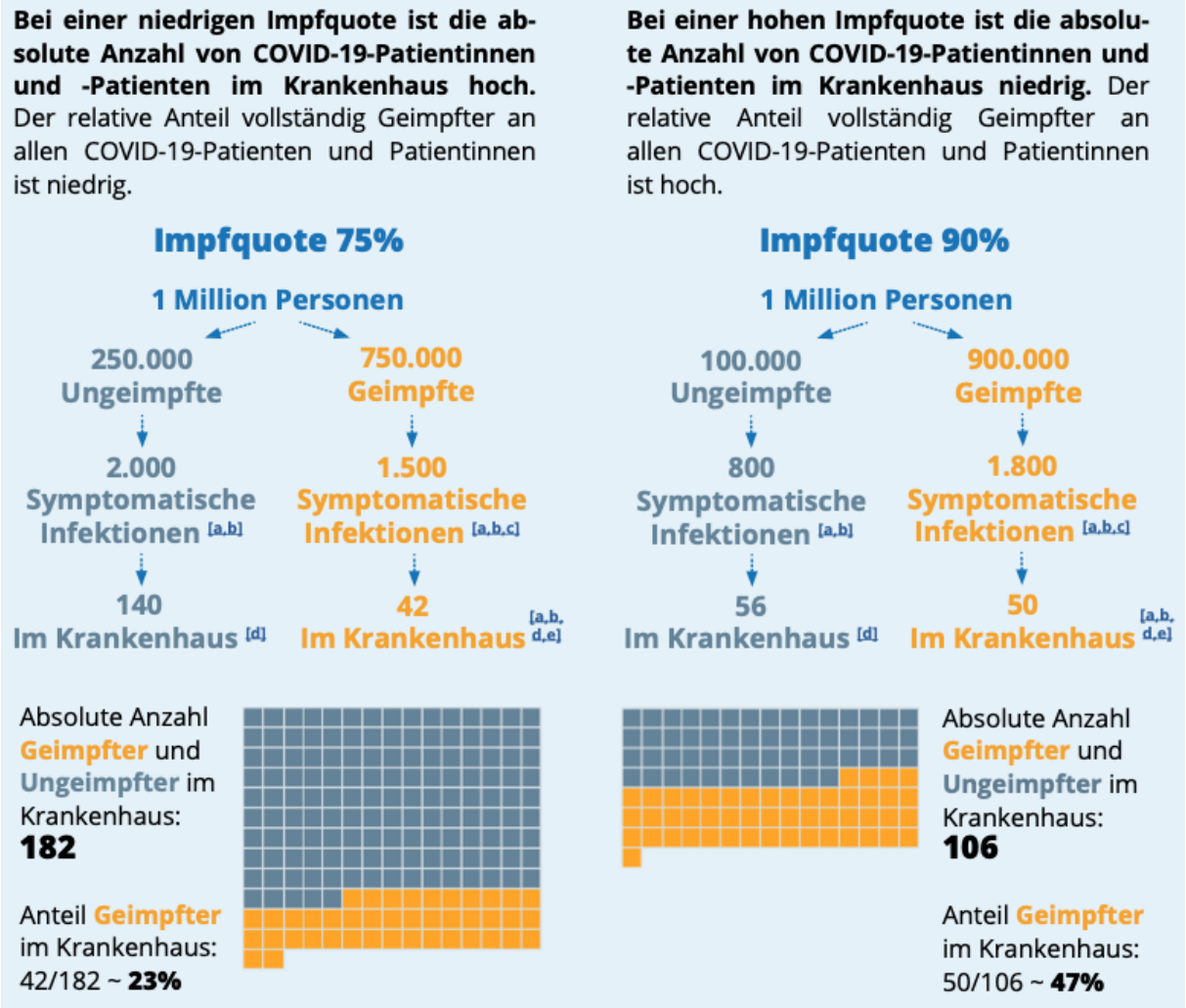


Abbildung 6–5: Auswirkung der Impfquote auf den Anteil geimpfter bzw. ungeimpfter Personen im Krankenhaus. Quelle: RKI. Flyer Warum steigende Zahlen von Impfdurchbrüchen kein Zeichen für fehlenden Impfschutz sind. 17.12.2021 https://tinyurl.com/yavk86wp

Bedeuten Impfdurchbrüche, dass die Impfung wirkungslos ist?

Klares Nein! Infizierte Geimpfte sind weniger ansteckend, sie übertragen weniger Erreger. Der Verlauf der Infektion ist meist abgeschwächt, der Schutz vor schweren Verläufen und Tod bleibt für längere Zeit weitgehend erhalten. Impfdurchbruch ist daher nicht mit Wirkungslosigkeit des Impfstoffes gleichzusetzen.

6.2.5 Auffrischimpfungen

1. Auffrischimpfung

Erstmalig empfahl die STIKO eine Auffrischimpfung (Synonym: Booster-Impfung) im September 2021 (STIKO 24.9.2021). Patienten mit Immundefizienz sollten im Abstand von mindestens 6 Monaten zur Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung erhalten. Bis Ende November 2021 wurde die Empfehlung auf Risikogruppen, medizinisches und pflegerisches Personal mit direktem Patientenkontakt und zuletzt auf alle Personen ab 18 Jahren ausgedehnt (STIKO 29.11.2021).

Studien zeigten bald, dass der Schutz vor schweren Verläufen und Tod anhaltend erhöht wurde, der Schutz vor Infektion jedoch nur vorübergehend.

Am 26.9.2022 empfahl die STIKO, Auffrischimpfungen vorzugsweise mit den angepassten (bivalenten) mRNA-Impfstoffen (S.204) durchzuführen.

Im Oktober 2022 empfahl die STIKO eine Auffrischimpfung für Personen ab 12 Jahren, vorzugsweise mit einem der zugelassenen und verfügbaren Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffen (STIKO 6.10.2022).

Effektivität der 1. Auffrischimpfung

Die Auffrischimpfung erhöht die Effektivität bezüglich schwerer Krankheitsverläufe und Tod im Vergleich zur alleinigen Grundimmunisierung (2 Impfdosen). Der Schutz von Infektion ist initial erhöht, lässt aber im Laufe von Wochen zunehmend nach.

Studien zur 1. Auffrischimpfung

Durchbruchsinfektionen an den Tagen 181 bis 300 nach der letzten Impfung traten bei 0,7 % der Personen mit Auffrischimpfung und bei 21,5 % der lediglich Grundimmunisierten auf. Bei der untersuchten Population handelte es sich um Beschäftigte in der Gesundheitsversorgung in Israel während der Deltawelle (Oster et al. 7.2.2022).

Eine Effektivität von 93 % für den Endpunkt Hospitalisierung, 92 % für schweren Verlauf und 81 % für Tod ergab der Vergleich von Dreifach- und Zweifachgeimpften in einer großen Fall-Kontroll-Studie in Israel mit mittlerer Nachbeobachtungszeit von 13 Tagen. Es wurden ausschließlich der BioNTech/Pfizer-Impfstoff verabreicht (Barda et al. 29.10.2021).

Eine weitere Studie aus Israel ergab für dreifach geimpfte Personen ab 50 Jahren ein um 90 % niedrigere Sterblichkeit im Vergleich zu Zweifachgeimpften. Auch hier wurde ausschließlich der BioNTech/Pfizer-Impfstoff verabreicht (Arbel et al. 8.12.2021).

Eine US-amerikanische Studie untersuchte die Impfeffektivität einer 3. Impfdosis eines mRNA-Impfstoffs (BioNTech/Pfizer/Comirnaty® bzw. Moderna/Spikevax®) unter der Omikronvariante. Die Effektivität bezogen auf Notaufnahmebesuche betrug in den ersten 2 Monaten nach der 3. Dosis 87 % und auf Hospitalisierung 91 %. Nach 4 Monaten war die Effektivität auf 66 % bzw. 78 % gesunken (Ferdinands et al. 11.2.2022).

Ein Vergleich unterschiedlicher Impfschemata zeigte für Auffrischimpfungen die stärksten Effekte für die heterologe Impfung mit dem Moderna-Impfstoff, etwas niedrigere Effekte bei dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff und eine nur schwache Immunantwort auf die homologe Auffrischimpfung mit dem Janssen-Impfstoff (Atmar et al. 26.1.2022).

Daten der CDC zufolge ist unter der Omikronvariante die Hospitalisierungsrate für Ungeimpfte im Vergleich zu Dreifachgeimpften 12fach und im Vergleich zu doppelt Geimpften 4fach erhöht (Taylor et al. 25.3.2022).

Risikofaktoren für schwere Verläufe nach der 1. Auffrischimpfung

Personen mit bestehenden schweren Vorerkrankungen haben auch nach der Auffrischimpfung ein im Vergleich zu Gesunden mit Auffrischimpfung höheres Risiko für schwere COVID-19-Krankheitsverläufe und Tod, jedoch ein niedrigeres Risiko als zweifach Geimpfte mit schweren Vorerkrankungen. Die wichtigsten Risikofaktoren lauten: hohes Alter, Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten, chronische Nierenkrankheiten, neurologische Krankheiten, Herzinsuffizienz und COPD. Die stärkste Risikoerhöhung findet sich bei Personen mit mehreren Erkrankungen (Multimorbidität).

Eine englische Studie untersuchte die Risikofaktoren für den Tod nach bzw. trotz Auffrischimpfung. Ausgewertet wurden Daten von 19.473.570 Personen im Alter von 18 bis 100 Jahren, die 14 oder mehr Tage vor dem 31.12.2021 eine mRNA-Auffrischimpfung erhalten hatten. Aus dieser Gruppe verstarben 4781 Personen (0,02 %) an COVID-19 und 58.020 (0.3%) an anderen Todesursachen. Das mittlere Sterbealter betrug 85 Jahre. Die wichtigsten Risikofaktoren waren Alter und männliches Geschlecht. Ebenfalls erhöht war das Risiko für Personen, die in einem Pflegeheim oder in einer sozial deprivierten Region lebten (Nafilyan et al. 8.9.2022).

In einer prospektiven Kohortenstudie aus dem Vereinigten Königreich wurden Daten von 30 Mio. Personen zur Primärversorgung, zu PCR-Tests, Impfungen, Hospitalisierung und Mortalität zusammengeführt. Im untersuchten Zeitraum (20.12.2021 bis 28.2.2022) herrschte die Omikronvariante vor. 13,8 Mio. Personen hatten eine Auffrischimpfung erhalten. Das Risiko für

schwere Verläufe und Tod war bei alten Menschen (80 Jahre oder älter) im Vergleich zu jüngeren Menschen (18 bis 49 Jahre) um den Faktor 3,6 erhöht, bei Personen mit 5 oder mehr Vorerkrankungen um den Faktor 9,5, bei Männern im Vergleich zu Frauen um den Faktor 1,23, bei Personen mit immunsupressiver Therapie um den Faktor 5,8 und bei Personen mit Nierenversagen um den Faktor 3,7. SARS-CoV-2-Infektion 9 oder mehr Monate vor der Auffrischimpfung senkte die Risiken um 40 % (Agrawal et al. 15.10.2022).

Die Inzidenz von schweren Verläufen und Tod nach Zweifach- bzw. Dreifachimpfung untersuchte eine retrospektive Kohortenstudie mit 1,6 Mio. Versicherten der US Veterans Health Administration. 91 % der Teilnehmer:innen hatten eine Auffrischimpfung erhalten. Im Untersuchungszeitraum (1.7.2021 bis 30.5.2022) herrschte die Delta- und die Omikronvariante vor. Innerhalb von 24 Tagen nach der letzten Impfdosis entwickelten 125 von 10.000 eine SARS-CoV-2-Infektion, 8,9 von 10.000 wurden mit nicht-beatmungspflichtiger Lungenentzündung hospitalisiert oder starben, 3,4 pro 10.000 wurden mit einer schweren, beatmungspflichtigen Lungenentzündung hospitalisiert oder starben. Die Inzidenz von Lungenentzündung oder Tod betrug in der Gruppe der Personen ab 65 Jahren 1,9 pro 10.000, bei Personen mit mehreren schweren Vorerkrankungen 6,7 pro 10.000 und bei Personen mit Immunsuppression 39,6 pro 10.000. Die Risiken nach Auffrischimpfung waren durchgehend niedriger als nach alleiniger Grundimmunisierung (Kelly et al. 26.9.2022).

2. Auffrischimpfung

Im Mai 2022 empfahl die STIKO erstmalig eine 2. Auffrischimpfung für Personen ab dem Alter von 70 Jahren, für Personen mit bestimmten Risiken aufgrund von Krankheiten sowie für medizinisch und pflegerisch Beschäftigte mit direktem Patientenkontakt (STIKO 25.5.2021), im August dehnte sie die Empfehlung auf Personen ab 60 Jahren aus (STIKO 18.8.2022).

Wie bei der 1. Auffrischimpfung zeigten Studien eine Verstärkung des Schutzes vor schweren Verläufen und Tod, jedoch einen innerhalb von Wochen abnehmenden Schutz vor Infektion mit der seit Ende 2021 vorherrschenden Omikronvariante.

Nutzen der 2. Auffrischimpfung (4. Impfung)

Die 2. Auffrischimpfung erhöht den Schutz vor schweren Verläufen und Tod, der nach der 1. Auffrischimpfung allmählich und eher leicht abnimmt. Der Schutz vor Infektion ist in den ersten Wochen deutlich erhöht, nimmt dann aber schnell ab. Belegt ist dies durch eine Reihe von nicht-randomisierten Vergleichsstudien sowie durch Laborstudien mit übereinstimmenden Ergebnissen.

Studien zur 2. Auffrischimpfung

In einer kanadischen Studie wurde die Effektivität der 4. Impfdosis gegen die Omikronvariante geprüft. Dafür wurden die Daten von 13.654 SARS-CoV-2 positiv getesteten mit 205.862 negativ getesteten Altenheimbewohner:innen ausgewertet („test negative design study“ eine Sonderform der Fall-Kontroll-Studie, S. 328), die zwischen Ende Dezember 2021 und Ende April 2022 erhoben wurde. Der

zusätzliche Schutz der 4. Impfdosis im Vergleich zur 3. Impfdosis betrug mindestens 7 Tage nach der 4. Impfdosis 19 % gegen asymptomatische Infektion, 31 % gegen symptomatische Infektion und 40 % gegen schwere Verläufe. Im Vergleich zu Nichtgeimpften stieg die Impfeffektivität gegen Infektion und schwere Verläufe mit jeder zusätzlichen Dosis an (Grewal et al. 7.7.2022).

Eine Auswertung der Daten von 1,3 Mio. Personen ab 60 Jahren aus dem Register des israelischen Gesundheitsministeriums zeigte, dass Infektionen und schwere Verläufe bei Personen ab 69 Jahren nach einer 2. Auffrischimpfung (4. Dosis) mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff seltener auftraten als nach der 1. Auffrischimpfung (3. Dosis). Der Schutz vor Infektion nahm im Untersuchungszeitraum vom 10.1. bis 2.3.2022 ab, während der Schutz vor schwerer Erkrankung anhielt. Dies ergab die Auswertung der Daten von 1,3 Mio. Personen ab 60 Jahren aus dem Register des israelischen Gesundheitsministeriums (Bar-On et al. 5.4.2022).

In einer Kohortenstudie wurde der Effekt der 4. im Vergleich zur 3. Impfdosis verglichen. Von 29.611 Beschäftigten in israelischen Krankenhäusern, die zwischen August und September eine Auffrischimpfung (3. Impfung) erhalten hatten, wurden 5331 im Januar 2022 ein viertes Mal einem mRNA-Impfstoff geimpft. Während sich bis zum 31.1.2022 19,8 % (4802 von 24.280) der Beschäftigten mit 3 Impfdosen infizierten, waren es in der Gruppe mit 4 Impfdosen 7 % (368 von 5331) Schwere Verläufe und Todesfälle traten in beiden Gruppen – bei kurzer Nachbeobachtungszeit – nicht auf (Cohen et al. 2.8.2022).

Zuvor hatte eine Fall-Kontroll-Studie mit jungen gesunden Beschäftigten im Gesundheitswesen gezeigt, dass die 4. Dosis der mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und von Moderna die nach der 3. Dosis im Verlauf abgefallenen Antikörperspiegel wieder auf das initiale Niveau nach der 3. Dosis erhöht. Der Schutz vor Infektion war jedoch niedrig und die die Viruslast und damit die Ansteckungsfähigkeit der Infizierten hoch. Den Nutzen einer 4. Dosis für junge gesunde Menschen bezeichnen die Autor:innen daher als marginal (Regev-Yochay et al. 7.4.2022).

In einer israelischen Kohortenstudie betrug die Impfeffektivität der 2. Auffrischimpfung bei Altenheimbewohner:innen innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 79 Tagen 34 % für den Schutz vor Infektion, 64 % für Hospitalisierung wegen milder bis moderater Erkrankung, 67 % für Hospitalisierung wegen schwerer Erkrankung und 72 % für den Tod. Relativ infizierten sich 17,6 % der Bewohner:innen mit 2. Auffrischimpfung und 24,9 % der Bewohner:innen mit einer Auffrischimpfung, die entsprechenden Prozentangaben für Hospitalisierung wegen milder bis moderater Erkrankung lauten 0,9 % und 2,8 %, für Hospitalisierung wegen schwerer Erkrankung 0,5 % und 1,2 % sowie für den Tod 0,2 % und 0,5 % (Muhsen et al. 23.6.2022).

Eine 2. Auffrischimpfung minderte in einer schwedischen Kohortenstudie auf Grundlage von Registerdaten die Gesamtsterblichkeit im Zeitraum 7 bis 60 Tage nach Impfung bei Altenheimbewohner:innen um 39 % und bei Personen ab 80 Jahren um 71 %. In der Folgezeit sank die Effektivität bei Altenheimbewohner:innen auf 27 % (Tag 61 bis 126) und bei Personen ab 80 Jahren auf 54 % (Tag 61 bis 143, Nordström et al. 13.7.2022).

Eine Fall-Kontroll-Studie (test-negative design study, s. S. 328) mit kanadischen Altenheimbewohnern kam zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Impfeffektivität gegen Omikron-Infektion, schwere Krankheitsverläufe und Tod (Grewal et al. 7.7.2022).

Vergleich von monovalenter und bivalenter Auffrischimpfung

Die Zulassung der bivalenten mRNA-Impfstoffe von Moderna und BioNTech war aufgrund von Laborstudien erfolgt. In einer Kohortenstudie wurde der Effekt der bivalenten mit der monovalenten Auffrischimpfung verglichen. Schwere Verläufe und Tod traten nach bivalenter Impfung seltener auf als nach monovalenter Impfung (Lin et al. 25.1.2023).

In einer israelischen Studie wurde der Effekt einer zwischen Ende September 2022 bis Anfang Januar 2023 erhaltenen bivalenten Auffrischimpfung für Personen ab 65 Jahren anhand der Krankenakten von Clalit Healthcare untersucht. Aus der Gruppe mit bivalenter Auffrischimpfung (134.215 Personen) wurden 32 Teilnehmer:innen wegen COVID-19 ins Krankenhaus aufgenommen, 13 verstarben. Aus der Vergleichsgruppe ohne bivalente Auffrischimpfung (435.304 Personen) wurden 541 Personen ins Krankenhaus aufgenommen, 172 verstarben. Die Impfeffektivität für Hospitalisierung beträgt 72 %, für die Verhinderung von Tod 68 %. Wegen der geringen Zahl von Krankenhausaufnahmen und Todesfälle infolge COVID-19 beträgt die absolute Risikoreduktion für Hospitalisierung 0,089 % und für den Tod 0,027 % (Arbel et al. 13.4.2023).

Hinweise für abgeschwächte Effektivität von Auffrischimpfungen durch Immunprägung

Zwei kleinere Laborstudien (Collier et al. 11.1.2023, Wang et al. 2023) verglichen die Immunantworten der Auffrischimpfungen mit monovalentem und bivalentem Impfstoff. Beide Impfstoffe förderten den Immunschutz gegen die Ursprungsvariante stärker als gegen Omikron. Die Autor:innen vermuten, dass diesem Befund eine Immunprägung zugrunde liegt. Immunprägung (immune imprinting) ist ein Phänomen, demzufolge Immunität gegen ein Ursprungsvirus die Immunität gegenüber nachfolgenden Varianten einschränkt. Dies kann dazu führen, dass Impfstoffe, die an nachfolgende Varianten eines Ursprungsvirus angepasst sind, zwar den Immunschutz gegenüber dem Ursprungsvirus fördern (auch wenn dieses gar nicht mehr zirkuliert), aber weniger stark den Schutz gegen die Varianten. Dieses als back-boosting bezeichnete Phänomen wurde bei angepassten Impfstoffen gegen das Influenza A-Virus beobachtet (Wheatley et al. 29.9.2021). Bezüglich der Omikronvariante zeigte sich, dass eine Infektion mit dieser Variante die Immunantwort gegen alle bisherigen Varianten verstärkt, den Schutz vor der Omikronvariante selbst aber nur in geringem Maße. Der Immunprägung liegen Mechanismen zugrunde, an denen u. a. B-Gedächtniszellen und T-Zellen beteiligt sind (Reynolds et al. 14.6.2022). Bei Impfstrategien, die auf wiederholte Auffrischungen setzen, ist Immunprägung zu beachten.

6.2.6 Immundefizienz

Die Ausprägung von Immunantwort und Immunität als Ergebnis einer Impfung ist bei gesunden jungen Menschen am stärksten. In unterschiedlichem Ausmaß schwächer ist der Impfschutz

- bei älteren Menschen im Rahmen der natürlichen Alterungsprozesse des Organismus
- bei Personen, die eine Therapie mit immunsupprimierenden Arzneimitteln erhalten (z.B. Kortison, Chemotherapeutika und Antikörper in der Krebsmedizin)
- bei Menschen mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt.

Immundefizienz (auch: Immunschwäche, Immuninsuffizienz, Immuninkompetenz) kann angeboren (primäre Immundefekte) oder erworben (sekundäre Immundefekte) sein. Mehr als 300 angeborene Immundefekte werden unterschieden, die einzelnen Krankheiten sind selten, die Häufigkeit in der Bevölkerung insgesamt wird auf 1:1200 bis 1:2000 geschätzt (DGFI 2017). Zu den erworbenen Immundefekten zählt – wie die Bezeichnung bereits signalisiert – das erworbene Immunmangelsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS). Immunsupprimierende Arzneimittel erhalten z. B. Patienten mit einer Autoimmunkrankheit, Patienten nach Organtransplantation und mit schwerer COPD (https://tinyurl.com/c3redpm3).

Der Impfschutz (Immunität) ist bei diesen Personengruppen von vornherein schwächer. Die STIKO empfiehlt daher die „Optimierung der primären Impfserie“ mit einer 3. Impfdosis eines mRNA-Impfstoffes (s. S. 211).

6.1 Virusimpfstoffe

Virusimpfstoffe enthalten entweder vollständige Viren (Ganzvirusimpfstoff, Ganzpartikelimpfstoff) oder antigene Bestandteile von Viren. Ganzvirus-Impfstoffe bestehen aus vermehrungsfähigen, aber abgeschwächten Viren (Lebendimpfstoff).

Traditionell wurde zwischen

- Lebendimpfstoffen aus abgeschwächten vermehrungsfähigen ganzen Erregern und
- Totimpfstoffen aus inaktivierten, nicht vermehrungsfähigen ganzen Erregern

unterschieden.

Mittlerweile wurden Impfstoffe entwickelt, die nicht den ganzen Erreger, sondern nur antigene Bestandteile des Erregers enthalten. Diese werden den Totimpfstoffen zugeordnet ebenso wie die genetischen Impfstoffe (mRNA-Impfstoffe, DNA-Impfstoffe und Vektorimpfstoffe).

Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe bestehen aus abgeschwächten (attenuierten), vermehrungsfähigen Viren. Der Abschwächung liegen genetische Veränderungen zugrunde, die durch spontane Mutationen oder gentechnische Veränderungen entstanden sind. Die abgeschwächten Viren lösen eine abgeschwächte natürliche Infektion aus; sie vermehren sich im Organismus und bewirken sowohl eine humorale wie auch eine zelluläre Immunantwort. Die Immunität kann über lange Zeit und bisweilen

lebenslang anhalten. Beispiele sind der kombinierte Mumps-Masern-Röteln-Impfstoff, der Varizellenimpfstoff und der Rotavirusimpfstoff. Zu den Lebendimpfstoffen zählt auch der BCG-Impfstoff gegen Tuberkulose, den die STIKO wegen des niedrigen Tuberkuloserisikos und wegen erheblicher Nebenwirkungen der Impfung seit 1998 nicht mehr empfiehlt.

Für COVID-19 sind von der WHO zwei attenuierte (abgeschwächte) Ganzvirus-Impfstoffe der chinesischen Hersteller Sinopharm (s. S. 218) bzw. Sinovac (s. S. 218) zugelassen.

Totimpfstoffe

Ursprüngliche zählten zu den Totimpfstoffen allein vollständige Viren, die durch Behandlung mit Chemikalien inaktiviert werden, sich also nicht replizieren können. Neuere Formen von Totimpfstoffen bestehen aus antigenen Bestandteilen eines Virus (Proteine, Polysaccharide), die eine schützende Immunantwort auslösen, sog. Protein-Subunit-Impfstoffe. Diese antigenen Bestandteile werden aus den Erregern extrahiert oder gentechnisch hergestellt.

In der Öffentlichkeit wird der Begriff Totimpfstoff häufig unscharf gebraucht und allein auf Impfstoffe mit inaktivierten Erregern bezogen.

Totimpfstoffe erzeugen durch Stimulierung von B-Zellen und T-Helferzellen eine humorale Immunität, wegen fehlender Stimulierung von $CD8^+$-Zellen (cytotoxischen T-Zellen) jedoch keine zelluläre Immunität (Hof und Schlüter 2019, S. 739). Zur Grundimmunisierung sind daher mehrere Impfungen erforderlich und zum Erhalt der Immunität Auffrischimpfungen.

Eine Sonderform der Totimpfstoffen sind Toxoidimpfstoffe. Sie enthalten inaktiviertes Toxin (Toxoid). Die vom Toxoid erzeugten Antikörper richten sich nicht gegen den Erreger selbst sondern gegen sein schädigendes Toxin. Toxoidimpfstoffe werden zum Schutz vor Tetanus und Diphterie angewandt (Hof und Schlüter 2019, S. 738).

mRNA-Impfstoffe, DNA-Impfstoffe und Vektorimpfstoffe sind neue Formen von Impfstoffen, die den Totimpfstoffen zugeordnet werden.

mRNA-Impfstoffe bestehen meist aus synthetisch hergestellter einsträngiger messenger-RNA (mRNA), die den Bauplan (Abschrift eines Gens) für ein oder mehrere Virusantigene codiert. Die mRNA-COVID-19-Impfstoffe enthalten den Bauplan für das Spikeprotein des Coronavirus. Die Impf-mRNA wird in kleine Fetttröpfchen (Lipid-Nanopartike, LNP) verpackt, um den Transport in die Zellen zu erleichtern. Die mRNA-LNP dringt nach Injektion in den (Oberarm-)Muskel in das Zytoplasma der umgebenden Körperzellen ein. Im Tierversuch (Maus) fanden sich kurzzeitig hohe Konzentrationen von mRNA-LNP an der Injektionsstelle und in der Leber sowie geringere Konzentrationen in Milz und Muskelzellen; nach 48 Stunden war kein Impfstoff mehr messbar (Zhang et al. 2020). Die Impf-mRNA bewirkt im Zusammenspiel mit den im Zytoplasma befindlichen Ribosomen die Bildung des „Stachelproteins“, also des Antigens, das die Antikörperproduktion hervorruft. Die Impf-mRNA wird im Zytoplasmanach kurzer Zeit enzymatisch abgebaut. Das Spike-Protein (S-Protein, S-Antigen) und das Nukleokapsidprotein (N-Protein, N-Antigen) stimulieren eine schützende humorale und zelluläre Immunantwort (Abbildung 6–6).

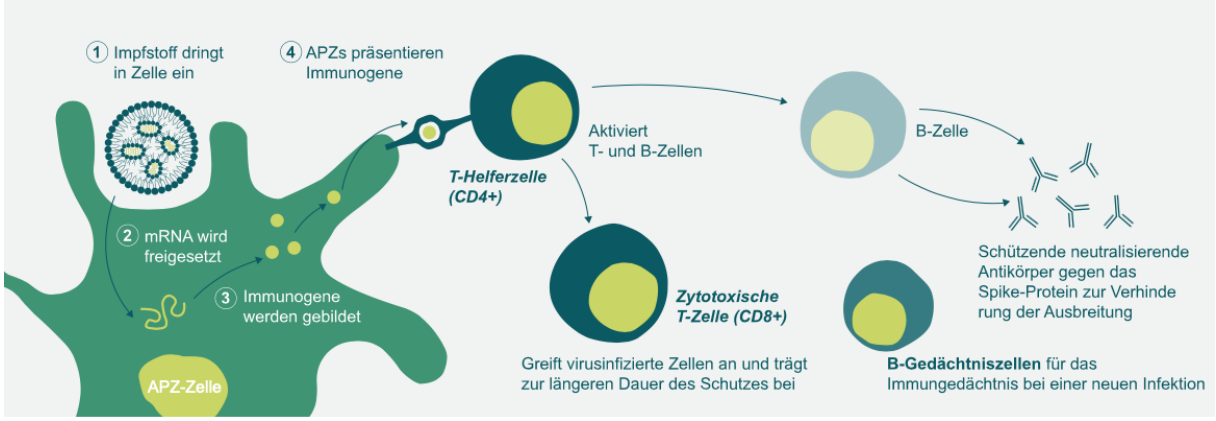


Abbildung 6–6: Wirkungsweise von mRNA-Impfstoffen.
Quelle: BioNTech https://tinyurl.com/2p8ujcex

Eine Veränderung des Erbgutes (Genom), also der im Zellkern vorhandenen DNA, ist nach heutigem Wissen nicht möglich, weil die Impf-mRNA in das Zytoplasma gelangt und dort abgebaut wird und nicht in den von einer eigenen Hülle umgebenen Zellkern gelangt – ein Kontakt von Impf-mRNA und Zellkern-DNA findet also nicht statt (Website BioNTech https://tinyurl.com/3ew85ade). Die von Querdenkern aufgestellte Behauptung, die Impfung mit einem mRNA-Impfstoff entspreche einer Gentherapie, trifft also nicht zu.

DNA-Impfstoffe enthalten die synthetisch hergestellte DNA-Sequenz des gewünschten Antigens, eingefügt in ein bakterielles Plasmid (ringförmiges DNA-Molekül). Zur Proteinbiosynthese des viralen Antigens erfordernDNA-Impfstoffe die Beteiligung des Zellkerns bzw. des Genoms der Wirtszelle. Hier bestehen offene Fragen bezüglich möglicher Fehlintegration der Impfstoff-DNA in die Zell-DNA und der denkbaren Aktivierung krebsfördernder oder Inaktivierung krebsunterdrückender DNA-Sequenzen sowie der Förderung von Autoimmunkrankheiten und Chromosomeninstabilität (Li et al 2016).

Vektorimpfstoffe nutzen gezielt veränderte Viren mit möglichst geringer Pathogenität als Vektoren zur Einschleusung von genetischem Material in Zielzellen. Für COVID-19-Impfstoffe werden z. B. Adenoviren eingesetzt, bei denen es sich um häufig vorkommende Erkältungsviren handelt. Der Impfstoff entsteht durch Ersetzen bestimmter DNA-Bereiche des Adenovirus durch DNA, die das Erreger-Antigen codiert. Beim SARS-CoV-2 werden spezifische Antigene des Spikeproteins codiert. Nach Injektion in Oberarm werden die Vektorviren in umgebenden Muskelzellen eingeschleust. Die DNA, die das Erreger-Antigen codiert, wird in den Zellkern aufgenommen, aber nicht in das Genom. Mithilfe entsprechender Enzyme wird die DNA des Vektors in RNA umgewandelt. Eine zufällige Integration in das Genom der Zielzelle durch sog. heterologe Rekombination ist möglich, Schäden gelten aber als unwahrscheinlich (Jötten, 23.2.2021).

Bei dem Corona-Impfstoff der Firma AstraZeneca wird ein nichtreplizierender viraler Vektor – Chimpanzee adenovirus 63 – eingesetzt. Der Sputnik V-Impfstoff nutzt für die erste Dosis das humane Adenovirus Serotyp 26 und für die zweite Dosis das humane Adenovirus Serotyp 5. Der COVID-19-Impfstoff Janssen nutzt humane Adenovirus Serotyp 26.

Verändern genetische Impfstoffe das Erbgut?

Eine Veränderung des Erbguts erfordert das Eindringen des Impfstoffs in den Zellkern und die Integration von Impfstoff-DNA bzw. von Vektorvirus-DNA in die Zellkern-DNA.

Grundsätzlich erreichen Impfstoffe, die in einen Muskel injiziert werden, eine überschaubare Anzahl von Zellen, in denen sie innerhalb kurzer Zeit abgebaut werden. Muskelzellen teilen sich langsam, was die Integration von DNA erschwert.

- mRNA-Impfstoffe können das Erbgut nicht verändern, weil die mRNA nicht in den Zellkern gelangt.
- Bei DNA-Impfstoffen besteht eine – meist als theoretisch bezeichnete – Möglichkeit der Integration von Impfstoff-DNA in das Chromosom mit der Folge der Aktivierung von DNA-Sequenzen, die z. B. Tumorwachstum fördern.
- Bei Vektorimpfstoffen besteht eine – ebenfalls meist als theoretisch bezeichnete – Möglichkeit der Integration von DNA des Vektor-Virus in die DNA des Zellkerns.

Entgegen anderslautenden Darstellungen handelt es sich bei der Impfung mit genetischen Impfstoffen nicht um eine Gentherapie. Gentherapie ist definiert als das „Einschleusen von Nukleinsäuren in Zellen mit dem Ziel, einen therapeutischen Effekt zu erreichen. Defekte Gene können repariert oder inaktiviert, intakte Gene hinzugefügt werden.“ (Tobler et al. 2016, S. 273 f.). Abgesehen davon, dass mRNA und DNA-Impfstoffe zur Prävention und nicht zur Therapie eingesetzt werden, besteht ihr Wirkmechanismus – anders als bei der Gentherapie – nicht in der Veränderung von Genen.

Was ist Gentherapie?

Gentherapie ist definiert als „die medizinische Methode der Einbringung von Nukleinsäuren (RNA oder DNA) in Körperzellen (Gentransfer), um deren Erbgut zu verändern und somit in erster Linie genetisch verursachte Krankheiten zu behandeln.“ (Deutsches Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften https://tinyurl.com/2c8kztxr). Zu unterscheiden ist die Veränderung des Erbguts von

- Körperzellen (somatische Gentherapie) und von
- Keimzellen: Spermien und Eizellen incl. Vorstufen (Keimbahntherapie).

Bei der Keimbahntherapie wird das Erbgut (Genom) der Nachfahren verändert; wegen der nicht absehbaren Risiken ist diese Form der Gentherapie in Deutschland verboten (§ 5 Embryonenschutzgesetz https://tinyurl.com/2p8aeb8j).

Sind Ganzvirus-Impfstoffe besser als andere Impfstoffe?

Bei Ganzvirus-Impfstoffen werden vollständige Erreger geimpft. Zu unterscheiden ist zwischen vermehrungsfähigen („attenuierte“) und nicht-vermehrungsfähigen („inaktivierte“) Ganzviren. Die Immunantwort ist insbesondere bei Impfstoffen mit attenuierten Ganzviren breiter und umfasst Antikörper auf alle Antigene des Erregers. Hinweise dafür, dass COVID-19-Ganzvirusimpfstoffe eine stärkere Immunität bewirken als mRNA- und Vektorimpfstoffe, liegen bislang nicht vor. Erste Ergebnisse einer Zulassungsstudie für 2 chinesische inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe zeigen vielmehr eine geringere Impfeffektivität als die von der EMA zugelassenen mRNA- und Vektorimpfstoffe (Al Kaabi et al. 26.5.2021, s. S. 218). Auch scheint die natürliche, durch Infektion mit SARS-CoV-2 induzierte Immunität – die ein Immunisierungsereignis mit einem lebenden, nicht attenuierten Ganzvirus darstellt – nicht wesentlich stärker zu sein als die mit einem mRNA-

Impfstoff erzeugte Immunität (Kojima und Klausner 8.11.2021). Jedoch kann die Kombination von Impfung und Infektion eine Immunantwort bewirken, die stärker ist als die Summe der Effekte von Impfung und Infektion („Hybridimmunität“, s. S. 166).

6.2 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen

Die Entwicklung und die Zulassung von Impfstoffen folgen grundsätzlich denselben Regeln wie die von Medikamenten (Abbildung 6–7). Nach erfolgreichen präklinischen Versuchen sowie kleineren Studien am Menschen zu Immunogenität, Nebenwirkungen und Dosisfindung (Phase I/II) hat der Hersteller der staatlichen Zulassungsbehörde mit einer Phase-3-Studie (Zulassungsstudie) nachzuweisen, dass die Kriterien **pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** erfüllt sind (§ 25 Arzneimittelgesetz). Bei COVID-19-Impfstoffen wurde Wirksamkeit bei der Zulassung der des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs als Minderung des Risikos für eine SARS-CoV-2-Infektion definiert (primärer Endunkt) sowie als Minderung des Risikos für schwere Verläufe und Tod (sekundäre Endpunkte). Details zu diesen und weiteren Endpunkten finden sich im Studienprotokoll (.

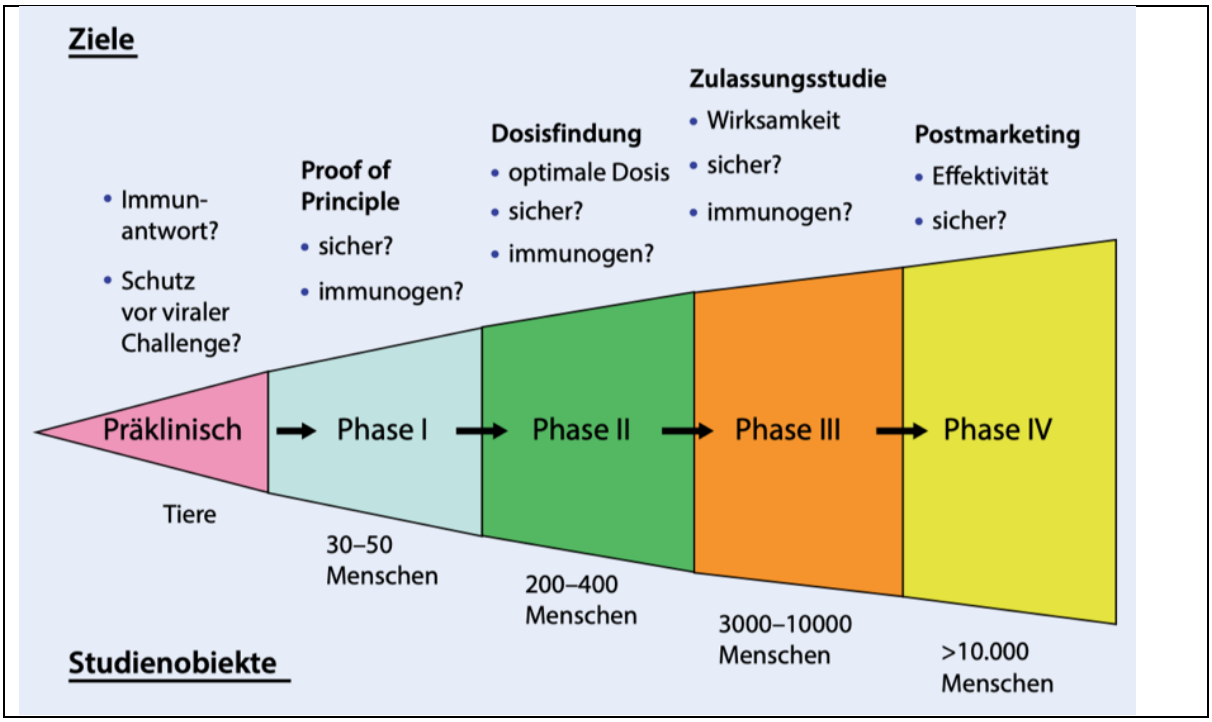


Abbildung 6–7: Phasen der klinischen Prüfung von Impfstoffen.
Quelle. Pfleiderer et al. 2015. Copyright 2015, Springer-Verlag Berlin/Heidelberg.

Die ersten Zulassungsstudien definierten als primäre Endpunkte den Schutz vor Infektion und die Sicherheit, als sekundäre Endpunkte

und als schweren Verl Kriterium für die Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoffen legen die Zulassungsbehörden den Schutz vor Ansteckung zugrunde. Die ersten Ergebnisse und damit die Grundlage für die (vorläufige) Zulassung von mRNA- und Vektorimpfstoffen, beruhte auf einer Untersuchungszeit vor nur wenigen Wochen. Die Zulassung durch EMA und FDA erfolgte, wenn der

Anteil der Infizierten in der Impfgruppe kleiner war als in der Placebogruppe. Andere und letztlich wichtigere Kriterien, wie Verhinderung von schweren Verläufen und Tod an COVID-19, wurden als sekundäre Endpunkte definiert. Zu den Gründen für diese Gewichtung zählten die schneller zu erwartenden Ergebnisse in einer als dringlich wahrgenommenen Situation. Die plausible Annahme, dass der Schutz vor Infektion auch vor schweren Verläufen und Tod schützt, hat sich im Verlauf bestätigt. Zum Zeitpunkt der Zulassung war naturgemäß nicht bekannt, wie lange der Immunschutz anhält, auch war das Wissen über die Sicherheit noch nicht umfangreich.

Zwischen dem Eintrag der Zulassungsstudie für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff in das US-amerikanische Studienregister ClinicalTrials.gov am 30.4.2020 und der Marktzulassung in den USA am 11.12.2020 liegen nur etwas mehr als 7 Monate. Vor COVID-19 beanspruchten die klinischen Phasen 1 bis 3 der Impfstoffentwicklung (s. S. 181) 2 bis 10 Jahre (Heaton 2020).

Diese Beschleunigung wurde durch mehrere Umstände ermöglicht:

- Die Entwicklung von Impfstoffen wurde staatlich unterstützt. In den USA wurde das Programm Operation Warp Speed als Public Private Partnership am 15.5.2020 verkündet und mit etwa 10 Mrd. Dollar ausgestattet, ein deutsches Sonderprogramm mit 750 Mio. Euro (s. a. S. 193).
- Die Phasen 1 bis 3 der Entwicklung eines neuen Impfstoffs wurden nicht streng nacheinander, sondern soweit möglich parallel durchgeführt. Durch dieses Zusammenlegen und Zusammenschieben von Studien („Teleskopierung“) wurde die Entwicklungszeit entscheidend verkürzt.
- Die Zulassungsbehörden passten ihre Arbeitsweisen an. Während im Normalfall die Prüfunterlagen erst nach erfolgreicher Beendigung der Phase-3-Studie eingereicht und geprüft werden, erfolgt die Übermittlung und Prüfung der Studiendaten im „Rolling-Review-Verfahren“ für neue Impfstoffe fortlaufend. So kann die Zulassungsbehörde schnell auf die eingereichten Daten und Unterlagen reagieren.
- Bei dringendem Bedarf konnten und können EMA und FDA schon auf Grundlage von Zwischenauswertungen eine bedingte Zulassung (s. S. 183) bzw. eine Emergency USE Authorization (s. S. 183) erteilen.

6.2.1 Zulassungsbehörden

Für die Zulassung von Impfstoffen ist für die EU-Staaten die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zuständig. Das **Paul-Ehrlich-Institut** (PEI) ist die deutsche Arzneimittelbehörde. Arbeitsgrundlage ist das Arzneimittelgesetz, das den Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Arzneimittelqualität fordert. Da in Zulassungsstudien nicht alle Nebenwirkungen erfasst werden, ist das PEI nach der Zulassung von Impfstoffen durch die EMA für die Erfassung aller Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zuständig, von denen sie Kenntnis erlangt; Angehörige der Gesundheitsberufe, aber auch Bürger:innen können dem PEI Meldungen in jeder Form jederzeit zukommen lassen (PEI Website https://tinyurl.com/nhk2kfrb). Die dem PEI gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gehen in Europäische Datenbank EudraVigilance (https://tinyurl.com/2p8dn3jz) ein. Zur aktiven Überwachung der COVID-19-Impfstoffe stellt das PEI die Smartphone-App SafeVac 2.0 zur Verfügung, die die

Geimpften in Abständen nach möglichen Nebenwirkungen befragt (Website PEI https://tinyurl.com/yc6uc64m). Zu den COVID-19-Impfstoffen veröffentlicht das PEI in Abständen einen Sicherheitsbericht (Website PEI https://tinyurl.com/2p82dmx6).

Für die Staaten der EU ist die **Europäische Arzneimittelagentur** (EMA) zuständig. Die EMA-Zulassung gilt automatische für alle EU-Staaten. Die EMA verfügt über ein spezielles Verfahren der **bedingten Zulassung** (conditional market authorization, Website EMA https://tinyurl.com/53np6uxs). Arzneimittel können in einem weniger umfangreichen und schnelleren Verfahren für 1 Jahr zugelassen werden, wenn es im Public Health-Interesse ist. Dafür muss der Nutzen der schnellen Verfügbarkeit die Risiken der unvollständigen Datenlage überwiegen. Auch die bedingte Zulassung gilt für alle EU-Staaten. Die Voraussetzungen für die bedingte Zulassung sind erfüllt, wenn

- der Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit des Arzneimittels das Risiko weniger umfangreicher Daten als normalerweise erforderlich überwiegt;
- es um die Behandlung oder Vorbeugung einer lebensbedrohlichen Krankheit geht;
- der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP https://tinyurl.com/y4kypv6d) feststellt, dass alle folgenden Anforderungen erfüllt sind:
  - Eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz des Produkts, d. h. der Nutzen für die öffentliche Gesundheit durch die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt überwiegt die Risiken, die aufgrund der vorgesehenen Nachreichung weiterer Daten bestehen.
  - Der Antragsteller legt umfassende Daten zu einem späteren Zeitpunkt vor.
  - Ein ungedeckter medizinischer Bedarf wird erfüllt.

(Website PEI. Was ist eine bedingte Zulassung? https://tinyurl.com/yyeccfht).

In den USA entscheidet die **Food and Drug Administration** (FDA) über die Impfstoffzulassung. Neben der regulären Zulassung kann die FDA eine **Emergency Use Authorization** (EUA), eine Zulassung für den Gebrauch in Notfallsituationen erteilen. Voraussetzung ist die Feststellung einer Notfallsituation durch den Gesundheitsminister bei einer chemischen, biologischen, radiologischen oder nuklearen Bedrohung. Die FDA kann dann Medizinprodukte zur Diagnose, Behandlung oder Prävention lebensbedrohlicher Erkrankungen in einem beschleunigten Verfahren zulassen (Website FDA https://tinyurl.com/3zvbmtzf).

Die **Weltgesundheitsorganisation** verfügt mit dem Emergency Use Listing (EUL, Website WHO https://tinyurl.com/vyyujear) über ein eigenes Verfahren, in Public Health-Notfallsituationen Impfstoffe, Medikamente oder Diagnostika zuzulassen. Die WHO ist zwar keine Zulassungsbehörde, mit dem EUL stellt die WHO Ländern ohne ausreichende Strukturen und Kapazitäten für eigene Prüfverfahren.

6.2.2 Zulassung von COVID-19-Impfstoffen

Von der EMA sind bisher 8 Impfstoffe (Tabelle 6–1) und 4 adaptierte Impfstoffe zugelassen (Website EMA https://tinyurl.com/5n7btf83 und https://tinyurl.com/d42vey66). Von diesen 8 Impfstoffen wurden und werden in Deutschland weit überwiegend die beiden mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und

Moderna gebraucht, zur Grundimmunisierung der auf das Ursprungsvirus (Wuhan-Virus) zielende Originalimpfstoff und zur Auffrischimpfung bivalente Impfstoffe.

Mit Datum 18.5.2023 empfiehlt die WHO, auf den Impfstoff gegen das Ursprungsvirus zu verzichten, weil dieses Virus nicht mehr existiert und der Impfstoff bei Vorherrschen der neueren Varianten kaum noch vor Infektion schützt. Künftig sollten Impfstoffe gegen die aktuell vorherrschenden Varianten entwickelt und eingesetzt werden, z . Z. die von der Omikronvariante abstammenden XXB.1-Abkömmlinge (WHO 18.5.2023 https://tinyurl.com/3whsexvh).

Der Impfstoff Vaxzevria von AstraZeneca (s. S. 209) ist seit dem 1.12.2021 in Deutschland nicht mehr verfügbar, aber weiterhin zugelassen.

Tabelle 6–1: Von der EMA zugelassene Impfstoffe, reguläre Zulassung: grün

Hersteller	Impfstoffname	Wirkprinzip	Zulassung EMA	Alter
BioNTech/Pfizer	Comirnaty® BNT162b2	mRNA	21.12.2020 31.5.2021 25.11.2021 19.10.2022 10.10.2022	ab 16 Jahren bis 15 Jahre 0 bis 11 Jahre 3 Monate bis 4 J.
Moderna	Spikevax® COVID-19-Impfstoff Moderna mRNA-1273	mRNA	6.1.2021 23.7.2021 25.2.2022 19.10.2022 3.10.2022	ab 18 Jahren 12 J. bis 17 J. 6 J. bis 11 J. 6 Monate bis 5 J.
AstraZeneca	Vaxzevria® ChAdOx1 nCoV-19	Vektor	29.1.2021 31.10.2022	ab 18 Jahren
Janssen / Johnson & Johnson	COVID-19-Impfstoff Janssen Ad26.COV2.S	Vektor	11.3.2021	ab 18 Jahren
Novavax	Nuvaxovid, NVX-CoV2373	Proteinimpfstoff	20.12.2021	ab 12 Jahren
Valneva	Valneva, VLA2001	inaktivierter Ganzvirus-impfstoff	23.6.2022	18 bis 50 Jahre
Sanofi Pasteur	VidPrevtyn Beta	Proteinimpfstoff	10.11.2022 nur als Booster	ab 18 Jahren,
HIPRA Human Health S.L.U.	Bimervax	Proteinimpfstoff	30.3.2023 nur als Booster	ab 16 Jahren

Abbildung 6–8: Von der EMA zugelassene COVID-19 Impfstoffe, Stand Februar 2022.
Foto Esther Klemperer

BioNTech/Pfizer und Moderna haben für ihre an die Omikronvariante adaptierten Impfstoffe von der EMA eine reguläre Zulassung erhalten: Comirnaty Original / Omikron BA.1 am 1.9.2022, Comirnaty BA-4-5 am 12.9.2022, Spikevax bivalent Original / BA.1 am 1.9.2022 und Spikevax bivalent Original BA.4-5 am 20.10.2022 (s. S. 204).

Abbildung 6–9: Bivalenter Impfstoff Original/Omikron BA.4-5 mit Hund. Eigenes Foto

Vertiefung Impfstoffentwicklung

- Stand der Dinge: Nationale Lenkungsgruppe Impfen https://tinyurl.com/3vz43wxj
- McGill COVID-19 Vaccine Tracker – registrierte Studien und weltweite Zulassungen https://covid19.trackvaccines.org
- WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape https://tinyurl.com/2cy92ax4
- Coronavirus Vaccine Tracker New York Times https://tinyurl.com/d2b65n2b
- COVID-NMA initiative – living mapping and living systematic review of Covid-19 trials (Kooperation Cochrane Collaboration und WHO) https://covid-nma.com

– HTA Austria. COVID-19. Horizon Scanning System (HSS) for medicines and vaccines. Living document. https://eprints.aihta.at/1234/

Informationen zu COVID-19-Impfungen und -Impfstoffen

– Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Verständliche Informationen über Corona-Impfstoffe https://tinyurl.com/yzya73c4
– Paul-Ehrlich-Institut. COVID-19-Impfstoffe https://tinyurl.com/8tujkzps
– Robert Koch-Institut. FAQ zu COVID-19 und Impfen https://tinyurl.com/yy8sakbm
– Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. STIKO-Empfehlungen zur COVID-19-Impfung https://tinyurl.com/y3aqf392

6.2.3 Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen nach der Markteinführung

Grundlagen

An die Sicherheit von Impfstoffen sind besonders hohe Anforderungen zu stellen, weil es sich um Arzneimittel handelt, die – bezüglich der Zielkrankheit – an Gesunde verabreicht werden. Da Impfstoffe Arzneimittel sind, gelten für sie die im Arzneimittelgesetz verankerten Regelungen zur Arzneimittelsicherheit.

Arzneimittelsicherheit

Unter Arzneimittelsicherheit versteht man die fortwährende und systematische Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln (Website PEI https://tinyurl.com/bduv6xtj).

Die Kenntnisse über die Sicherheit erstmalig zugelassener Arzneimittel und Impfstoffe sind wegen der beschränkten Aussagekraft von Zulassungsstudien, selbst wenn sie mehrere zehntausend Teilnehmer:innen umfassen, grundsätzlich unvollständig. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die selten auftreten – z.B. in 1 von 100.000 Fällen, oder in Patientengruppen, die in den Zulassungsstudien unterrepräsentiert sind –, werden in Zulassungsstudien zumeist nicht erkannt.

Daher ist eine Überwachung nach der Markteinführung erforderlich (Pharmakovigilanz). In Deutschland sind der Inhaber der Zulassung, also die jeweilige pharmazeutische Firma, nach § 63 und das Paul-Ehrlich-Institut als für Impfstoffe zuständige Bundesoberbehörde nach § 62 AMG zur Pharmakovigilanz verpflichtet. Das PEI hat die ihm bekanntwerdenden auftretenden UAW zentral zu erfassen, auszuwerten und zu berichten sowie ggf. Maßnahmen zu ergreifen. Sowohl PEI als auch die Inhaber der Zulassung sind zur Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen an die EudraVigilance-Datenbank verpflichtet. Diese Datenbank ist öffentlich zugänglich (Website EMA https://www.adrreports.eu/de/). Für Ärzte und Apotheker besteht die Verpflichtung und für Patienten die Möglichkeit, Verdachtsfälle von UAW bei Impfstoffen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) oder direkt an das PEI zu melden.

Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut

Nebenwirkungen und Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen und anderen Medikamenten kann jeder online an das Paul-Ehrlich-Institut melden. Die URL lautet: https://nebenwirkungen.bund.de

Bei Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen gemeldet werden (adverse events following immunization, AEFIs), handelt es sich um Verdachtsfälle. Auffällige Verdachtsfälle werden als **Sicherheitssignal** bezeichnet, die darauf zu untersuchen sind, ob sie ursächlich auf den Impfstoff zurückzuführen sind. Ursächlichkeit ist anzunehmen, wenn die jeweilige Nebenwirkung bei Geimpften häufiger auftritt als in einer gesunden Vergleichsgruppe von Nicht-Geimpften; in die Beurteilung geht auch ein, ob ein Verursachungsmechanismus bekannt oder vorstellbar ist. Die Beurteilung der Risikoerhöhung kann schwierig sein, weil verlässliche Daten über die Inzidenz seltener Krankheitsereignisse in einer Bevölkerung, die sog. Hintergrundrate (S. 76), häufig nicht vorliegen.

Unterschieden wird zwischen passiven und aktiven Überwachungssystemen. Passive Meldesysteme sind vom Meldeverhalten insbesondere der Ärzt:innen abhängig, das in Deutschland als nicht gut gilt, so dass von einer Unterfassung von Nebenwirkungen auszugehen ist. Aktive Überwachungssysteme von Impfstoffen (active vaccine surveillance systems, AVSS) nutzen Methoden wie Meldungen aus Sentinelpraxen, Datenverknüpfung in Elektronischen Patientenakten oder das Monitoring von Ereignissen in Kohorten (WHO 2020).

Sicherheitssignal

Unter Sicherheitssignal werden Informationen zu einem neuen oder bekannten unerwünschten Ereignis verstanden, das möglicherweise von einem Arzneimittel verursacht wird und weitere Untersuchungen erforderlich macht. Signale werden aus verschiedenen Quellen wie Spontanberichten im Rahmen der Pharmakovigilanz, klinischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur generiert.

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut, Glossar https://tinyurl.com/52mxvbee

Vertiefung

- Datenbank mit Verdachtsfällen von Impfkomplikationen (DB-UAW) www.pei.de/db-uaw
- Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (European database of suspected adverse drug reaction reports, EudraVigilance) http://www.adrreports.eu/de/

Studien

Die im Zusammenhang mit der Zulassung durchgeführten Studien der Phasen 1 bis 3 zielen in erster Linie auf die Untersuchung von Nutzen und Risiken unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen. Die Phase-3-Studien sind eher auf kurzzeitige Effekten ausgerichtet; sie sollten auch selten zu erwartende oder allein auf theoretischen Überlegungen möglich erscheinende UAW als Endpunkte einbeziehen. Diese „Adverse Events of Special Interest“ nehmen beispielsweise im Studienprotokoll der Phase-3-Studie des AstraZeneca-Impfstoffs knapp 4 Seiten ein und schließen u. a. die später zutage getretenen Thrombosen, Embolien und immunologische Krankheiten ein (Voysey et al. 2021, Appendix 2, S. 45-48).

Zur Ermittlung und Quantifizierung von UAW können zugelassenen Arzneimittel auf Veranlassung des PEI oder des Herstellers oder von unabhängiger Seite auf ihre Sicherheit untersucht werden, in der Regel in nichtinterventionellen Studien (Post-Authorisation Safety Study, PASS, Schott et al. 2021).

Eine neuere Möglichkeit zur Untersuchung von erwünschten wie unterwünschten Arzneimittelwirkungen bieten elektronische Patientenakten. Studien aus den USA, Israel und Schweden konnten die Daten von mehreren Millionen Patienten dazu nutzen, auch sehr seltene UAW zeitnah zu erfassen. So vereint das vom amerikanischen CDC geleitete Vaccine Safety Datalink (VSD, Website CDC https://tinyurl.com/4ajt7yme) die elektronischen Krankenakten mehrerer Millionen Mitglieder von 9 Krankenversicherungen. Die VSD-Daten ermöglichten es, 48 Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms bei 15.120.073 verabreichten Dosen von COVID-19-Impfstoffen zu identifizieren und ein erhöhtes Risiko für Empfänger eines Vektorimpfstoffs zu belegen (s. S. 214).

Sicherheitsberichte des Paul-Ehrlich-Instituts

Das PEI veröffentlicht seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 in einem regelmäßig erscheinenden Sicherheitsbericht alle gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen von BioNTech/Pfizer und Moderna und den Vektorimpfstoffen von AstraZeneca und Janssen (Website PEI https://tinyurl.com/5a9w9b4s.

Laut Sicherheitsbericht vom Dezember 2022 wurden dem PEI bis zum 31.10.2022 333.492 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und 50.833 Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet. Als schwerwiegend gelten Nebenwirkungen, die „tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen“ (Arzneimittelgesetz § 4 Abs. 13).

Die Melderate beträgt insgesamt 1,78 pro 1000 Impfdosen, für schwerwiegende Nebenwirkungen 0,27 pro 1000 Impfdosen. Im Zusammenhang mit den bivalenten Impfstoffen zur Boosterimpfung waren bis zum 31.10.2022 444 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Komplikationen gemeldet worden, entsprechend einer Melderate von 0,23 pro 1000 Impfdosen für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und 0,27 pro 1000 Impfdosen für Verdachtsfälle von Impfkomplikationen (Mentzer und Keller-Stanislawski 2022).

Die Melderaten für die in Deutschland gebräuchlichen COVID-19-Impfsgoffe zeigt Abbildung 6–10.

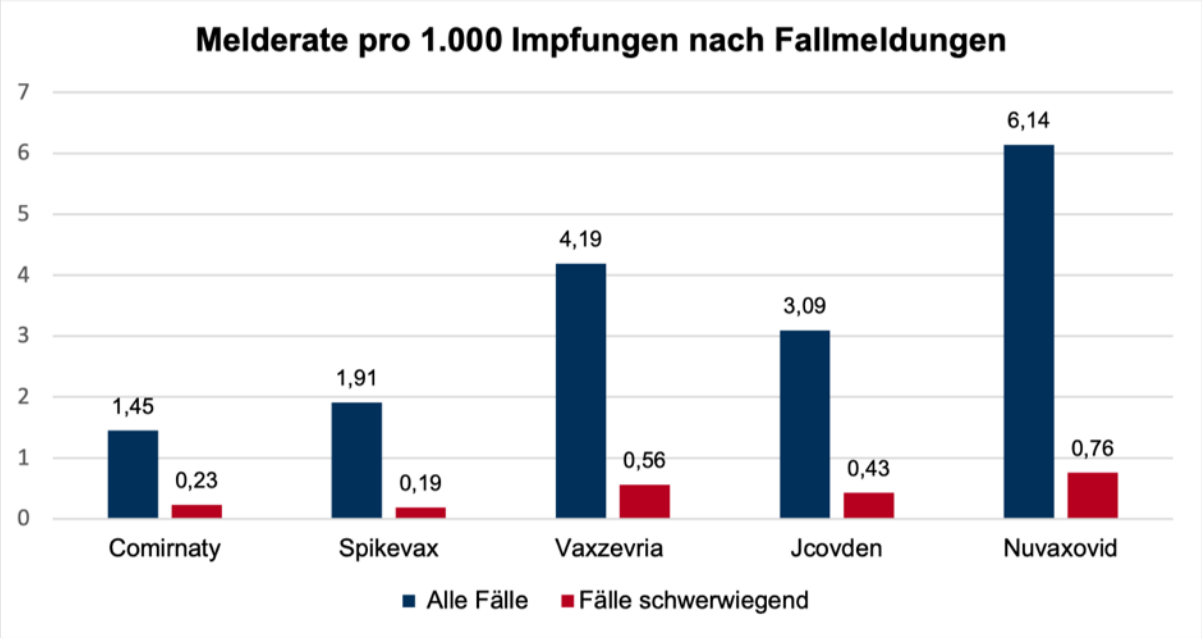


Abbildung 6–10: Gesamtmelderaten und Melderaten von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen pro 1.000 Impfungen. Quelle: PEI 7.9.2022, S. 4

Die gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang im Abstand von einem Tag bis 30 Tage nach der Impfung ist für keinen der Impfstoffe höher als die statistisch zu erwartende Zahl an Todesfällen („observed-versus-expected-Analyse“, PEI 7.9.2022, S. 8 f.).

Bezogen auf Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren erhielt das PEI bis zum 30.6.2022 5911 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung (PEI 7.9.2022, S. 10). Bis zum 3.3.2022 waren etwa 2 Mio. Dosen des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs an die Altersgruppe der 5- bis 11-Jährigen verabreicht worden. Es wurden 859 Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen gemeldet; 806 Meldungen wurden als „nicht schwerwiegend“ und 53 als „schwerwiegend“ klassifiziert. 33 Fälle wurden als „unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse“ (Adverse Event of Special Interest, AESI) eingeordnet (Abbildung 6–11) (Mentzer und Keller-Stanislawski 2022). Dabei handelt es sich um unerwünschte Reaktionen, für die bislang kein kausaler Zusammenhang zur Impfung festgestellt wurde, aber wegen der Möglichkeit besondere Aufmerksamkeit erforderlich ist.

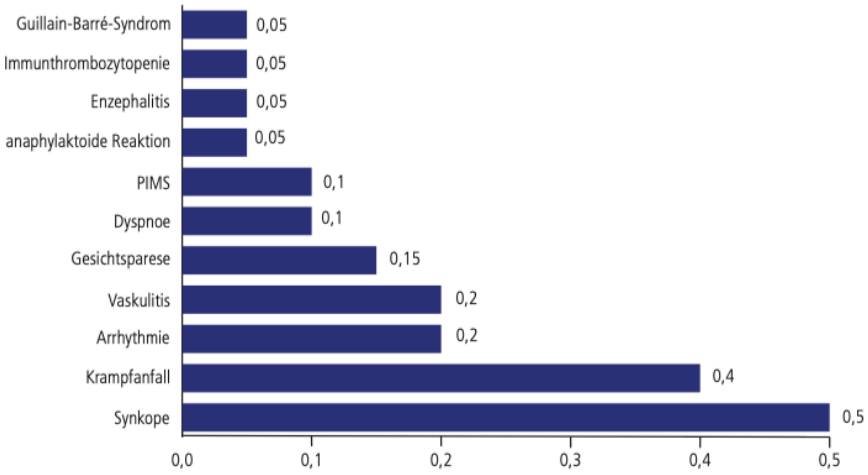


Abbildung 6–11: Melderaten bei 5- bis 11-Jährigen für „unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse“ nach COVID-19-Impfung pro 100.000 Impfungen. Quelle: Mentzer und Keller-Stanislawski 2022

Vertiefung

- Paul-Ehrlich-Institut. Website Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen: Sicherheitsberichte, Sicherheitsstudien, Meldeportal für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen https://tinyurl.com/5a9w9b4s
- Robert-Koch-Institut. Website Sicherheit von Impfungen https://tinyurl.com/yxc2aghn

6.2.4 Impfnebenwirkungen und Impfschäden

Die unerwünschten Wirkungen von Impfungen werden in Impfreaktionen und Impfkomplikationen unterteilt. Impfschaden bezieht sich auf die Auswirkungen von Impfkomplikationen auf die Gesundheit und die wirtschaftliche Situation der durch Impfung geschädigten Person.

Sowohl Impfreaktionen als auch Impfkomplikationen sind Nebenwirkungen im Sinne des Arzneimittelgesetzes (§ 4: „schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel“). Der Begriff unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) wird gleichbedeutend benutzt.

Impfreaktion und Reaktogenität

Als **Impfreaktion** üblichen Ausmaßes (normale Impfreaktion) werden erwartbare, meist nach wenigen Tagen abklingende Reaktionen im Rahmen der Immunantwort auf den Impfstoff bezeichnet. Lokal treten an der Injektionsstelle häufig Rötung, Schwellung und Schmerzen auf. Systemisch können Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, erhöhte Temperatur oder Fieber sowie Mattigkeit auftreten – alles Symptome wie bei einem leichten grippalen Infekt.

Die Fähigkeit eines Impfstoffs, Impfreaktionen hervorzurufen, wird als **Reaktogenität** bezeichnet. Ein Impfstoff, der stärkere Impfreaktionen hervorruft als ein anderer, hat also eine höhere Reaktogenität, so z. B. der AstraZeneca-Impfstoff im Vergleich zum BioNTech/Pfizer-Impfstoff.

Ein Teil der Impfreaktionen ist dem Noceboeffekt zuzurechnen, der auf der Erwartung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beruht und die Umkehrung des Placeboeffektes darstellt (Benedetti et al. 2007). Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse über 12 randomisierte kontrollierte Studien zu COVID-19-Impfungen mit 45.380 Teilnehmer untersuchte diesbezügliche Angaben der Teilnehmer:innen. In den Placebogruppen berichteten insgesamt 30,6 % über eine Impfnebenwirkung (Impfgruppen 76,2 %). Systemische Nebenwirkungen gaben 29,8 % in den Placebogruppen an (Impfgruppen 56,8 %), u.a. Kopfschmerzen18,4 %, Übelkeit und Erbrechen 3 %, Durchfall 4 %. Nebenwirkungen im Bereich der Einstichstelle – Schmerz, Rötung und Schwellung – gaben 30,6 % in den Placebogruppen an, in den Impfgruppen 76,2 % (Haas et al. 18.1.2022).

Eine erst kürzlich nachgewiesene Impfnebenwirkung ist die Verzögerung der Periodenblutung bei Frauen um 0,64 Tage nach der 1. Impfstoffdosis und 0,79 Tage nach der 2. Impfstoffdosis. Dies ergab die Auswertung der in eine App eigegebenen Daten von 2403 geimpften und 1556 nicht-geimpften Frauen. Je nach Zeitpunkt der Impfung im Zyklus fällt die Zyklusverlängerung etwas deutlicher aus. Die Menstruation ist nicht verlängert (Edelman et al. 5.1.2022).

Impfkomplikation

Impfkomplikation ist definiert als eine „über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung“ (Infektionsschutzgesetz § 6 Abs. 1, Nr. 3). Der Verdacht einer Impfkomplikation ist meldepflichtig. Die nach § 8 IfSG zur Meldung Verpflichteten — im Wesentlichen Ärzte – müssen den Verdachtsfall an das Gesundheitsamt melden, von dort geht die Meldung ans Paul-Ehrlich-Institut (PEI), entweder direkt oder über die zuständige Landesbehörde. Dafür stellt das PEI einen Meldebogen zur Verfügung (https://tinyurl.com/5x5y48hy). Das PEI wertet die Meldungen aus und bewertet die Kausalität des Zusammenhangs zwischen Impfung und Impfkomplikation nach Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2013). Ob ein Krankheitsereignis, das im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftritt, von der Impfung verursacht wurde, erfordert u.a. ein Wissen über die sog. Hintergrundinzidenz; damit wird das Auftreten desselben Ereignisses bei Ungeimpften bezeichnet. Ein prominentes Beispiel ist der Autismus, eine eher seltene Entwicklungsstörung, deren Auftreten im zeitlichen Zusammenhang mit der Mumps-Masern-Röteln-Impfung diskutiert wurde, jedoch in gleicher Häufigkeit auch bei ungeimpften Kindern vorkommt. Eine Abklärung des Verdachts einer Impfkomplikation erfolgt u.a. durch eine Analyse der beobachteten im Vergleich zu den erwarteten Ereignissen.

Impfschaden

Als Impfschaden werden die gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen einer Impfkomplikation bezeichnet (§ 2, Ziffer 11 IfSG). Bei Impfschäden im Zusammenhang mit öffentlich empfohlenen Impfungen besteht ein Anspruch auf Entschädigung durch staatliche Leistungen im Rahmen des Bundesversorgungsgesetzes (§ 60 IfSG). Für die Anerkennung eines Gesundheitsschadens als Impfschaden genügt die Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Impfung und Gesundheitsschaden (§ 61 IfSG). Die Zuständigkeit für die Anerkennung liegt bei den örtlichen Versorgungsämtern.

Gibt es Spätschäden bei COVID-19-Impfstoffen?

Der Fußballprofi Joshua Kimmich hat Ende Oktober 2021 Bedenken wegen „fehlender Langzeitstudien“ und somit unzureichendem Wissen über Langzeitfolgen der COVID-19-Impfung geäußert. Dem dürfte ein verbreitetes Missverständnis des Begriffs Langzeitfolgen zugrunde liegen.

Im **zeitlichen Zusammenhang** zur Impfung können grundsätzlich bei allen Impfungen Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten

- innerhalb von Minuten nach der Impfung, wie z. B. anaphylaktische Reaktionen
- Tage oder wenige Wochen nach der Impfung, wie z. B. Hautauschlag, Thrombosen, Herzmuskelentzündungen, neurologische Störungent
- Wochen, Monate oder Jahre nach der Impfung: Antikörper, die unmittelbar nach der Dengue-Impfung gebildet werden, können bei Kontakt mit dem Denguevirus schwere Verläufe hervorrufen, auch bei Kontakt Jahre nach der Impfung (infektionsverstärkende Antikörper, ADE bei Dengue-Fieber-Impfung, s. S. 32).

Spätschäden im Sinne von Nebenwirkungen, die erst nach langer Zeit, also nach Monaten oder Jahren auftreten, sind bisher bei den COVID-19-Impfstoffen nicht beobachtet worden und auch nicht zu erwarten (Paul-Ehrlich-Institut Website FAQ https://tinyurl.com/8xt2ru2r).

Von Spätschäden zu unterscheiden sind kurz nach der Impfung auftretende, bislang nicht erkannte Nebenwirkungen, die mit Verzögerung festgestellt werden.

Das System der Meldung von Nebenwirkungen scheint jedoch bei den COVID-19-Impfstoffen auch bei sehr seltenen Nebenwirkungen gut zu funktionieren. Dies zeigt sich am Beispiel des Kapillarlecksyndroms (S. 214), dass bei einer von 6 Mio. Impfdosen auftritt und zeitnah festgestellt wurde.

Bezüglich der **zeitlichen Dauer** können Nebenwirkungen

- innerhalb von Minuten verschwinden
- über Tage, Wochen und Monate anhalten
- als dauerhafter Schaden lebenslang bestehen.

Unter Langzeitfolgen sind somit Folgen zu verstehen, die über lange Zeit oder dauerhaft nach der Impfung bestehen. Aufgetreten sind sie jedoch stets spätestens innerhalb weniger Wochen nach der Impfung.

Tödliche Impfung?

Bis zum 15. Februar 2021 wurden in Norwegen 100 Verdachtsfälle von Tod als mögliche Folge einer COVID-19-Impfung gemeldet. Die Verstorbenen waren zwischen 61 und 103 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 87,7 Jahre (Wyller et al. 19.5.2021). Diese Studie erregte einiges Aufsehen. Die Autor:innen der Studie wiesen aber bereits darauf hin, dass Spontanmeldungen von Verdachtsfällen zur Hypothesengenerierung dienen, aber allein nicht dazu geeignet sind, kausale Zusammenhänge aufzudecken. Die 100 Verdachtsfälle bezogen sich auf bis dahin 29.400 Altenheimbewohner. Die Sterbewahrscheinlichkeit steigt mit dem Lebensalter und COVID-19-Impfungen schützen nicht vor häufigen Todesursachen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Die entscheidende Frage ist also, ob die Sterberate unter den Geimpften höher ist als unter den Ungeimpften. Die Antwort darauf gibt eine landesweite norwegische Kohortenstudie mit 688.152 Teilnehmer:innen im Alter von mindestens 70 Jahren. Das Ergebnis war eine geringere Sterblichkeit bei den Geimpften im Vergleich zu den Ungeimpften in einem Zeitraum bis 21 Tage nach Impfung (Lopez-Doriga Ruiz et al. 2023).

Dessen unbenommen sind COVID-19-Impfungen nicht risikofrei, in seltenen Fällen können sie auch zum Tode führen. Wie bei jeder medizinischen Intervention ist eine Abwägung von Nutzen und Schäden erforderlich. Die vorhandenen Studien weisen in ihrer Gesamtheit eindeutig auf ein Überwiegen des Nutzens insbesondere bei älteren Menschen hin. Das höhere Sterberisiko hat somit die Nicht-Impfung.

Die Todesursachenstatistik verzeichnet für 2021 in Deutschland 218 Sterbefälle infolge der Covid-19-Impfung. Basis ist die ICD-Ziffer U12.9. In diesen Fällen haben die leichenschauenden Ärzt:innen die Impfung gegen Covid-19 als „Grundleiden", d.h. als ursächlich für den Tod, festgestellt. Die Mehrzahl dieser Fälle sind alte Menschen.

Meldungen, die eine bisher unerkannte hohe Zahl von Toten infolge COVID-19-Impfung suggerieren, beruhen regelhaft auf ungeeigneter und/oder fehlinterpretierter Datengrundlage (s. z. B. Beispiel Kuhn 30.12.2022 Querdenker und ihre „Fakten" https://tinyurl.com/4cefn76v).

Haftung

Grundsätzlich haftet der Hersteller für Schäden, die durch zugelassene Arzneimittel aufgrund von Fehlern bei der Entwicklung, Herstellung (z.B. mangelhafte Rohstoffe), oder Instruktion (Fach- und Gebrauchsinformationen) entstehen; bei der Zulassung als hinnehmbar angesehene Nebenwirkungen unterliegen nicht der Haftung es Unternehmers (Arzneimittelgesetz § 84 https://tinyurl.com/y53uyz2h). Bei Arzneimitteln handelt sich um einen besonderen Fall der Produkthaftung, für den nicht das Produkthaftungsgesetz, sondern das Arzneimittelgesetz angewandt wird (§ 15 Produkthaftungsgesetz https://tinyurl.com/2axtnz5e). Bei anerkanntem Impfschaden entschädigt der Staat im Rahmen des Bundesversorgungsgesetzes, wenn es sich um eine Impfung handelt, die von den Landesbehörden öffentlich empfohlen wird (IfSG § 60 Abs. 1 https://tinyurl.com/jy6yba) oder durch Gesetz vorgeschrieben bzw. durch die Corona-Impfverordnung erfasst ist. Damit bringt der Gesetzgeber das öffentliche Interesse an den Impfungen zum Ausdruck, die öffentlich empfohlen werden. Die Ansprüche des Geschädigten gehen über die Produkthaftung des Herstellers hinaus, weil der Staat auch solche unerwünschte Arzneimittelwirkungen entschädigt, die bei der Zulassung als hinnehmbar angesehen wurden und in den Fach- und Gebrauchsinformationen genannt werden.

Vertiefung

– Oberle D, Mentzer D, Rocha F, Streit R, Weißer K, Keller-Stanislawski B. Impfkomplikationen und der Umgang mit Verdachtsfällen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2019;62(4):450-61.

6.2.5 Förderung der Impfstoffentwicklung

Angesichts mehrerer Epidemien, wie der durch das Ebolavirus oder das Zikavirus, erstellte die WHO eine Liste von Krankheitserregern, die in der Zukunft Pandemien auslösen könnten und für die prioritär Impfstoffe entwickelt werden sollten (Website WHO https://tinyurl.com/33pjvzeu).

Da pharmazeutische Firmen in der Entwicklung von Impfstoffen für vermutlich überschaubare Zielgruppen wegen fehlender oder nur geringer Rentabilität nicht initiativ werden, wurde am 19.1.2017 auf dem Weltwirtschaftsforum in Davos die Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI, https://cepi.net) als Public-Private-Partnership von den Regierungen von Norwegen, Indien, dem britischen Wellcome Trust, dem Weltwirtschaftsforum und der Bill & Melinda Gates Foundation gegründet.

Die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen ist mit finanzieller Unterstützung von Regierungen, CEPI und Stiftungen wie der Bill & Melinda Gates Foundation massiv gefördert worden.

Die amerikanische Regierung investierte von 1985 bis 2019 etwa 337 Mio. Dollar in Forschung und Entwicklung von Grundlagen für die spätere Entwicklung von mRNA-COVID-19-Impfstoffen. Von Anfang 2020 bis März 2022 stellte die US-Regierung insgesamt 31,6 Mrd. Dollar zur Verfügung. Auf Forschung und Entwicklung von Impfstoffen entfielen etwa 2,4 Mrd. Dollar, auf den Kauf von Impfstoffen 29,2 Mrd. Dollar (Lalani et al. 14.3.2023).

In Deutschland wurde ein BMBF-Sonderprogramm zur Impfstoff-Forschung und Entwicklung gegen Covid-19 mit einem Etat von 750 Mio. Euro für die Jahre 2020 und 2021 eingerichtet. Die Firma BioNTech erhielt daraus 375 Mio. Euro (Website Bundesministerium für Bildung und Forschung https://tinyurl.com/2hxak38p).

An staatlicher Förderung und durch Stiftungen erhielten z. B. Novavax 2,1 Mrd. Dollar, AstraZeneca / Oxford University 1,7 Mrd. Dollar, Johnson & Johnson (Janssen) 1,5 Mrd. Dollar, Moderna 957 Mio. Dollar, BioNTech/Pfizer 445 Mio. Dollar, CureVac 348 Mio. Dollar und Sinopharm / Wuhan Institute 142 Mio. Dollar (Wouters 2021).

6.3 mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna

BioNTech/Pfizer-Impfstoff

Der BioNTech/Pfizer-Impfstoff Comirnaty® (BNT162b2, Internationaler Freiname Tozinameran) ist der erste COVID-19-Impfstoff, der in den USA und in der EU zugelassen wurde, erst für Erwachsene und in der Folge für Jugendliche und Kinder ab 5 Jahren. Entwickelt wurde er von der deutschen Biotechnologie-Firma Biopharmaceutical New Technologies (BioNTech) und dem US-amerikanischen Pharmakonzern Pfizer. In den USA erhielt Comirnaty® am 11.12.2020 eine Emergency Use Authorization (s. S. 183) für Personen ab 16 Jahren, die am 23.8.2021 in eine uneingeschränkte Zulassung umgewandelt wurde. In der EU erhielt der Impfstoff am 21.12.2020 eine bedingte Zulassung für Personen ab 16 Jahren.

Für die Geschichtsbücher: Chronologie des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs

Zulassung für Personen ab 16 Jahren

- 30.4.2020 Eintragung in das Studienregister ClinicalTrials.gov https://tinyurl.com/uey8jnes

- 20.5.2020 Studienprotokoll Version 1
- 30.7.2020 Studienprotokoll Version 2
- 27.7.2020 Beginn der Phase-3-Studie
- 10.11.2020 Antrag auf Zulassung bei der US-amerikanischen FDA im Rahmen der Emergency Use Authorization (s. S. 183)
- 11.12.2020 Zulassung im Rahmen der Emergency Use Authorization durch die FDA https://tinyurl.com/y3cj6m4m
- 10.12.2020 Veröffentlichung der Zulassungsstudie mit ersten Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Polack et al. 31.12.2020),
- 11.12.2020 Meldung der Washington Post, der Stabschef des Weißen Hauses habe dem Leiter der Zulassungsbehörde mit sofortiger Entlassung gedroht, wenn er die Zulassung nicht am selben Tag (statt, wie vorgesehen am Folgetag) erteile (Washington Post 12.12.2020 https://tinyurl.com/yxpbg4r5).
- 1.12.2020 Antrag auf bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorization) bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) https://tinyurl.com/yyztwsnl
- 21.12.2020 bedingte Zulassung durch die EMA (Website PEI https://tinyurl.com/ycy5euus)
- 27.12.2020 Beginn der Impfaktionen in Deutschland
- 28.7.2021 Veröffentlichung der Daten 6 Monate nach Impfung als Preprint https://tinyurl.com/8m7rwz9d
- 23.8.2021 reguläre Zulassung durch die FDA https://tinyurl.com/w25bvkxm

Zulassung für 12-bis 15-Jährige

- 27.5.2021 Veröffentlichung der Zulassungsstudie mit ersten Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit, Veröffentlichung des Studienprotokolls https://tinyurl.com/edf6k9s
- 31.5.2021 Erweiterung der bedingten Zulassung auf 12- bis 15-Jährige durch die EMA https://tinyurl.com/8p8e955a
- 4.10.2021 Bedingte Zulassung durch die EMA für die Auffrischimpfung bei Personen ab 18 Jahre frühestens 6 Monate nach der 2. Dosis (Pressemitteilung BioNTech https://tinyurl.com/vdk8zd5z)

Zulassung für 5 bis 11-Jährige

- 29.10.2021 Emergency Use Authorization für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff durch die FDA (Pressemitteilung FDA https://tinyurl.com/7d6ucd24)
- 26.11.2021 Indikationserweiterung für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff auf 5- bis 11-Jährige (Pressemitteilung EMA 26.11.2021 https://tinyurl.com/4zmrx7rw)
- 17.5.2022 Auffrischimpfung 5- bis 11-Jährige mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff (Pressemitteilung FDA https://tinyurl.com/yeym572y)

Zulassung für die Altersgruppe 6 Monate bis 4 Jahre

- 17.6.2022 Erweiterung der Emergency Use Authorization durch die FDA
- für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff auf die Altersgruppe 6 Monate bis 4 Jahre
- für den Moderna-Impfstoff auf die Altersgruppe 6 Monate bis 17 Jahre
- Pressemitteilung FDA 17.6.2022 https://tinyurl.com/5n88523r

Moderna-Impfstoff

Moderna ist ein US-amerikanisches Biotechnologieunternehmen, das sich auf die Entwicklung von Arzneimitteln auf Grundlage der mRNA-Technologie spezialisiert hat, daher der ursprüngliche Name ModeRNA. Moderna entwickelte den COVID-19-Impfstoff mRNA-1273, Markenname Spikevax®, Internationaler Freiname Elasomeran.

Chronologie der Zulassung

- Emergency Use Authorization ab 18 Jahren (s. S. 183) der FDA 18.12.2020
- bedingte Zulassung ab 18 Jahren der EMA 6.1.2021
- Vollzulassung ab 18 Jahren FDA 31.1.2022, EMA 3.10.2022
- bedingte Zulassung für 12- bis 17-Jährige 23.7.2021
- Zulassungserweiterung auf 6- bis 11-Jährige, EMA 2.3.2022
- Antrag auf Emergency Use Authorization der FDA Kinder 6 Monate bis 5 Jahre 28.4.2022
- Zulassungserweiterung für Kinder ab 6 Monaten bis 5 Jahre, EMA 20.10.2022

6.3.2 Zulassungsstudien und Post-Zulassungsstudien Erwachsene

Zulassungsstudien Erwachsene

Eine Phase-1/2-Studie mit dem **BioNTech/Pfizer-Impfstoff** schloss 195 gesunde Personen in den Altersgruppen 18 bis 55 Jahre und 65 bis 85 Jahre ein und ergab eine gute humorale und zelluläre Immunität bei normalen Impfreaktionen (Walsh et al. 2020). Die daran anschließende Phase-2/3-Studie startete am 27.7.2020 mit 43.548 Probandinnen ab einem Alter von 16 Jahren, die entweder gesund waren oder stabile Krankheitszustände wie HIV, Hepatitis B oder C aufwiesen. Ausgeschlossen waren Personen mit geschwächtem Immunsystem aufgrund von Krankheit oder Therapie sowie Personen, die COVID-19 durchgemacht hatten. Die Probanden erhielten entweder zwei Impfstoffdosen von 30 Mikrogramm oder zwei Placeboinjektionen im Abstand von 21 Tagen. Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war definiert als laborbestätigter COVID-19-Fall mit typischer Symptomatik mindestens 7 Tage nach der 2. Dosis. In der Impfgruppe mit 18.198 Proband:innen traten 8 COVID-19-Fälle auf, in der Placebogruppe mit 18.325 Proband:innen 162 COVID-19-Fälle, entsprechend einer Impfeffektivität von 95 %. Lokale Nebenwirkungen, wie Schmerz, Rötung und Schwellung an der Einstichstelle, traten nach der 2. Impfstoffdosis häufiger auf, ebenso wie systemischen Nebenwirkungen, zu denen Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerz und Schüttelfrost zählten (Polack 10.12.2020).

In einer Folgeauswertung mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 4 Monaten nahm der Schutz vor Infektion auf 83,7 % ab. Die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung blieb mit 96,7 % jedoch sehr hoch. Die meisten Probanden aus der Placebogruppe waren mittlerweile geimpft, so dass weitere Folgeauswertungen entfielen (Thomas et al. 15.9.2021).

In die COVE-Studie mit dem **Moderna-Impfstoff** wurden 30.420 Personen ab 18 Jahren aufgenommen. Als COVID-19-Fall war das Auftreten von mindestens 2 Symptomen in Verbindung mit einem positiven PCR-Test definiert. In der Impfgruppe traten bei 15.210 Probanden 11 Fälle auf, in der Kontrollgruppe unter ebenfalls 15.210 Probanden 185 Fälle, entsprechend einer Wirksamkeit von 94,1 %. In der Impfgruppe traten keine schweren Verläufe und Todesfälle auf, in der Placebogruppe 30 schwere Verläufe einschließlich eines Todesfalls. Lokale und systemische Impfreaktionen (s. S. 190) traten im üblichen Rahmen auf (Baden et al. 2021).

In einer Folgeauswertung der 30.415 Teilnehmer (15.209 in der Impfgruppe, 15.206 in der Placebogruppe) nach einer Nachbeobachtungszeit von 5,3 Monaten (Median) betrug die Wirksamkeit für den Schutz vor einer asymptomatischem SARS-CoV-2-Infektion 63 % (214 Fälle in der Impfgruppe, 498 Fälle in der Placebogruppe), vor COVID-19 jeglicher Schwere 93,2 % (55 Fälle in der Impfgruppe, 744 in der Placebogruppe) und vor schwerer Erkrankung 98,2 % (2 Fälle in der Impfgruppe, 106 Fälle in der Placebogruppe (El Sahly et al. 22.9.2021).

Post-Zulassungsstudien Erwachsene

In 2 Beobachtungsstudien zum **BioNTech/Pfizer-Impfstoff** wurden die Daten der größten Krankenversicherung Israels ausgewertet. Für die Gruppe der Geimpften war das Risiko für symptomatische COVID-19 um 95 % erniedrigt, für Krankenhausaufenthalt um 87 % und für einen schweren Verlauf um 92 %. SARS-CoV-2-Infektionen ohne dokumentierte Symptome waren um 90 % gemindert. Dies folgte aus einem Vergleich von 596.618 Geimpften und der gleichen Zahl nicht Geimpfter; es erfolgte ein „Matching“, d. h. jedem Geimpften wurde ein nicht Geimpfter zugeordnet, der bzw. die in einer Reihe wesentlicher Merkmale, wie z. B. Alter und Geschlecht, ähnlich war. (Dagan et al. 24.2.2021). Die Dauer der Nachbeobachtungsphase nach der 2. Impfung wird nicht angegeben, ist aber offenbar kurz.

Eine weitere Studie zum **BioNTech/Pfizer-Impfstoff** mit den gematchten Daten von je 884.828 Geimpften bzw. Ungeimpften ergab eine Erhöhung des Myokarditisrisikos bei Geimpften und bei Personen nach SARS-CoV-2-Infektion. Bei Geimpften betrug innerhalb eines 6-Wochenzeitraums die Myokarditisinzidenz 2,7 pro 100.000, bei Personen nach SARS-CoV-2-Infektion 11 pro 100.000. Bei Personen ohne Impfung und ohne Infektion war ein Myokarditisfall pro 100.000 zu erwarten. Der Vergleich von Geimpften mit Genesenen (Abbildung 6–12) zeigt, dass die Erkrankung COVID-19 mit deutlich höheren Risiken einhergeht als die COVID-19-Impfung (Barda et al. 25.8.2021).

Diese Studie unterstreicht die Bedeutung von Post-Zulassungsstudien: in keiner der Zulassungsstudien für mRNA-Impfstoffe war ein erhöhtes Myokarditisrisiko aufgefallen. Dieses Beispiel zeigt, dass der Nachweis einer Vervielfachung eines niedrigen Risikos (hier: Verdreifachung von 1 auf 3 pro 100.000) eine große Teilnehmerzahl erfordert, die in Zulassungsstudien nicht realisierbar ist.

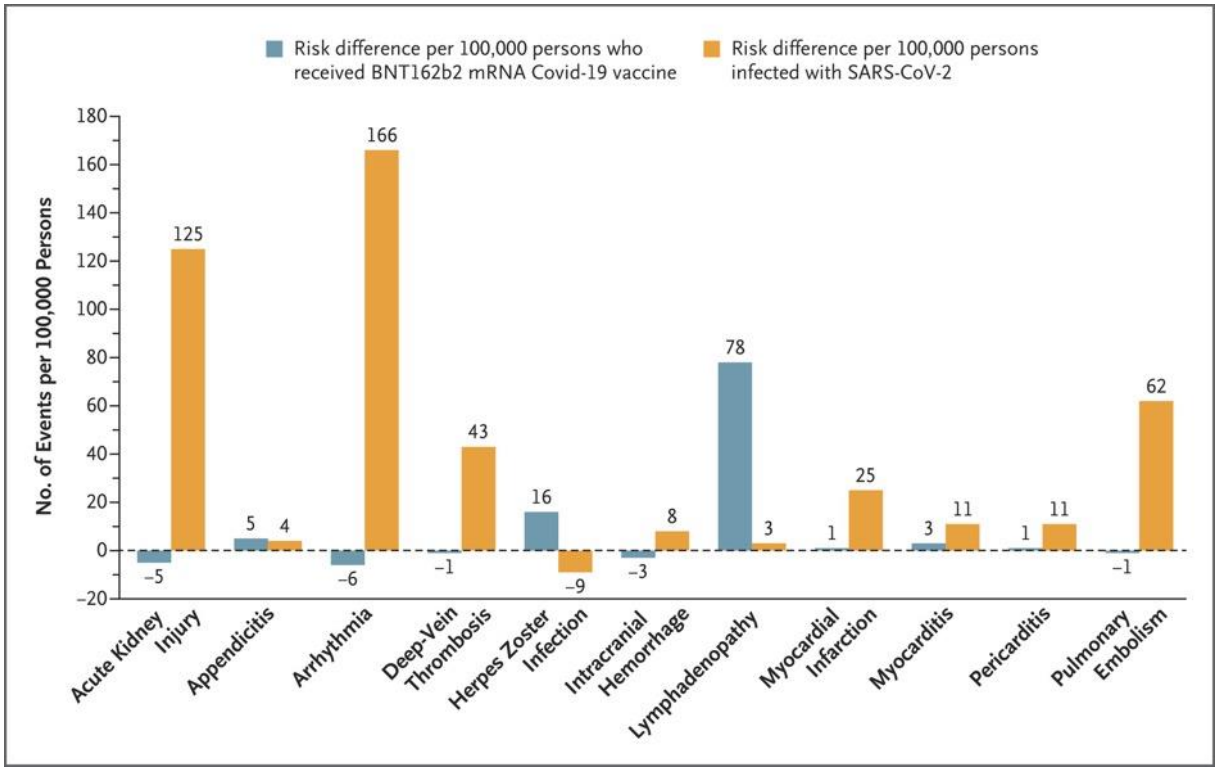


Abbildung 6–12: Risiken für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei Geimpften (blaue Säulen) und SARS-CoV-2-Infizierten (gelbe Säulen) in Relation zu Nicht-Infizierten/Nicht-Geimpften (Nulllinie, Hintergrundrate). Quelle: Barda et al. 25.8.2021

Merke: Risiko für Myokarditis bei COVID-19 höher als durch COVID-19-Impfung

Die Impfung mit einem mRNA-Impfstoff erhöht das Risiko für eine Myokarditis und weitere unerwünschte Nebenwirkungen. Stärker als die Impfung erhöht jedoch eine SARS-CoV-2-Infektion das Risiko für Myokarditis und weitere Nebenwirkungen, wie akute Nierenschädigung, Herzrhythmusstörungen, Thrombosen und Embolien (s. a. S. 205)

6.3.3 Impfempfehlungen der STIKO

Die von der STIKO empfohlenen Impfstoffe und Impfabstände zeigt Abbildung 6–13.

Name (Hersteller)	Impf-stofftyp	Alters-gruppe	Dosierung für GI	GI	Empfohlen zur AI[3]	Dosierung für AI	Besonderheiten
Comirnaty (BioNTech/ Pfizer)	mRNA	6 Monate–4 Jahre	3 µg	3 Impfstoff-dosen[2]	nein	–	
		5–11 Jahre	10 µg	1 bzw. 2 Impfstoff-dosen[1,2]	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	10 µg	
		≥ 12 Jahre	30 µg	2 Impfstoff-dosen	ja (nicht präferenziell)	30 µg	Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis
Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5 (BioNTech/Pfizer)	bivalent mRNA	5–11 Jahre	–	nein	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	10 µg	
Comirnaty Original/ Omicron BA.1 (BioNTech/Pfizer), Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5 (BioNTech/Pfizer)	bivalent mRNA	≥ 12 Jahre	–	nein	ja	15 µg/ 15 µg	Präferenziell sind zur Auffrischimpfung im Alter > 12 Jahren Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch ein monovalenter mRNA-Impfstoff verwendet werden.
Spikevax (Moderna)	mRNA	Zugelassen für die Altersgruppe 6 Monate–5 Jahre	25 µg	2 Impfstoff-dosen[2]	nein	–	präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen
		Zugelassen für die Altersgruppe 6–11 Jahre	50 µg	1 bzw. 2 Impfstoff-dosen[1,2]	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	25 µg	präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen
		≥ 30 Jahre	100 µg		ja, ≥ 30 Jahren (nicht präferenziell)	50 µg	Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis; Peri-/Myokarditisrisiko bei ≥ 12 bis < 30-Jährigen erhöht, daher nicht empfohlen in dieser Altersgruppe
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Moderna)	bivalent mRNA	Zugelassen für die Altersgruppe 6–11 Jahre	–	nein	ja, bei Kindern mit Vorerkrankungen und Immundefizienz	25 µg	präferenziell wird in dieser Altersgruppe Comirnaty empfohlen
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Moderna), Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5 (Moderna)	bivalent mRNA	≥ 30 Jahre	–	nein	ja	25 µg/ 25 µg	Präferenziell sind zur Auffrischimpfung im Alter > 12 Jahren Omikron-adaptierte bivalente mRNA-Impfstoffe empfohlen; es kann jedoch auch ein monovalenter mRNA-Impfstoff verwendet werden.
Vaxzevria (AstraZeneca)	vektorbasiert	≥ 60 Jahre; seit 01.12.2021 in Deutschland nicht mehr verfügbar	≥ 2,5 x 10^8 IE	2 Impfstoff-dosen	nein	–	Aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre
JCOVDEN, vormals COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen Cilag International)	vektorbasiert	≥ 60 Jahre	≥ 8,92 $\log_{10}$ IE	zugelassen als Einzeldosis; Optimierung mit einer mRNA- oder Nuvaxovid-Impfstoffdosis empfohlen	nein	–	Aufgrund ungenügender Effektivität Optimierung der GI empfohlen; aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre
Nuvaxovid (Novavax)	adjuvantierter Protein-impfstoff	12–17 Jahre	5 µg	2 Impfstoff-dosen	nein	–	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des enthaltenen Adjuvans Matrix M derzeit nicht empfohlen, kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, z. B. wenn eine produktspezifische medizinische oder sonstige Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht. Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis.
		≥ 18 Jahre			ja	5 µg	
COVID-19-Impfstoff Valneva (Valneva)	Inaktivierter, adjuvantierter Ganzvirus-impfstoff	18–50 Jahre	33 Antigen-einheiten	2 Impfstoff-dosen	nein	–	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit derzeit nicht empfohlen, kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden, z. B. wenn eine produktspezifische medizinische oder sonstige Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht.

Abbildung 6–13: Von der STIKO empfohlene COVID-19-Impfstoffe zur Grundimmunisierung (GI) und Auffrischimpfung (AI). Quelle: STIKO, 25. Aktualisierung 23.2.2023

In einer Mitteilung vom 25.5.2023 teilt die STIKO mit, dass die COVID-19-Impfung in die allgemeinen Impfempfehlungen 2023 aufgenommen werden. Die wesentlichen Empfehlungen lauten:

- Für die gesunde Allgemeinbevölkerung bis 59 Jahre einschließlich Schwangerer wird eine Grundimmunisierung und eine Auffrischimpfung empfohlen. Von den mindestens 3 Immunisierungsereignissen (Impfung bzw. Infektion) sollen mindestens 2 als Impfung erfolgt sein.
- Gesunden Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird routinemäßig keine Impfung mehr empfohlen.
- Für Risikogruppen werden Grundimmunisierung sowie jährliche Auffrischimpfungen empfohlen, möglichst im Herbst und mit einem Mindestabstand von 12 Monaten zur letzten Impfung. Dies gilt für Personen ab 60 Jahren, Pflegeheimbewohner:innen, Personen ab 6 Monaten mit risikobehafteten Grundkrankheiten sowie Personen mit beruflich bedingtem erhöhten SARS-CoV-2 Infektionsrisiko in der medizinischen und pflegerischen Versorgung (Koch et al. 25.5.2023).

Zu den Aktualisierungen der STIKO-Empfehlungen seit Oktober 2022 zählen:

- keine Empfehlung derzeit für den proteinbasierten Impfstoff VidPrevtyn Beta (25. Aktualisierung 23.2.2023)
- Empfehlung von Nuvaxovid zur Auffrischimpfung für Personen ≥ 18 Jahre und Zulassung von Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 zur Auffrischimpfung ab dem Alter von 5 – 11 (24. Aktualisierung 15.12.2022)
- Impfempfehlung für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren sowie die Anpassung der COVID-19-Impfempfehlung für Kinder im Alter von 5 – 11 Jahren (23. Aktualisierung 17.11.20222)
- Empfehlung von Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffen für die Auffrischimpfung sowie Empfehlung von Valneva-Impfstoff (S. 216) zur Grundimmunisierung für die Altersgruppe der 18- bis 59-Jährigen (22. Aktualisierung 22.10.2022)

6.3.4 Zulassungsstudien und Post-Zulassungsstudien Kinder

Zulassungsstudien

Die Studien zum BioNTech/Pfizer-Impfstoff mit Kindern und Jugendlichen sind im Studienregister ClinicalTrials.gov unter der Nr. NCT04816643 registriert (Website https://tinyurl.com/2dvnuujx).

In einer Phase-3-Studie zum **BioNTech/Pfizer-Impfstoffs** wurden 2264 **12- bis 15-Jährige** zwischen Oktober 2020 und Januar 2021 in 2 Gruppen randomisiert. 1124 Teilnehmer:innen erhielten 2 Impfstoffdosen im Abstand von 3 Wochen, 1129 erhielten eine Placeboinjektion. In der Placebogruppe traten 16 COVID-19-Fälle auf, in der Impfgruppe kein Fall; die Impfeffektivität betrug somit 100 %. Die Immunantwort in der Impfgruppe war etwas stärker als in einer Vergleichsgruppe von 16- 25-Jährigen. Die Impfreaktionen entsprachen denen von Erwachsenen. Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Für 58 % betrug die Nachbeobachtungzeit nach der 2. Impfdosis mehr als 2 Monate (Frenck et al. 27.5.2021).

In einer Phase-2/3-Studie (TeenCOVE-Studie, Studienregister ClinicalTrials.gov Identifier NCT4649151 https://tinyurl.com/yfxbk33k) zum **Moderna-Impfstoff** wurden 3732 **12- bis 17 Jährige** in 2 Gruppen randomisiert. 2480 erhielten zwei Impfstoffdosen, 1222 erhielten eine Placeboinjektion. In

der Impfgruppe trat während einer Nachbeobachtungszeit von im Median 83 Tagen nach Randomisierung kein COVID- 19-Fall-auf, in der Placebogruppe mit 4 Fälle, was rechnerisch eine Impfeffektivität von 100 % ergibt. (Ali et al. 11.8.2021).

In einer Phase-2/3-Studie mit einer reduzierten Dosis des **BioNTech/Pfizer-Impfstoffs** wurden 2268 **5- bis 11-Jährige** in eine Impfgruppe (1517 Kinder) und in eine Placebogruppe (751 Kinder) randomisiert. Die Impfgruppe erhielt zwei Impfstoffdosen im Abstand von 21 Tagen. Mit einem Abstand von mindestens 7 Tagen nach der 2. Dosis bei einer Nachbeobachtungszeit von im Median 2,3 Monaten traten in der Impfgruppe 3 und in der Placebogruppe 16 Fälle von COVID-19 auf, entsprechend einer Impfeffektivität von 90,7 %. Schwere Nebenwirkungen seien nicht aufgetreten (Walter et al. 9.11.2021).

Der **BioNTech/Pfizer-Impfstoff** wurde in einer Phase-1/2/3-Studie an **Kindern von 6 Monaten bis 4 Jahre** untersucht. Aufgrund der Ergebnisse der Dosisfindungsuntersuchung erhielten die Kinder ab Juni 2021 2 Dosen von 3-µg des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs im Abstand von 3 Wochen und eine 3. Dosis im Januar 2022 mit einem Abstand von mindestens 60 Tagen zur 2. Dosis. In der Altersgruppe 6 Monate bis unter 2 Jahre erhielten 1166 Kinder 2 Impfdosen und 596 zwei Placeboinjektionen, 386 Kinder erhielten eine 3. Impfstoffdosis und 184 eine 3. Placeboinjektion. 1819 Kinder erhielten 2 Impfdosen und 907 zwei Placeboinjektionen, 606 Kinder eine 3. Impfstoffdosis und 280 eine 3. Placeboinjektion. In beiden Altersgruppen zusammen traten im Abstand von mindestens 7 Tagen nach der 3. Impfdosis 34 COVID-19-Fälle auf, 13 in der Impfgruppe und 21 in der Kontrollgruppe. Die Impfeffektivität für Kinder von 6 Monaten bis unter 2 Jahre betrug 75,8 %, für Kinder von 2 bis 4 Jahren 71,8 %, für beide Gruppen zusammen von 73,2 %. Die Infektionen traten ausschließlich in der Omikronphase der Pandemie auf. Die Reaktogenität (S. 190) war mild bis moderat, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf (Muñoz et al. 2023).

Der **Moderna-Impfstoff** wurde in einer Phase-2/3-Studie an **Kindern von 6 bis 23 Monaten** sowie von **2 bis 5 Jahren** untersucht. In dieser weiterlaufenden Studie wurden Daten bis Ende Februar 2022 ausgewertet. Das Augenmerk lag in erster Linie auf der Sicherheit und der Reaktogenität des Impfstoffs (primäre Endpunkte) und erst in 2. Linie auf der Impfeffektivität (sekundärer Endpunkt). In der Gruppe von **2355 Kindern von 6 bis 23 Monaten** wurden 1762 in die Impfgruppe und 593 in die Placebogruppe randomisiert. Letztlich erhielten 1600 Kinder 2 Impfstoffdosen und 529 zwei Placeboinjektionen. Unter den ausgewerteten 1511 Teilnehmer:innen der Impfgruppe traten 51 COVID-19 Fälle auf (3,4 %), in der Placebogruppe 34 Fälle unter 513 Teilnehmer:innen (6,5 %) entsprechend einer Impfeffektivität von 50,6 %. in der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre erhielten 2960 Kinder 2 Impfstoffdosen und 970 eine Placeboinjektion. Auch in dieser Studie ergab sich gute Werte für Reaktogenität und Sicherheit. (Anderson et al. 2022). In der Gruppe von 4048 **Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren** wurden 3040 in die Impfgruppe und 1008 in die Placebogruppe randomisiert. Letztlich erhielten 2960 Kinder 2 Impfstoffdosen und 970 zwei Placeboinjektionen. Unter den ausgewerteten 2594 Teilnehmer:innen der Impfgruppe traten 61 COVID-19 Fälle auf (4,6 %), in der Placebogruppe 61 Fälle unter 858 Teilnehmer:innen (7,1 %), entsprechend einer Impfeffektivität von 36,8 %. Für

beide Altersgruppen ergab auch diese Studie gute Werte für Reaktogenität und Sicherheit (Anderson et al. 2022).

Post-Zulassungsstudien und systematische Übersichtsarbeiten

Impfeffektivität und Sicherheit 5- bis 11-Jährige

Eine systematische Übersichtsarbeit über 51 bis Ende Januar 2023 erschienene Studien, von denen 17 in eine Metaanalyse einbezogen wurden, ergab eine mäßige Wirksamkeit von mRNA-Impfstoffen gegen Infektionen mit der Omikron-Variante sowie einen guten Schutz COVID-19-Hospitalisierungen. Die ausgewerteten RCTs und Beobachtungsstudien zeigten kein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von Myokarditiden wird auf Grundlage von Daten aus Meldesystemen auf 0,13 bis 1,04 pro 100.000 Impfdosen geschätzt, deutlich höher liegt jedoch die Rate Jugendlichen und jungen Erwachsenen, deren Risiko hier mit 22,15 pro 100.000 Impfdosen angegeben wird (Piechotta et al. 18.4.2023).

Die Sicherheit des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs für 5- bis 11-Jährige wurde in den USA über die Meldungen an drei Pharmakovigilanz-Systeme (v-safe, Vaccine Adverse Event Reporting System/VAERS, Vaccine Safety Datalink/VSD) im Zeitraum 3.11 bis 19.12.2021 untersucht. Bis dahin waren etwa 8,1 Mio. Impfdosen an Kinder dieser Altersgruppe verabreicht worden. Milde bis moderate lokale und systemische Nebenwirkungen waren häufig. Gravierende Ereignisse, die möglicherweise ursächlich auf die Impfung zurückzuführen sind, wurden selten gemeldet (Hause et al. 31.12.2021).

Impfeffektivität 5- bis 17-Jährige unter Omikron

Eine Studie mit Daten von 4 Datenbanken des Staates New York von 12,3 Mio. Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren verglich die Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektion und Hospitalisierung von COVID-19-Geimpften und Ungeimpften von Mitte Dezember 2021 bis Ende Januar 2022. In diesem Zeitraum sank die Impfeffektivität für den Schutz vor Infektion für 12- bis 17-Jährige von 66 % auf 51 % und für den Schutz vor Hospitalisierung von 85 % auf 73 %. Noch stärker fielen die Werte bei den 5- bis 11-Jährigen. Bei den 5- bis 11-Jährigen ließ der Schutz vor Infektion von 68 % auf 12 % nach und der Schutz vor Hospitalisierung von 100 % auf 48 %. Welche Impfstoffe die Kinder und Jugendlichen erhalten hatten, wurde nicht angegeben (Dorabawila et al. 13.5.2022).

Eine retrospektive Kohortenstudie mit vollständigen Daten zu den in Qatar vom 5.1. bis 12.7.2022 aufgetretenen COVID-19-Fällen bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahre ergab eine mäßige und noch dazu schnell abnehmende Impfeffektivität bezüglich Infektion (Chemaitelly et al. 2.11.2022).

Impfeffektivität und Sicherheit 5- bis 11-Jährige

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 17 Studien (2 RCTs, 15 Beobachtungsstudien) mit insgesamt 10.935.541 geimpften und 2.635.251 ungeimpften Kindern von 5 bis 11 Jahren wurden die Impfeffektivität und die Sicherheit der mRNA-Impfung untersucht. Die Auswertung von 2 RCTs und 11 Beobachtungsstudien ergab – erwartungsgemäß – für die Geimpften

niedrigere Risiken für eine asymptomatische wie eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion und für das Multisystemische Entzündungssyndrom (S. 58). Nebenwirkungen der Impfung wurden in 2 RCTs und 5 Beobachtungsstudien ohne Vergleichsgruppe untersucht; sowohl bei der 1. wie bei der 2. Injektion traten bei knapp 90 % Nebenwirkungen auf, wie Schmerz und Schwellung an der Einstichstelle. Das Myokarditisrisiko wird auf Grund der Daten auf 1,3 pro 1 Mio. Geimpfte nach der 1. Impfdosis und auf 1,8 pro 1 Mio. nach der 2. Impfdosis geschätzt (Watanabe et al. 23.1.2023).

6.3.5 Impfempfehlungen für Jugendliche und Kinder

Jugendliche 12 bis 17 Jahre

Für Kinder und Jugendlich von 12 bis 17 Jahren hat die STIKO eine generelle Impfempfehlung mit Grundimmunisierung mit 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs gegeben (STIKO, 9. Aktualisierung 19.8.2021). Aufgrund von Modellrechnungen ging die STIKO davon aus, dass durch die Impfung der 12- bis 17-Jährigen ein nur geringer Effekt auf den Verlauf der 4. Welle zu erwarten ist (Anhang 1 zur 9. Aktualisierung, S. 20). Effektiver sei das Schließen der Impflücken bei den Erwachsenen. Zwischenzeitlich hatten einige Politiker Druck auf die STIKO ausgeübt und dabei nicht berücksichtigt, dass die Zulassung durch die EMA und Empfehlungen der STIKO unterschiedliche Zielrichtungen haben, wobei für die STIKO die Nutzen-Schaden-Abwägung für das einzelne Kind im Vordergrund steht.

Eine Auffrischimpfung wird seit Januar 2022 empfohlen (STIKO 17. Aktualisierung 20.1.2022) empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf umfangreichen Daten zu Impfnebenwirkungen, insbesondere zur Herzmuskelentzündung und dem für Kinder und Jugendliche deutlich erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion bei Vorherrschen der Deltavariante. Die Empfehlung ziele in erster Linie auf den direkten Schutz der Kinder und Jugendlichen vor COVID-19. Die Impfentscheidung solle nur nach ärztlicher Aufklärung zu Nutzen und Risiko erfolgen, sie solle nicht zur Voraussetzung sozialer Teilhabe gemacht werden. Die erste Empfehlung für diese Altersgruppe hatte sich auf Kinder und Jugendliche mit schweren Vorerkrankungen bezogen und auf Kinder, in deren Umfeld sich Personen befinden, die ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben und selbst nicht geimpft werden können oder wegen einer immunsuppressiven Therapie möglicherweise keinen ausreichenden Impfschutz haben.

Kinder 5 bis 11 Jahre

Für die Altersgruppe der 5- bis 11-Jährigen spricht die STIKO eine generelle Impfempfehlung mit einer Impfstoffdosis aus, auch bei schon durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion, bevorzugt mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff. Die Empfehlung für den Moderna-Impfstoff ist wegen der geringeren Sicherheitsdaten nachrangig (STIKO, 20. Aktualisierung 25.5.2022). Bis dahin galt für gesunde Kinder dieser Altersgruppe keine generelle Impfempfehlung, insbesondere weil COVID-19 bei gesunden Kindern dieser Altersgruppe meist gut verläuft und das Wissen um Impfnebenwirkungen noch gering war (STIKO 17.12.2021). Weiterhin gilt die Empfehlung vom 17.12.2021, Kindern mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufgrund von Vorerkrankungen sowie gesunden Kindern mit

engem Kontakt zu Personen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen die Impfung möglicherweise nicht ausreichend schützt, eine Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen zu verabreichen (STIKO, 20. Aktualisierung 24.5.2022). Mehr als eine Impfung hält die vor STIKO vor dem Hintergrund der hohen Seroprävalenz und dem überwiegend milden Krankheitsverlauf in dieser Altersgruppe im November 2022 nicht für notwendig (STIKO, 23. Aktualisierung 17.11.2022).

Abbildung 6–14: Impfung von 5- bis 11-Jährigen, seit Ende Mai 2021 allgemein empfohlen. Impfstoff seit 13.12.2021 verfügbar. Foto: Esther Klemperer

Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahre

Die STIKO gibt keine Impfempfehlung für gesunde Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahre ohne Kontakt zu Risikopersonen. Liegt solch ein Risikokontakt vor, kann nach individueller Risikoeinschätzung eine Grundimmunisierung durchgeführt werden. Kinder dieser Altersgruppe mit Vorerkrankungen empfiehlt die STIKO eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen eines zugelassenen Kinderimpfstoffs (Comirnaty 3 Mikrogramm, Spikevax 25 Mikrogramm). Zu den Vorerkrankungen zählen Immunschwäche sowie schwere Erkrankungen von Herz, Lunge und Niere sowie Krebserkrankungen (STIKO, 23. Aktualisierung 17.11.2022, S. 43).

6.3.6 Adaptierte mRNA-Impfstoffe

Im Herbst 2022 hat die EU drei an Omikron angepasste bivalente (aus 2 Komponenten bestehende) Impfstoffe zugelassen:

- Comirnaty Original/Omicron BA.1
- Comirnaty Original/ Omicron BA.4/5
- Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1.
- Spikevax bivalent Original BA.4-5

Als „Original“ wird der bisher gebräuchliche, gegen die Wuhan-Variante gerichtete Impfstoff bezeichnet. Dieser wird mit einem Impfstoff kombiniert, der an BA.1 bzw. an BA.4/5 angepasst ist.

Die Zulassungen der BioNTech/Pfizer-Impfstoffs beruht auf stärkerer Bildung neutralisierender Antikörper gegen BA.1 in einer Phase-2/3-Studie mit 1234 ältere Probanden (56 Jahre und älter) im Vergleich mit dem monovalenten Originalimpfstoff (Pressemitteilung BioNTech/Pfizer 25.6.2022 https://tinyurl.com/yz3kbb64). Die Zulassung des bivalenten Moderna-Impfstoffs beruht auf ähnlichen Untersuchungen mit ähnlichen Ergebnissen (Pressemitteilung Moderna 22.6.2022 https://tinyurl.com/yck9ujcr).

Zur Impfeffektivität der bislang nur für Auffrischimpfungen zugelassenen bivalenten COVID-19-Impfstoffe siehe S. 176.

6.3.7 Impfreaktionen und Impfkomplikationen von mRNA- Impfstoffen

Der BioNTech/Pfizer-Impfstoff Comirnaty© enthält 30 Mikrogramm mRNA, der Moderna-Impfstoff Spikevax© 100 Mikrogramm. Bezüglich der Häufigkeit und Ausprägung der Impfreaktionen und der Impfkomplikationen unterscheiden sie sich nach heutiger Kenntnis nur graduell.

Impfreaktionen

Die am häufigsten berichteten Impfreaktionen für die beiden mRNA-Impfstoffe laut Aufklärungsmerkblatt des RKI (Website RKI https://tinyurl.com/vt98rkkx, Stand 9.2.2023) zeigt Tabelle 6–2.

Tabelle 6–2: Häufige Impfreaktionen für Personen ab 16 Jahren

	BioNTech/Pfizer-Impfstoff	Moderna-Impfstoff
Schmerzen an der Einstichstelle	>80 %	>90 %
Ermüdung	>60 %	70 %
Kopfschmerzen	>50 %	>60 %
Muskelschmerzen	>40 %	>60 %
Schüttelfrost	>30 %	>40 %
Gelenkschmerzen	>20 %	>40 %
Fieber und Schwellung der Einstichstelle	>10 %	>10%

Darüber werden für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff Hinweise darauf angegeben, dass es im Zusammenhang mit der Impfung zu einer verstärkten Menstruationsblutung kommen kann. Beim Moderna-Impfstoff tritt in 1 bis 10 % ein allgemeiner Hausausschlag auf.

Impfkomplikationen

Als Impfkomplikationen (s. S. 191) werden bei mRNA-Impfstoffen folgende Reaktionen angesehen:

- akute Gesichtslähmung zwischen 0,1 % und 0,01 % mit Rückbildung innerhalb von einigen Wochen
- Nesselsucht (Urticaria, eine Form von Hautausschlag) zwischen 0,1 % und 0,01 %
- allergische Sofortreaktionen (Anaphylaxie)
- Herzmuskel- und Herzbeutelentzündungen (Myokarditis und Perikarditis) meist innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung
- Autoimmunreaktionen.

Myokarditis

Symptome und Verlauf

Die Entzündung von Herzmuskel (Myokarditis) und Herzbeutel (Pericarditis) können gemeinsam oder unabhängig voneinander auftreten. Bei symptomatischem Verlauf stehen unspezifische Beschwerden im Vordergrund: Müdigkeit, Leistungsknick, Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb und Herzrhythmusstörungen, die als Herzstolpern wahrgenommen werden. Der Verlauf kann auch symptomlos und unbemerkt sein. Die Behandlung besteht in erster Linie in Schonung. Unterlassene Schonung erhöht das Risiko für Herzschwäche und Herzrhythmusstörungen. Der Verlauf ist in den meisten Fällen mild und es kommt zu einer vollständigen Ausheilung. In seltenen Fällen kann es aber zu schweren Komplikationen, wie gefährlichen Herzrhythmusstörungen, plötzlichem Herztod und Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie (krankhafte Vergrößerung des Herzmuskels) kommen.

Ursache

Auf die Frage, welche Mechanismen auf der Ebene von Immunzellen und Molekülen die Myokarditis auslösen, gibt es erste Hinweise.

In einer immunologischen Studie wurden 23 Patienten mit Impf-assoziierter Myokarditis und 16 gesunde Geimpfte im Alter von 13 bis 21 Jahren untersucht. Der Vergleich immunologischer Parameter ergab keine Hinweise für Hypersensitivität (überschießende Immunreaktionen) oder Autoimmunmechanismen (Autoantikörpern gegen Herzmuskelzellen). Vielmehr zeigten sich bei den Probanden nach Myokarditis erhöhte Werte für Zytokine (im Blut zirkulierende entzündungsfördernde Proteine, die in diversen Immunzellen gebildete werden) und zellschädigendenLymphozyten (NK-Zellen, natürliche Killerzellen) als Hinweis für eine systemische Entzündung mit möglichen Gewebsschädigungen (Barmada et al. 5.5.2023).

Histologische Untersuchungen an 2 Patient:innen mit impfassoziierter Myokarditits hatten entzündliche Infiltrate von Herzmuskelgewebe gezeigt, überwiegend aus T-Zellen und Makrophagen sowie Eosinophilen, B-Zellen und Plasmazellen (Verma et al. 30.9.2021).

Herzinsuffizienz und Tod durch Myokarditis

Unter den der 12- bis 29-Jährigen in der Bevölkerung von England trat in den 12 Wochen nach COVID-19-Impfung im Vergleich zu den darauffolgenden Zeiträumen keine Erhöhung der Gesamtmortalität oder der Mortalität im Zusammenhang mit einer Myokarditis auf. Dies gilt auch für jede einzelne der 12 Wochen nach Impfung. Diese Ergebnisse beruhen auf einer Studie, in der u. a. die Todesursachenstatistik, Todesfälle im Krankenhaustodesfälle und die Daten des englischen Impfregisters eingingen (Nafilyan et al. 27.3.2023).

Eine Myokarditis, die eine Behandlung im Krankenhaus erfordert, kann in seltenen Fällen Herzinsuffizienz und Tod zur Folge haben. Das Mortalitätsrisiko ist im Vergleich am geringsten bei Myokarditis infolge COVID-19-Impfung, höher bei Myokarditis anderer Ursachen und am höchsten bei der durch COVID-19 ausgelösten Myokarditis. Dies ist das Ergebnis einer Kohortenstudie von 23 Mio. Personen mit Daten aus einem gemeinsamen Register der 4 nordischen Staaten Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden im Zeitraum 2018 bis 2022. In diesem Zeitraum wurde 7292 Personen ab dem Alter von 12 Jahren mit der Diagnose Myokarditis ins Krankenhaus aufgenommen. In 530 Fällen (7,3 %) bestand ein Zusammenhang zu einer mRNA-Impfung, bei 109 (1,5 %) zu COVID-19 und bei 6653 (91,2 %) handelte es sich um eine „normale“ Myokarditis. Das Risiko für Herzinsuffizienz oder Tod betrug innerhalb von 90 Tagen nach Auftreten der Myokarditis 4,5 % für Patienten mit Myokarditis im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung, 11 % für Patienten im Zusammenhang mit COVID-19 und 7,5 % für Patienten mit „normaler“ Myokarditis. Im Vergleich zu Patienten mit „normaler“ Myokarditis war das Risiko für Herzinsuffizienz oder Tod für Patienten Impf-Myokarditis erniedrigt (Faktor 0,56) und für Patienten mit COVID-19-Myokarditis erhöht (Faktor 1,48). Das Sterberisiko betrug Im Vergleich zu Patienten mit „normaler“ Myokarditis für Patienten mit Impfmyokarditis 0,48 und für Patienten mit COVID-19-Myocarditis 2,35. In der Altersgruppe der 12- bis 39-Jährigen war das Risiko für Herzinsuffizienz oder Tod bei Patienten mit COVID-19-Myocarditis 5,78fach höher als bei Patienten mit Impfmyokarditis (Husby et al. 1.2.2023).

Inzidenz

Auf Grundlage einer bevölkerungsweiten Kohorte in Kanada (BC COVID-19 Cohort, https://tinyurl.com/27w77tje) von Personen ab 12 Jahren errechneten Naveed et al. (2022) die Hintergrundrate (S. 76) der Myokarditis und die Risikoerhöhung durch Impfung mit einem mRNA-Impfstoff (observed versus expected-Analyse, S. 76). Im Zeitraum von 21 Tagen nach Impfung traten 1,37 Fälle von Myokarditis pro 100.000 Impfdosen auf, entsprechend einer Risikoerhöhung um den Faktor 7,03. Für männliche Personen zwischen 12 und 29 Jahren, die den Moderna-Impfstoff erhalten hatten, war das Risiko am stärksten erhöht.

Einer Metaanalyse auf Grundlage von 22 Studien ab dem Jahr 1947 bis Ende 2021 mit 260 Mio. Personen und 405 Mio. Impfdosen kommt zu dem Ergebnis, dass das Risiko für eine Herzmuskelentzündung nach einer COVID-19-Impfung nicht höher ist als nach anderen Impfungen. Die Inzidenz für die Impfungen gegen COVID-19, Influenza und Pocken beträgt insgesamt 33,3 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen. Das Risiko ist für die COVID-19- und Influenzaimpfung vergleichbar und für die – nicht mehr aktuelle – Pockenimpfung höher. Bei einer Million COVID-19-Impfdosen ist mit 18 Fällen von Myokarditis zu rechnen, das Risiko ist erhöht bei einem Alter unter 30 Jahren (40,9 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen), männlichem Geschlecht (23 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen), Impfung mit einem mRNA-Impfstoff (22,6 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen) und bei einer Zweitimpfung (31,1 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen) (Ling et al. 11.4.2022).

Die Häufigkeit der Myokarditis nach Impfung lässt sich auf Grundlage der Meldungen von Ärzt:innen und Geimpften an das amerikanische VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System https://vaers.hhs.gov, vergleichbar mit dem Meldesystem des PEI) abschätzen. Zwischen dem 14.12.2020 und dem 31.8.2021 erhielten in den USA 192.405.448 Personen insgesamt 354.100.845 Dosen eines mRNA-Impfstoffs. Dem VAERS wurden 1991 Fälle von Myokarditis gemeldet, 391 davon mit Perikarditis. 1626 Fälle wurden der Impfung zugeordnet.

Die Häufigkeit betrug pro 1 Mio. Dosen Comirnaty® für männliche Personen im Alter von
- 12 bis 15 Jahren 70,7 Fälle
- 16 bis 17 Jahren 105,9 Fälle
- 18 bis 24 Jahren 52,4 Fälle

Für Spikevax® waren es für die 18- bis 24-Jährigen 56,3 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen (Oster et al. 25.1.2022).

Eine Auswertung aller in Israel zwischen dem 20.12.2020 und dem 31.05.2021 aufgetretenen Myokarditisfälle ergab 136 Fälle im Zusammenhang mit einer Comirnaty®-Impfung.
Das Myokarditisrisiko wurde kalkuliert auf
- 1 : 6.637 in der Altersgruppe der 16- bis 19-Jährigen
- 1 : 14.300 in der Altersgruppe 20- bis 24-Jährigen
- • 1 : 9.200 in der Altersgruppe der 25- bis 29-Jährigen

Im Vergleich zu Ungeimpften ist das Risiko für die genannten Altersgruppen deutlich erhöht, bei den 16- bis 19-Jährien um den Faktor 9. Das Risiko ist für Frauen deutlich niedriger, beträgt bei den 16- bis 19-Jährigen 1 : 99.583 und ist mit 1:46.400 in der Gruppe der 18- bis 24-Jährigen am höchsten (Mevorach et al. 6.10.2021).
Einer kanadischen Studie zufolge betrug die Anzahl der berichteten Fälle von Myokarditis und Pericarditis nach knapp 20 Mio. MRNA-Impfdosen 297, davon 228 bei Männern. 207 Fälle traten nach der 2. Impfung auf. Das Durchschnittsalter betrug 24 Jahre, der jüngste Betroffene war 12 und der älteste 81 Jahre alt. Die höchste Rate von Myokarditis oder Perikarditis betrug 299,5 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen nach der 2. Dosis des Moderna-Impfstoffs und 59,2 Fälle pro 1 Mio. Impfdosen nach der 2. Dosis des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs. Ein Abstand von weniger als 30 Tagen zwischen den beiden

Impfdosen führte bei beiden Impfstoffen zu einer deutlich höheren Rate als ein Abstand von 56 oder mehr Tagen (Buchan et al. 24.6.2022).
Nach der 1. Auffrischimpfung betrug bei einer Auswertung der Daten von 126.029 israelischen Soldat:innen die Inzidenz der impfbedingten Myokarditis in der Altersgruppe der 18- bis 24-jährigen Männer 6 pro 100.000 Impfdosen in der ersten Woche nach Impfung und sowie 11 pro 100.000 Impfdosen nach Ablauf von 2 Wochen (Friedensohn et al. 18.3.2022).
Als Ursache für die Myokarditis nach mRNA-Impfung wird eine Autoimmunreaktion diskutiert. Bei Personen mit Myokarditis nach Impfung wurden Autoantikörper gegen das Eiweiß IL-1RA gefunden, das Immunreaktionen dämpft. Die Inaktivierung dieses Eiweißes durch Antikörper hätte somit eine entzündungsfördernde Wirkung (Thumer et al. 21.9.2022).

Merke: Myokarditis und Perikarditis
sind selten auftretende Komplikationen von mRNA-Impfstoffen. Bei 100.000 Geimpften ist mit 1 bis 5 zusätzlichen Fällen zu rechnen, vorwiegend bei 12- bis 30-jährigen männlichen Personen. Die im Vergleich zur Impfung häufiger auftretende Myokarditis infolge einer SARS-CoV-2-Infektion geht im Vergleich zur Impfung mit einem 3fach höheren Risiko für diese Komplikationen einher (Barda et al. 25.8.2021).

Sicherheit der bivalenten im Vergleich zur monovalenten Auffrischimpfung

In einer bevölkerungsbezogenen Studie wurden Daten des französischen nationalen Gesundheitsdatensystems von Personen ab 50 Jahren mit Daten der nationalen COVID-19-Impfdatenbank verknüpft. Die Auswertung ergaben im Vergleich von 373.728 bivalent Geimpften mit 97.234 monovalent Geimpften keine Unterschiede für die Herz-Kreislauf-Ereignisse Schlaganfall, Hirnblutung, Herzinfarkt und Lungenembolie (Jabagi et al. 13.4.2023).

6.4 Vektorimpfstoffe

Mit der Marktrücknahme von Vaxzevria® am 1.12.2021 ist in Deutschland kein Vektorimpfstoff mehr verfügbar.

6.4.1 AstraZeneca / Oxford University

Der Vektorimpfstoff (Vaxzevria®, nCoV-19 bzw. AZD1222 wurde am Jenner-Institut (non-profit) der Universität Oxford entwickelt, die Patente sind Eigentum eines Spin-offs der Universität. AstraZeneca ist der exklusive Lizenznehmer (Garrison 2020) und hat sich verpflichtet, während der Pandemie den Zugang zum Impfstoff ohne Profit zu unterstützen (Pressemitteilung AstraZeneca 13.6.2020 https://tinyurl.com/5x4s7fhj). Die EMA hat Vaxzevria® am 30.1.2021 für alle Personen ab 18 Jahren bedingt und am 31.10.2022 regulär zugelassen. Vaxzevria® wurde in Deutschland seit Anfang Februar 2021 verimpft, ist aber seit dem 1.12.2021 hier nicht mehr verfügbar.

Zulassungsstudie

Eine Zulassungsstudie wurde mit 32.451 Teilnehmer:innen in den USA, Chile und Peru durchgeführt. 21.635 Teilnehmer:innen wurden in die Impfgruppe randomisiert, 10.816 in die Placebogruppe. In der Impfgruppe trat zwischen Tag 15 und 135 nach der 2. Impfdosis bei 73 von 17.662 Teilnehmer:innen eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion auf (0,4 %), in der Placebogruppe bei 130 von 8550 (1,5 %). Dies entspricht einer Impfeffektivität bezogen auf Infektion von 74,0 %. In der Gruppe der Personen ab 65 Jahren lag die Impfeffektivität bei 83,5 %. Von den 17.662 Geimpften wurde ein Teilnehmer ins Krankenhaus aufgenommen (>0,1 %), von den 8550 Ungeimpften 8 (>0,1 %, von denen einer auf der Intensivstation behandelt wurde (Falsey et al. 2021).

Zwei vorangegangene Zwischenauswertungen von 4 Phase-3-Studien in Brasilien, Südafrika und dem Vereinigten Königreich waren zu vergleichbaren Ergebnissen gelangt (Voysey et al. 8.12.2020 und 19.2.2021). In einer aktualisierten und erweiterten Zwischenauswertung von etwa 17.000 Teilnehmer*innenraten betrug die Wirksamkeit für alle Ausprägungen von COVID-19 66,7 %. Krankenhausaufenthalt und Todesfälle wegen COVID-19 traten in der Impfgruppe nicht auf, in der Kontrollgruppe wurde 5 Fälle von Krankenhausaufenthalt und 1 Todesfall registriert (Voysey et al. 19.2.2021). Die hohe Wirksamkeit bezüglich schwerer Verläufe bestätigt eine Beobachtungsstudie aus Schottland, die eine Wirksamkeit von mehr als 90 % für den Endpunkt „COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisung“ auch in den höheren Altersgruppen ergeben hat (Vasileiou et al. 23.4.2021).

Die im März 2021 erstmals berichteten Thrombosen infolge einer Vakzin-induzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (S. 213) waren in den Zulassungsstudien – vermutlich wegen der auf 1 von 10.000 geschätzten niedrigen Inzidenz – nicht aufgefallen. Dem Studienprotokoll ist zu entnehmen, dass auf diese wie auch einige weitere immunbedingte Komplikationen ein besonderes Augenmerk gerichtet war (Studienprotokoll S. 100 https://tinyurl.com/399rjn53).

Chronologie der Zulassung in Deutschland

- 29.1.2021 STIKO empfiehlt Vaxzevria® nur für unter 64-Jährige
  Die STIKO urteilte vorsichtiger als die EMA und empfahl, den Impfstoff „aufgrund der derzeit verfügbaren Daten nur für Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren“ einzusetzen
  (2. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung 29.1.2021 https://tinyurl.com/4kn2hba3).
- 12.3.2021 Neue Daten zur Wirksamkeit in höheren Altersgruppen veranlassten die STIKO, den Impfstoff auch für die über 64-Jährigen zu empfehlen (STIKO 12.3.2021, S. 17 ff. https://tinyurl.com/r5xzndtt).
- 1.4.2021 STIKO empfiehlt Vaxzevria® nur für Personen im Alter ≥ 60 Jahre. Für Vaxzevria®-Erstgeimpfte unter 60 Jahren empfiehlt sie die Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff.
  Grund für die erneute Änderung der Empfehlung waren die neuen Erkenntnisse über vorwiegend bei jüngeren Frauen aufgetretene Komplikation von ungewöhnlichen Thrombosen, dem Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS, s. u.).
- 1.12.2021 Der Impfstoff ist in Deutschland nicht mehr verfügbar.

Jede der genannten Empfehlungen berücksichtigte das zum gegebenen Zeitpunkt verfügbare Wissen aus Studien und aus den Meldesystemen und war dadurch nachvollziehbar begründet. Das Beispiel verdeutlicht auch den schnellen Zuwachs an Wissen und die schnelle Reaktion von Seiten der STIKO und der Zulassungsbehörden, aber auch die Schwierigkeiten, die genannten Sachverhalte zu kommunizieren. Obwohl die Minimierung von Risiken im Vordergrund stand, führte die geschilderte Entwicklung zu einem unverdienten Vertrauensverlust in den Impfstoff.

6.4.2 Janssen / Johnson & Johnson

Der Impfstoff Ad26.COV2.S (auch: Janssen-Impfstoff, COVID-19-Vaccine Janssen, Johnson & Johnson COVID-19-Vaccine, Internationaler Freiname Elasomeran) nutzt das humane Adenovirus Serotyp 26 als Vektor.

Zulassungsstudien

Die Zulassungsstudie für den Janssen-Impfstoff wurde in acht Ländern (Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Mexico, Peru, Südafrika, USA) mit knapp 40.000 Proband*innen durchgeführt (Sadoff et al. 21.4.2021). Die Wirksamkeit betrug die für alle Ausprägungen von COVID-19 66 %, dabei für schwere Verläufe 85 %. Die Wirksamkeit für schwere Verläufe lag auch bei der Betavariante noch bei 81,7 %. Die lokalen und systemischen Impfreaktionen waren zumeist leicht bis moderat und klangen innerhalb weniger Tage ab.

Nach Erstimpfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen bewirkte in einer 4-armigen randomisierten kontrollierten Studie mit 434 Teilnehmern die Zweitimpfung mit Spikevax® (Moderna) die stärkste Immunantwort, gefolgt von Comirnaty® (BioNTech/Pfizer) und COVID-19-Impfstoff Janssen (Sablerolles et al. 19.1.2022).

Zulassung und Impfempfehlung

Die bedingte Zulassung der EMA erhielt der Impfstoff am 11.3.2021. In Deutschland wird der Impfstoff seit Ende April 2021 angewandt. Sein Alleinstellungsmerkmal ist die Grundimmunisierung durch eine Dosis. Am 15.12.21 erweiterte die EMA die bedingte Zulassung auf eine Auffrischimpfung im Abstand von mindestens 8 Wochen nach der Erstimpfung mit dem Janssen-Impfstoff sowie auf die Vervollständigung der Grundimmunisierung nach einer Dosis eines mRNA-Impfstoffes. Weiterhin ist der Janssen-Impfstoff als Auffrischimpfung nach 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffes (heterologes Impfschema) zugelassen.

Die STIKO empfiehlt seit dem 18.10.2021 nach Erstimpfung mit dem Janssen-Impfstoff eine Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff ab 4 Wochen nach der Erstimpfung. Dies bezeichnet die STIKO als „Optimierung des Impfschutzes“ (STIKO 18.10.2021, S. 4). Mit einem Mindestabstand von 3 Monaten zur 2. Impfdosis empfiehlt die STIKO eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff.

Schon am 16.12.2021 haben die CDC die Empfehlung ausgesprochen, den Janssen-Impfstoff nur zu nutzen, wenn kein mRNA-Impfstoff zur Verfügung steht (Pressemitteilung CDC 16.12.2021 https://tinyurl.com/y3w22tps). Am 5.5.2022 hat die FDA die Indikation für den Janssen-Impfstoff auf

Personen ab 18 Jahren beschränkt, für die andere zugelassene oder genehmigte COVID-19-Impfstoffe nicht zugänglich oder klinisch nicht geeignet sind, sowie für Personen, die sich für den Janssen COVID-19-Impfstoff entscheiden, weil sie sonst keinen COVID-19-Impfstoff erhalten würden. Grund für diese Rückstufung sind die von Vektorimpfstoffen verursachten Impfkomplikationen (s. S. 213).

Unspezifische Impfeffekte

Als unspezifische Impfeffekte werden Impfwirkungen bezeichnet, die über den Schutz vor der Zielkrankheit hinaus den Gesundheitszustand der Geimpften positiv oder gegebenenfalls auch negativ beeinflussen (RKI, Stand: 21.08.2018 https://tinyurl.com/8znp9hmj).

Eine Senkung der Mortalität um 25 % zeigte sich z. B. in einer randomisierten kontrollierten Studie bei zweimaliger im Vergleich zu einmaliger Masernimpfung bei Kindern von 4,5 Monaten bis 3 Jahren in Guinea-Bissau; eine geminderte Wahrscheinlichkeit für Krankenhausbehandlung für zahlreiche Infektionskrankheiten ergab eine Kohortenstudie in Dänemark im Zusammenhang mit der – nicht mehr angewandten – Pockenimpfung; als mögliche Mechanismen werden eine T-Zell-vermittelte Kreuzreaktivität (zusätzlicher Schutz vor anderen als dem Zielerreger) sowie die Stärkung des unspezifischen Immunsystems diskutiert (Benn et al. 2013).

Eine Senkung der Mortalität auch von Nicht-COVID-19-Todesursachen bei Impfung mit Vektorimpfstoffen finden Benn et al. (5.4.2022) in einer bisher nur als Preprint veröffentlichten Reanalyse von 6 RCTs; bei mRNA-Impfstoffen (3 RCTs) zeigt sich dieser Effekt nicht.

Diskutiert werden auch unspezifisch negative Impfeffekte der Totimpfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten (DTP-Impfstoff). Hierzu liegen bisher nur verzerrungsanfällige Beobachtungsstudien aus Niedrigeinkommensländern vor (Aaby et al. 2016, WHO 2014).

6.4.3 Impfreaktionen und Impfkomplikationen von Vektorimpfstoffen

Impfreaktionen

Art und Häufigkeit der Impfreaktionen nach Vaxzevria ® bzw. COVID-19 Vaccine Janssen sind ähnlich.

In den Zulassungsstudien wurden berichtet:

- Schmerzen an der Einstichstelle (>40 %)
- Kopfschmerzen, Ermüdung, Muskelschmerzen (>30 %)
- Fieber, Husten, Gelenkschmerz, Übelkeit
- erhöhte Temperatur und Schüttelfrost (mehr als 30 %),
- Gelenkschmerzen und Übelkeit (mehr als 20 %).
- Verringerung der Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie), Erbrechen, Durchfall, Schmerzen in Armen oder Beinen, Fieber (1 % bis 10 %)
- Lymphknotenschwellungen, Schwindel, Schläfrigkeit, vermehrtes Schwitzen, Juckreiz, Bauchschmerzen, Nesselsucht, allgemeiner Hautausschlag (0,1 % bis 1 %)

Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie

Das Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) ist eine schwerwiegende Komplikation der beiden zugelassenen Vektorimpfstoffe. Eine weitere Bezeichnung lautet Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombzytopenie (VITT). Erste Berichte zu TTS im Zusammenhang mit Vaxzevria® stammen aus März 2021. Es handelt sich um Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen, wie Sinusvenenthrombosen im Gehirn und Thrombosen im Bauchraum, aber auch in den tiefen Beinvenen und als Lungenembolie.

Auslöser für die Thrombosen ist eine immunologisch vermittelte Störung der Blutgerinnung mit Aktivierung der Blutplättchen und anschließender Verringerung ihrer Zahl (Thrombozytopenie) (Greinacher et al. 9.4.2021). Die immunologische Störung ist bei über 90 % der betroffenen Patienten nach 3 Monaten verschwunden (Schönborn et al. 8.9.2021). TTS tritt in der Mehrzahl der Fälle 2 bis 3 Wochen nach der ersten Impfdosis auf. Der verursachende Mechanismus ist die elektrostatische Bindung des Plättchenfaktors 4 an bestimmte Stellen des Vektorvirus (Baker et al. 3.12.2021).

Die **Symptome** hängen von der Lokalisation der Thrombose bzw. Blutung ab. Als Hinweis auf TTS gelten: plötzliches Auftreten von Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen, Beinschmerzen, anhaltende Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, weiterhin neurologische Symptome wie starke oder anhaltende Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen oder Krampfanfälle und durch Blutergüsse (Petechien) außerhalb der Injektionsstelle der Impfung. Bleibende Schäden und tödlicher Ausgang sind möglich.

Die **Häufigkeit** schätzt das RKI bei Personen unter 60 Jahren auf weniger als 1:10.000 (Aufklärungsmerkblatt RKI, Stand 15.2.2022 https://tinyurl.com/3u7memya).

In Olmsted County, Minnesota, betrug die Inzidenz der Sinusvenenthrombose 15 Tage nach Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen 8,65 pro 100.000 Personenjahre, für Frauen 13,01 und für Männer 4,41 pro 100.000 Personenjahre. Das Risiko war für Frauen 5,1fach höher als vor der Pandemie (Ashrani et al. 1.11.2021).

Das PEI erhielt für Vaxzevria© bis zum 31.8.2021 175 Meldungen einer Thrombose mit Thrombopenie (103 Frauen, 70 Männer, 1 Person unbekannt) bei 12.645.915 verabreichten Impfdosen (1,38 Verdachtsfälle auf 100.000 Impfdosen). Für die COVID-19 Vaccine Janssen® wurden bis zum 31.8.2021 13 TTS-Fälle bei 2.852.260 Impfdosen gemeldet (0,46 Verdachtsfälle auf 100.000 Impfdosen).
Die STIKO empfiehlt seit Anfang Juli 2021 generell nach Erstimpfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff Vaxzevria® die Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff (heterologe Boosterimpfung, Kreuzimpfung) (STIKO 8.7.2021). Diese Kreuzimpfung bewirkt möglicherweise eine bessere Immunreaktion als die zweimalige Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca bzw. von BioNTech/Pfizer-Impfstoff (Hillus et al. 12.8.2021, Liu et al. 6.8.2021, Tenbusch et al. 29.7.2021).

Kapillarlecksyndrom

Bei etwa einer von 6 Mio. Impfdosen COVID-19 Vaccine Janssen wurde ein Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome, CLS) berichtet, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang (Rote Hand Brief 19.7.2021 https://tinyurl.com/3yyjxa43).

Das für Risikobewertungen zuständige Komitee der EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) hat 21 auf weltweit gemeldete Fälle des Kapillalecksyndroms (capillary leak syndrome, CLS, s. S. 214) bei 43,5 Mio. verabreichten Impfdosen des COVID-Impfstoffs Janssen bis Ende 2021 hingewiesen, von denen 10 möglicherweise im Zusammenhang mit der Impfung stehen. Wie auch bei den mRNA-Impfstoffen weist die EMA darauf hin, dass ein ursächlicher Zusammenhang nicht etabliert sei, die Angehörigen der Gesundheitsberufe sich aber bei Anzeichen und Symptomen des Krankheitsbildes bewusst sein sollen (Pressemitteilung EMA 11.3.2022 https://tinyurl.com/mmnmumry).

Guillain-Barré-Syndrom

Beim Guillain-Barré-Syndrom (GBS) handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des peripheren Nervensystems, die sich zumeist über mehrere Wochen entwickelt und sich durch Missempfindungen an Händen und Füßen und darauffolgenden Lähmungen zeigt. Bis zum 30.6.2021 wurden weltweit 108 Fälle des GBS im Zusammenhang mit der COVID-19 Vaccine Janssen erfasst. Die EMA hält einen kausalen Zusammenhang für möglich und listet das GBS als eine seltene Komplikation der COVID-19 Vaccine Janssen (Website EMA 22.7.2021 https://tinyurl.com/5db3nw7b). Der Verlauf ist meist gutartig, es kam jedoch vereinzelt zu Todesfällen.

Eine Analyse der Daten des Vaccine Safety Datalink (s. S. 188) von Dezember 2020 bis November 2021 ergab ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines GBS in den ersten 3 Wochen nach Impfung mit dem Vektorimpfstoff von Janssen im Vergleich zu einem mRNA-Impfstoff. Die Hintergrundrate für das GBS beträgt 1 bis 2 Fälle pro 100.00 Personenjahre. Die Inzidenz für den Vektorimpfstoff von Janssen betrug 32,4 Fälle von GBS pro 100.000 Personenjahre, für den mRNA-Impfstoff 1,3 pro 100 000 Personenjahre (Hanson et al. 27.4.2022).

Auch im US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS, S. 208) fiel eine Häufung von GBS-Fällen nach der Impfung mit dem Janssen-Impfstoff im Zeitraum von Februar bis Juli 2021 auf (Woo et al. 2021).

Eine Kohortenstudie auf Grundlage von 487.651.785 Impfdosen der COVID-19-Impfstoffe von Janssen bzw. BioNTech/Pfizer und Moderna ergab eine Erhöhung der Fälle von GBS für den Janssen-Impfstoff, jedoch nicht für die beiden mRNA-Impfstoffe. Bis 6 Wochen nach der Impfung waren pro 1 Mio. Dosen mit dem Janssen-Impfstoff 4,07 Fälle von GBS aufgetreten, nach dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff 0,34 Fälle und nach dem Moderna Impfstoff 0,44 Fälle. Die Häufigkeit nach den mRNA-Impfungen entsprechen dem „Hintergrundrauschen“, also der Inzidenz, die ohne Impfung zu erwarten ist (Abara et al. 1.2.2023).

6.5 Proteinbasierte Impfstoffe

6.5.1 Novavax

Der COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid® (auch: NVX-CoV2373) des amerikanischen Herstellers Novavax erhielt am 20.12.2021 eine bedingte Zulassung der EMA zur Grundimmunisierung von Personen ab 18 Jahren (Website EMA https://tinyurl.com/bdeyha6u). In Deutschland wurde Nuvaxovid® erstmalig am 28.2.2022 verimpft.

Es handelt sich um einen Impfstoff aus gentechnisch (rekombinant) hergestelltem SARS-CoV-2-Spike-Antigen des Wildvirus. Die Herstellung ist ähnlich wie bei dem HPV-Impfstoff Cervarix®. Nuvaxovid® enthält den Wirkungsverstärker (Adjuvans) Matrix-M® auf Saponinbasis. Dieses Adjuvans soll die Bildung von Abwehrzellen stimulieren und wird bisher für einen weiteren zugelassenen Impfstoff verwendet (Herpes Zoster-Impfstoff Shingrix®) (STIKO 17.2.2022, S. 19).

Die Zulassung beruht auf 2 Phase-3-Studien, der Studie 2019nCOV-301 mit knapp 30.000 Teilnehmern und 2:1-Randomisierung (Dunkle et al. 15.12.2021) sowie der Studie 2019nCoV-302 mit 15.187 Teilnehmern, die 1:1 randomisiert wurden (Heath et al. 30.6.2021). Eingeschlossen waren Personen ab 18 Jahren. Die Wirksamkeit gegen symptomatische COVID-19 bei Vorherrschen des Wildvirus betrug in der 2019nCOV-301-Studie 100 % und in der 2019nCoV-302-Studie 96,4 %. Etwas geringer war die Wirksamkeit bei der Alphavariante mit 93,6 % in der 2019nCOV-301-Studie und 86,3 % in der 2019nCOV-302-Studie. Eine Herzmuskelentzündung trat auf, die als möglicherweise durch die Impfung verursacht eingestuft wurde, weitere Impfkomplikationen wie Anaphylaxien (Kreislaufschock) und impfstoffinduzierte Thrombose mit Thrombozytopenie (TTS, s. S. 213) wurden nicht beobachtet (STIKO 17.2.2022, S. 29).

Im Jahr 2022 sind in Deutschland 158.043 Dosen des Impfstoffs verabreicht worden (RKI. Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht vom 2.2.2023, S. 7). In einer ersten Auswertung berichtete das PEI im Juni 2022 von 696 Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bei 120.989 verabreichten Impfdosen, 107 dieser Fälle wurden als schwerwiegende unterwünschte Reaktionen eingestuft (Mönch et al. 2022).

In einer Phase-3-Studie mit 2232 Teilnehmer:innen im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden 1487 Jugendliche in die Impfgruppe und 745 in die Kontrollgruppe randomisiert (2:1-Randomisierung). Die Rekrutierung erfolgte vom 26.4. bis 5.5.2021, also noch während des Vorherrschens der Alphavariante. In der Impfgruppe traten innerhalb von etwa 2 Monaten 6 Fälle von mildem COVID-19 und in der Kontrollgruppe 14 Fälle auf, entsprechend einer Impfeffektivität von 79,5 %. Schwere UAWs wurden nicht beobachtet (Áñez et al. 26.4.2023).

6.5.2 VidPrevtyn Beta

Der Impfstoff VidPrevtyn Beta der Firma Sanofi Pasteur wurde im November 2022 von der EMA als Auffrischimpfung bedingt zugelassen. Wegen der unzureichender Daten zu Wirksamkeit und

Sicherheit empfiehlt die STIKO diesen Impfstoff bis auf Weiteres nicht (STIKO 23.2.2023). Detaillierte Informationen zum Impfstoff und den Zulassungsstudien enthält die wissenschaftliche Begründung der STIKO zu ihrer Nicht-Empfehlung.

6.5.3 Bimervax

Der Impfstoff Bimervax des spanischen biotechnologischen Pharmaunternehmens HIPRA Human Health S.L.U. (Website https://www.hipra.com/de wurde) wurde von der EMA am 30.3.2023 für Personen ab 16 Jaren als Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff regulär zugelassen. Der Impfstoff enthält Teile des Spikeproteins der Alpha- und Betavariante. Die Ergebnisse einer Studie mit 765 Teilnehmer:innen ab 18 Jahren und einer Studie mit 36 Personen von 16 und 17 Jahren ergeben bei Auffrischimpfung mit Bimervax eine mindestens so hohe Antikörperbildung wie die Auffrischimpfungen mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff, heißt es in einer Pressemitteilung der EMA (https://tinyurl.com/4uyhemvu).

6.6 Inaktivierter Ganzvirusimpfstoff von Valneva

VLA2001 ist ein Impfstoff der französischen Firma Valneva. Der Impfstoff besteht aus inaktivierten ganzen Viren und zählt damit zu den traditionellen Totimpfstoffen. Die zugesetzten 2 Hilfsstoffe (Adjuvantien) verstärken die Immunantwort. Der Impfstoff wird zur Grundimmunisierung in 2 Dosen im Abstand von 28 Tagen in den Oberarm injiziert.

Den Beginn einer Phase-3-Studie mit etwa 4000 Teilnehmern hatte die Firma am 21.4.2021 mitgeteilt (Pressemitteilung Valneva 21.4.2021 https://tinyurl.com/26k53puc). In einer Pressemitteilung vom 18.10.2021 berichtet die Firma über eine laufende Phase-3-Studie mit 4012 Erwachsenen und 660 Jugendlichen (Studienregister https://tinyurl.com/df4bp248). In eine Zwischenauswertung bewirkt VLA2001 im Vergleich zum AstraZeneca-Impfstoff eine stärkere Produktion neutralisierender Antikörper und eine vergleichbare Bildung von Abwehrzellen (Pressemitteilung Valneva 18.10.2021 https://tinyurl.com/d5en9b3s). Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind bislang (10. Oktober 2022) nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht.

Die Europäische Kommission hat den Impfstoff auf Empfehlung der EMA am 24.6.2022 für die Erstimpfung von Personen von 18 bis 50 Jahren zugelassen (Website Zusammen gegen Corona, 28.9.2022 https://tinyurl.com/57tbw84z). Die STIKO hat den Impfstoff in ihre Empfehlungen vom 6.10.2022 aufgenommen.

6.7 Ausgewählte COVID-19-Impfstoffe (noch) ohne Zulassung in der EU

6.7.1 Sputnik V

Gam-COVID-Vac, auch als Sputnik V bezeichnet, wurde vom staatlichen Gamaleja-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie in Moskau (Website: https://www.gamaleya.org/en) entwickelt. Es handelt sich um einen Vektorimpfstoff (s. S. 209) mit der Besonderheit, dass für die zwei erforderlichen Injektionen zwei unterschiedliche Vektoren eingesetzt werden, was die Entwicklung von Resistenzen gegenüber dem Impfstoff erschweren soll.

Auf Grundlage von zwei Phase-1/2-Studien mit insgesamt 76 Teilnehmer*innen erteilte das russische Gesundheitsministerium am 11.8.2020 eine vorläufige Zulassung. In diesen Studien hadenen der Impfstoff eine gute Immunogenität gezeigt hatte (Logunov et al. 8.9.2020). Die Zulassung erfolgte somit entgegen den weltweit üblichen Regeln für die Arzneimittelzulassung vor Beginn der Phase- 3- Zulassungsstudie.

Die Registrierung der Zulassungsstudie wurde am 28.8.2020 im Studienregister ClinicalTrias.gov veröffentlicht (Website ClinicalTrials.gov https://tinyurl.com/mu3mdscx). Eine Zwischenauswertung der Phase-3-Studie mit knapp 20.000 Teilnehmern ergab eine Impfeffektivität von 91,6 % für den primären Endpunkt Anteil der PCR-bestätigten COVID-19-Fälle am Tag der 2. Impfung. Die Autoren äußern sich nicht dazu, dass auf den üblichen und aussagekräftigeren Endpunkt COVID-19-Fälle mindestens 2 Wochen nach der 2. Impfung verzichteten. Der Schutz vor schweren Verläufen wurde mit 100 % angegeben; schwere Verläufe traten somit nur in der Placebogruppe auf (Logunov 2.2.2021).

Die EMA begann Anfang März 2021 mit der Prüfung des Impfstoffs in einem Rolling-Review-Verfahren (S. 182) bekannt (Pressemitteilung EMA 4.3.2021 https://tinyurl.com/5dewebwj).

Am 15.12.2021 meldete aerzteblatt.de, dass die russischen Stellen zugegeben hätten, der WHO nicht alle erforderlichen Unterlagen für die Zulassung zur Verfügung gestellt zu haben, insbesondere solche, die sich auf die Produktion und die gleichmäßige Qualität des Impfstoffes beziehen (aerzteblatt.de 15.12.2021 https://tinyurl.com/yc7uk227).

Am 17.3.2022 meldete aerzteblatt.de, dass das Zulassungsverfahren z. Z. unterbrochen sei, weil die EMA aktuell keinen Kontakt zu den russischen Stellen habe (aerzteblatt.de 17.3.2022 https://tinyurl.com/5n8s6fvm).

Bedenken gegenüber dem Sputnik V-Impfstoff

In Russland wurde der Impfstoff eigesetzt, bevor die Phase-3-Studie Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit begonnen hatte. Die Forscher haben bis jetzt das Studienprotokoll für die Phase-3-Studie nicht veröffentlicht. Zwei Veröffentlichungen in der – eigentlich – renommierten Fachzeitschrift The Lancet weisen grobe Fehler und Unstimmigkeiten auf, die dem Herausgeber der Zeitschrift hätten auffallen müssen. Die Autoren haben

den eigentlich zugesagten Zugang zu den Rohdaten der Phase-3-Studie nicht gewährt. Der Impfstoff hat keine Zulassung von einer renommierten Zulassungsbehörde erhalten (van Tulleken 6.5.2021).

Vertiefung

- Website: https://sputnikvaccine.com
- Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Sputnik_V_COVID-19_vaccine
- McGill COVID-19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/2p99bda7

6.7.2 Chinesische Ganzvirus-Impfstoffe

Sinopharm-Impfstoffe

Die chinesische Firma Sinopharm, eine Tochtergesellschaft der China National Pharmaceutical Group, angesiedelt am Wuhan Institute of Biological Products (Wikipedia https://tinyurl.com/yh7mbx6w), stellt 2 inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe her.

Beides sind Totimpfstoffe aus inaktivierten Viruspartikeln, deren immunologische Wirkung durch das Adjuvans Aluminiumhydroxid verstärkt wird. Beide Impfstoffe werden in einer laufenden Phase-3-Studie mit 45.000 Teilnehmern untersucht (Website ClinicalTrials.gov https://tinyurl.com/2t94usm7).

- Sinopharm BIBP COVID-19-Impfstoff: Der Impfstoff wird auch als BBIBP-CorV und BIBP-Impfstoff bezeichnet und hat den Markennamen Covilo® erhalten. Dem Impfstoff liegt der Virusstamm SARS-CoV-2 WIV04 zugrunde. Für den Impfstoff sind 12 Phase-3-Studien registriert (Website COVID19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/57e6rmxp). Zwischenergebnisse aus einer 3-armigen randomisierten kontrollierte Studie weisen in einem Beobachtungszeitraum von im Median 77 Tagen einen Schutz vor symptomatischer Infektion von 78.1 % aus. Wegen nur 2 schwerer Verläufe in der Placebogruppe und keinem in der Impfgruppe sind Aussagen zum Schutz vor schweren Verläufen nicht möglich (Al Kaabi et al. 26.5.2021).
- Sinopharm WIBP COVID-19-Impfstoff. Der Impfstoff wird auch als WIBP-CorV bezeichnet. Dem Impfstoff liegt der Virusstamm SARS-CoV-2 HBO2 zugrunde. Zu dem Impfstoff sind 6 Phase-3-Studien registriert (Website COVID19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/yymwhwdx). In der genannten Studie von Al Kaabi et al. (26.5.2021) beträgt die Impfeffektivität bezüglich symptomatischer Infektion 72.8%. Auch hier gilt, dass die Studie keine Aussagen zum Schutz vor schweren Verläufen erlaubt.

SINOVAC-Impfstoff

Das private chinesische Unternehmen Sinovac Biotech stellt den inaktivierten Ganzvirus-Impfstoff SINOVAC CoronaVac® (CoronaVac) her (http://www.sinovac.com). Wie bei den beiden Impfstoffe von Sinopharm handelt es sich um einen Totimpfstoffe aus inaktivierten Viruspartikeln, dessen immunologische Wirkung durch das Adjuvans Aluminiumhydroxid verstärkt wird.

Zu dem Impfstoff sind 15 Phase-3-Studien registriert (Website COVID19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/4nkpn35w). In der Zwischenauswertung der Zulassungsstudie mit etwa 10.000

Probanden in der Impfgruppe betrug die Impfeffektivität in einer Nachbeobachtungszeit von 43 Tagen bezüglich symptomatischer Infektion 83,5 % (Tanriover et al. 8.7.2021). Der Vergleich von etwa 4,2 Mio. Personen mit zweimaliger SINOVAC-Impfung mit 5,4 Mio. Ungeimpften in einer chilenischen Kohortenstudie zeigte eine Impfeffektivität von 65,9 % für COVID-19, 87,5 % für Hospitalisierung, 90,3 % für die Behandlung auf einer Intensivstation und 86,3 % für Mortalität (Jara et al. 7.7.2021).

Vertiefung

McGill COVID-19 Vaccine Tracker

- Sinopharm BIBP COVID-19-Impfstoff https://tinyurl.com/hpcwxunx
- SINOVAC CoronaVac® https://tinyurl.com/4auu4dr8
- CoronaVac in Wikipedia https://de.wikipedia.org/wiki/CoronaVac

6.7.3 CureVac

Die Tübinger Firma Curevac zog im Oktober 2021 ihren mRNA-Impfstoff CvnCoV zurück, nachdem der Impfstoff in einer Phase-2b/3-Studie mit mehr als 35.000 Proband*innen in 11 Ländern eine deutlich schwächere Wirkung als die bisher von der EMA zugelassenen Impfstoffe gezeigt hatte (aerzteblatt.de 12.10.2021 https://tinyurl.com/mr389pdd).

Im August 2022 meldet CureVac den Beginn eine Phase-1-Studie mit dem modifizierten COVID-19 mRNA-Impfstoff CV0501 als Auffrischungsimpfung nach einer Grundimmunisierung mit dem Ziel eines verbesserten Schutzes vor der Omikronvariante (Website CureVac 18.8.2022).

Am 6.1.2023 gab CureVac „vielversprechende“ Ergebnisse aus einer Phase-1-Studie mit einem kombinierten COVID-19-/Grippeimpfstoff bekannt. Dabei handelt es sich um den mRNA-Impfstoffkandidaten CV0501, der für die Omikron-Variante BA.1 kodiert ist und den monovalenten modifizierten mRNA-Impfstoffkandidat Flu-SV-mRNA (Pressemitteilung CureVac 6.1.2023 https://tinyurl.com/yfx3rxre).

6.7.4 DNA-Impfstoffe: Zydus Cadila und INOVIO

Der Impfstoff **ZyCoV-D** der indischen Firma Zydus Cadila erhielt am 20.8.2021 weltweit als erster DNA-Impfstoff eine Emergency Use Authorization der indischen Arzneimittelbehörde (Pressemitteilung Zydus 20.8.2021 https://tinyurl.com/ywb2rv4m). Die Zulassung gilt für Personen ab 12 Jahren, verabreicht werden 3 Dosen im Abstand von 4 Wochen.

Zwischenergebnisse einer Phase-3-Studie mit 27 703 Proband:innen im Alter von 12- bis 99- Jahren ergeben eine Effektivität von ZyCoV-D für den Schutz vor Infektion von 66,6 % und keine Hinweise auf gravierende Komplikationen (Khobragade et al. 2022). In einer Phase-1-Studie mit 48 Probanden hatte sich der Impfstoff zuvor als effektiv und sicher erwiesen (Momin et al. 17.7.2021).

Der Impfstoff **INO-4800** der amerikanischen Firma Inovio (https://tinyurl.com/1g1xa1pe) wird seit November 2020 an über 18-Jährigen in einer Phase-2/3-Studie untersucht. An der Phase-2-Studie

nehmen 400 Proband*innen und an der Phase-3-Studie über 6000 Proband*innen teil. Ergebnisse der Phase-3-Studie sind noch nicht publiziert (McGill COVID-19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/6epxeh2b und Studienregister https://tinyurl.com/wkdfa76m). Im Mai 2022 wurde eine Studie über die Immunogenität von INO-4800 und dessen Weiterentwicklung INO-4802 als Booster 1 Jahr nach Grundimmunisierung mit INO-4800 bei Rhesusaffen veröffentlicht. Die Booster-Dosis verbesserte sowohl die humorale wie auch die zelluläre Immunität (Walters 2022).

6.8 COVID-19-Impfung von Schwangeren, Kindern, Älteren und Immungeschwächten

Kinder und Schwangere werden üblicherweise aus den Studien ausgeschlossen, die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt werden. Für die COVID-19-Impfstoffe wurden zusätzliche Studien für Jugendliche und Kinder durchgeführt, nachdem sich der Impfstoff in der Allgemeinbevölkerung als ausreichend sicher erwiesen hatte. Mögliche Schäden für Frauen und Kinder werden mit Studien auf Grundlage bereits vorhandener Daten untersucht, z. B. mit Daten aus elektronischen Patientenakten.

6.8.1 Schwangere und Stillende

Das Risiko von Schwangeren, im Falle von COVID-19 einen schweren Verlauf zu erleiden, ist erhöht (s. S. 63). Daher stellt sich die Frage nach Nutzen und Schäden der COVID-19 für Mutter und Kind verschärft. Der Zeitraum 30 Tage vor der Empfängnis bis zur 14. Schwangerschaftswoche gilt als „teratogenes Fenster“ (Ruderman et al. 5.4.2022), in dem die Aufnahme toxischer Substanzen mit erhöhten Risiken für die Schädigung des Ungeborenen einhergeht. Die Frage, ob eine COVID-19-Impfung in diesem Zeitraum oder im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu Schäden beim Kind führt, ist mittlerweile in zahlreichen Studien untersucht.

Auf den Punkt gebracht: Impfung während der Schwangerschaft

Nach den bisher vorliegenden Studien zur Sicherheit der mRNA-Impfstoffe geht die COVID-19-Impfung in jeder Phase der Schwangerschaft ohne erhöhte Risiken für das Kind oder die Mutter einher. Die Risiken für Fehl- oder Frühgeburt oder Organmissbildungen sind nicht erhöht, ebenso wenig die Risiken für Kaiserschnitt und Blutungskomplikationen. Die Studien zur Impfeffektivität zeigen bei Schwangeren einen Schutz vor Infektion und schweren Verläufen, der dem Schutz bei Nicht-Schwangeren entspricht.

Studien zur Sicherheit der COVID-19 -Impfung in der Schwangerschaft

In einer kanadischen Kohortenstudie wurde erfasst, wie viele Teilnehmer:innen in den 7 Tagen nach der 1. bzw. 2. Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ein „bedeutsames Gesundheitsereignis“ („significant health event“) angaben, definiert als Krankschreibung oder Fehlen in der Schule, Arztbesuch oder

Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten. Vergleiche wurden durchgeführt mit schwangeren Nicht-Geimpften und mit nicht-schwangeren Geimpften. Im Vergleich zu schwangeren Nicht-Geimpften traten bei geimpften Schwangeren bedeutsame Gesundheitsereignisse etwas häufiger auf, nach der 1. Impfdosis bei 226 von 5597 Schwangeren (4,0 %) und nach der 2. Impfdosis bei 227 von 3108 (7,3 %); in einem entsprechenden Vergleichszeitraum trat bei 11 von 339 (3,2 %) der ungeimpften Schwangeren ein bedeutsames Gesundheitsereignis auf. Im Vergleich von schwangeren Geimpften mit nicht-schwangeren Geimpften war die Wahrscheinlichkeit eines bedeutsamen Gesundheitsereignisses nur nach der 2. Dosis des Moderna-Impfstoffs erhöht, nicht jedoch nach der 1. Impfdosis des Moderna-Impfstoffs oder nach der Impfung mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff. Der Vergleich von schwangeren Geimpften mit schwangeren Nicht-geimpften ergab überraschenderweise eine geringere Wahrscheinlichkeit für Krankschreibung bzw. Fehlen in der Schule sowie Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten, keinen Unterschied jedoch bei medizinischen Behandlungen. Zusammenfassend bezeichnen die Autor:innen das Sicherheitsprofil der mRNA-Impfstoffe in der Schwangerschaft innerhalb des kurzen Untersuchungszeitraums als gut. Über etwaige langfristige Folgen macht dies Studie keine Aussagen (Sadarangani et al. 11.8.2022).

Im Vergleich von 1149 Schwangeren, die innerhalb des „teratogenen Fensters“ im Zeitraum 30 Tage vor der Empfängnis bis zur 14. Schwangerschaftswoche geimpft wurden, mit 2622 Schwangeren, die außerhalb dieses Zeitfensters oder nicht geimpft waren, zeigte sich – erhoben durch eine fetale Ultraschalluntersuchung im 2. Schwangerschaftsdrittel – keine Erhöhung der Rate von Fehlbildungen: die Rate betrug 4,2 % bei den im teratogenen Zeitfenster Geimpften und 4,4 % in der Gruppe der außerhalb des Zeitfensters geimpften und der Nicht-Geimpften (Ruderman et al. 5.4.2022).

In einer Studie aus der Provinz Ontario wurde Daten des Geburtenregisters vom 20.12.2020 bis 31.9.2021 mit dem Impfregister verlinkt. Von 97.590 Schwangeren hatten 23 % mindestens eine Impfdosis erhalten, überwiegend im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel. Im Vergleich zu Frauen, die erst nach der Schwangerschaft oder weder während noch nach der Schwangerschaft eine Impfung erhielten, zeigte sich keinerlei erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit der Geburt, wie z. B. Kaiserschnitt oder Blutungskomplikationen (Fell et al. 24.3.2022).

Eine retrospektive Kohortenstudie, in der die Daten des schwedischen und des norwegischen Geburtenregisters mit dem jeweiligen Impfregister verlinkt wurden, ergab für 157.521 Einlingsgeburten bei einer Impfrate während der Schwangerschaft von 23 % keinen Hinweis auf nachteilige Ergebnisse für geimpfte im Vergleich zu ungeimpften Schwangeren und ihren Kindern (Magnus et al. 24.3.2022).

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit mehr als 40.000 Schwangeren war die COVID-19-Impfung während der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht geimpften Schwangeren nicht mit Frühgeburt oder einem geringeren Geburtsgewicht verbunden. Dies gilt für die Schwangeren insgesamt und auch für jede Phase der Schwangerschaft und die Anzahl der erhaltenen Impfstoffdosen (Lipkind et al. 7.1.2022).

Die im April 2021 veröffentlichte vorläufige Auswertung der Daten von knapp 4000 schwangeren Frauen zeigte keine Auffälligkeiten für den Schwangerschaftsverlauf und für das Kind. Wegen der

Impfpriorisierung handelte es sich weit überwiegend um medizinisches Personal. Fast alle Frauen waren im 3. Schwangerschaftsdrittel geimpft worden (Shimabukuro et al. 21.4.2021).

Keine Erhöhung der Spontanaborte bei Schwangeren in einem Zeitraum bis 28 Tage nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff COVID-19-Impfung im Vergleich zu nicht geimpften Schwangeren ergab die Auswertung der Impfstoffsicherheits-Datenbank Vaccine Safety Datalink. Diese Datenbank wird von den CDC geführt und enthält Gesundheitsdaten von etwa 3 % der US-amerikanischen Bevölkerung (Website CDC https://tinyurl.com/fxny8amf). 20.139 Von 250.944 Schwangeren hatten im Beobachtungszeitraum vom 15.12.2020 bis zum 28.6.2021 eine COVID-19-Impfung mit einem mRNA-Impfstoff erhalten. Im Vergleich zu den nicht-geimpften Schwangeren war die Spontanabortrate in den Schwangerschaftswochen 6 bis 18 weder für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff noch für den Moderna-Impfstoff erhöht (Kharbanda et al. 8.9.2021).

Eine retrospektive Untersuchung von 3094 Schwangeren, von denen 927 mindestens eine mRNA-Impfung erhalten hatten, ergab keine Unterschiede in der Spontanabortrate für Geimpfte im Vergleich zu Ungeimpften (Citu et al. 18.3.2022).

Eine Auswertung der Daten von 2456 Frauen (380 vor Beginn der Schwangerschaft mit einem mRNA-Impfstoff geimpft, 1230 im 1. Schwangerschaftsdrittel, 846 im 2. Schwangerschaftsdrittel) zeigte keine Erhöhung des Fehlgeburtsrisikos (Zauche et al. 8.9.2021).

Daten der Monitoring-Systeme von CDC und FDA stützen die Einschätzung, dass der Nutzen der Impfung die Risiken der Infektion und Erkrankung für Mutter und Kind überwiegen (Website CDC https://tinyurl.com/ykz2f26t).

Eine israelische Kohortenstudie mit 16.697 Neugeborenen, deren Mütter im 1. und 2. Schwangerschaftsdrittel mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff geimpft wurden, und 9364 Neugeborenen von nicht-geimpften Müttern ergab keine Unterschiede bezüglich Frühgeburten, Hospitalisierung nach der Geburt, angeborenen Fehlbildungen und Sterblichkeit (Goldshtein et al. 10.2.2022).

Wirksamkeit der COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft

Die Wirksamkeit der Impfung bei Schwangeren untersuchte eine retrospektive Kohortenstudie mit Daten eines Schwangerschaftsregisters einer großen israelischen Versicherungsgesellschaft für den Zeitraum Dezember 2020 bis April 2021. Verglichen wurde die Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektion von je 7530 geimpften und nicht geimpften Schwangeren. In der Gruppe der Geimpften traten im Zeitraum 28 bis 70 Tage nach der Impfung 10 (0,33 %) und in der Gruppe der Nicht-Geimpften im selben Zeitraum 46 Infektionen (1,64 %) auf. Das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion war bei den geimpften Schwangeren somit deutlich niedriger als bei den Nicht-Geimpften (Goldshtein et al. 12.7.2021).

In einer Fall-Kontroll-Studie mit Kindern bis zum Alter von 6 Monaten zeigte sich, dass eine Zweifachimpfung der Mutter mit einem mRNA-Impfstoff vor der Schwangerschaft mit einer Senkung des Risikos SARS-CoV-2-infizierter Kinder für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 61 % einhergeht. Die Daten wurden vom 1.7.2021 bis zum 17.1.2022 erhoben, also überwiegend in der von

der Deltavariante dominierten Phase der Pandemie. Möglicherweise habe das Kind schützende Antikörper über die Plazenta oder durch die Muttermilch erhalten (Halasa et al. 15.2.2022).

In einer Laborstudie zeigte sich, dass Mütter, die während der Schwangerschaft mit einem mRNA-Impfstoff geimpft wurden, nach der Geburt höhere Antikörperspiegel gegen das Spikeprotein (Anti-S IgG) hatten als Mütter, die in der Schwangerschaft eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten. Die Antikörper werden über die Plazenta an das Ungeborene übertragen und sind 2 Monate nach Geburt bei 98 % (48 von 49) und 6 Monate nach Geburt bei 57 % (16 von 28) der Kinder nachweisbar. Bei Kindern von Müttern mit durchgemachter COVID-19-Infektion sind nach 6 Monaten bei 1 von 12 (8 %) anti-S IgG nachweisbar (Shook et al. 7.2.2022).

Eine amerikanische Fall-Kontroll-Studie (test-negative design, s. S. 328) mit Daten aus 306 Kliniken und 164 Notfallambulanzen ergab für die Deltawelle einen hohen initialen und in der Folge abnehmenden Schutz von 2 Impfdosen vor Infektion, der durch eine 3. Dosis wieder erhöht wurde. In der Omikronwelle ging die initial eher mäßige Schutzwirkung vor Infektion nach wenigen Monaten ganz verloren mit nur kurzzeitiger Verbesserung durch die 3. Impfdosis. Der Schutz vor schweren Verläufen war in den ersten 5 Monaten hoch, nahm dann aber deutlich ab (Schrag et al. 26.9.2022).

Impfempfehlungen für Schwangere

Die STIKO empfiehlt in ihrer Stellungnahme vom 7.2.2023 allen Frauen im gebärfähigen Alter und allen Schwangeren und Stillenden eine Grundimmunisierung und eine einmalige Auffrischimpfung. In der Schwangerschaft kann eine Impfung ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel erfolgen. Eine 2. Auffrischimpfung wird gesunden Schwangeren nicht empfohlen; liegt jedoch eine Erkrankung mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf vor, empfiehlt die STIKO eine 2. Auffrischimpfung. Für die Grundimmunisierung sollte der monovalente BioNTech/Pfizer-Impfstoff eingesetzt werden, für die Auffrischimpfung(en) einer der bivalenten COVID-19-Impfstoffe (Comirnaty Original/Omicron BA.4/5, Comirnaty Original/Omicron BA.1). Der mRNA-Impfstoff sei sicher, es bestehe kein erhöhtes Risiko für Aborte, intrauterinen Fruchttod, Frühgeburten und kongenitale Fehlbildungen. Durch eine vollständige Impfung seien die Schwangeren vor schweren Krankheitsverläufen und damit auch vor COVID-19-assoziierten Tot- und Frühgeburten geschützt, auch unter der Omikronvariante (STIKO 7.2.2023 https://tinyurl.com/3j8fbc5d). Mit dieser Stellungnahme bestätigt die STIKO ihre Empfehlungen vom Herbst 2021 (STIKO 17.9.2021). Bis dahin hatte die STIKO wegen unzureichender Daten keine generelle Impfempfehlung für Schwangere gegeben und lediglich keine Bedenken gegen die Impfung von Stillenden geäußert (STIKO 8.7.2021, S. 16 f.).

Die US-amerikanischen CDC hatten am 11.8.2021 eine noch weitergehende Impfempfehlung ausgesprochen, die alle Personen umfasste, die „schwanger sind, stillen, versuchen schwanger zu werden oder in der Zukunft schwanger werden könnten“ (CDC. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. Updated Aug. 11, 2021 https://tinyurl.com/3puuvkym).

6.9 Impfkampagne, Impfquoten und Bevölkerungsimmunität in Deutschland

Impfkampagne

Die COVID-19-Impfkampage ist neben den NPIs ein zentrales Element einer Gesamtstrategie zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie und zum Schutz der Bevölkerung vor den gesundheitlichen Folgen einer von COVID-19. Neben dem Impfen zählen weiter pharmakologische Maßnahmen zur Prävention und Behandlung von COVID-19 sowie das breite Spektrum der nicht-pharmakologischen Interventionen zu dieser Strategie.

Die COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO sind ein zentrales Element der Impfstrategie.

Als übergeordnete Ziele ihrer COVID-19-Impfempfehlungen bezeichnet die STIKO, schwere Verläufe, Hospitalisierungen und Tod sowie Langzeitfolgen durch COVID-19 in der Bevölkerung Deutschlands so weit wie möglich zu reduzieren.

Weiter heißt es:

- „Die COVID-19-Impfung soll insbesondere Menschen schützen, die infolge von Alter oder Vorerkrankungen ein hohes Risiko haben, an COVID-19 schwer zu erkranken oder zu versterben.
- Ziel der Impfung von Schwangeren und Stillenden ist die Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe und von Todesfällen in dieser Gruppe sowie die Verhinderung von mütterlichen und fetalen/neonatalen Schwangerschaftskomplikationen durch eine Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2).
- Durch die Impfung von Kindern und Jugendlichen sollen COVID-19-Erkrankungen und Hospitalisierungen sowie Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion (wie z. B. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome; PIMS) verhindert werden. Zusätzliches Ziel ist es, auch indirekte Folgen von SARS-CoV-2-Infektionen zu reduzieren, wie z. B. Isolations- und Quarantänephasen. Die STIKO spricht sich jedoch explizit dagegen aus, dass der Zugang von Kindern und Jugendlichen zur Teilhabe an Bildung, Kultur und anderen Aktivitäten des sozialen Lebens vom Vorliegen einer Impfung abhängig gemacht wird.
- Personen mit erhöhtem arbeitsbedingtem SARS-CoV-2-Expositionsrisiko (berufliche Indikation) sollen prioritär geschützt werden.
- Die COVID-19-Impfung dient auch dem Ziel, die Transmission von SARS-CoV-2 in der gesamten Bevölkerung zu reduzieren. Insbesondere in Umgebungen mit einem hohen Anteil vulnerabler Personen und/oder einem hohem Ausbruchspotenzial soll durch die Impfung die Virustransmission minimiert werden, um so einen zusätzlichen Schutz zu bewirken.
- Durch die Impfung eines möglichst großen Anteils der Bevölkerung soll die Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens gesichert werden. (STIKO 17.2.2022, S. 4).

Die erste STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung wurde am 17.12.2020 veröffentlicht und trat mit der Zulassung des ersten COVID-19-Impfstoffs in Kraft. Seitdem hat die STIKO 25 Aktualisierungen erarbeitet (Website STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung https://tinyurl.com/4uv2cxs4).

COVID-19-Impfungen werden in Deutschland seit dem 27.12.2020 durchgeführt (Abbildung 6–15).

Abbildung 6–15: Seit dem 27.12.2020 wird in Deutschland mit dem mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer gegen COVID-19 geimpft. Eigenes Foto

Die Impfkampagne gründete in Deutschland auf dem Prinzip, die Personengruppen mit den höchsten Gesundheits- und Expositionsrisiken vorrangig zu impfen. Die wichtigsten Gesundheitsrisiken waren in diesem Zusammenhang Alter und bestimmte Vorerkrankungen, das wichtigste Expositionsrisiko Patientenkontakt in einem Gesundheitsberuf. Die Impfungen wurden aufsuchend in Einrichtungen wie Altenheimen, in Impfzentren und in der Folge in Arztpraxen durchgeführt. Seit dem 11.12.2021 sind auch Apotheker:innen auf Grundlage des Gesetzes zur Stärkung der Impfprävention gegen COVID-19 (Bundestag 10.12.2021 https://tinyurl.com/2h6h9du2) bei Erfüllung bestimmter Voraussetzungen dazu berechtigt, COVID-19-Impfungen durchzuführen.

Abbildung 6–16: Der Autor im Impfeinsatz, Berlin Velodrom 17.5.2021. Eigenes Foto

Impfquoten

Abbildung 6–17 zeigt, dass die Impfquoten für die 2 Impfdosen der Grundimmunisierung in der Altersgruppe ab 65 Jahren schnell auf über 80 % anstieg und auch die 1. Auffrischimpfung in ähnlichem Ausmaß in Anspruch genommen wurde. Auf einem etwas niedrigeren Niveau bewegen sich Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung bei den 18- bis 59-Jährigen. Seit Anfang 2022 stagnieren die Impfquoten bis auf die 2. Auffrischimpfung, die nur für eine eingeschränkte Zielgruppe empfohlen wird. Anfang April 2023 waren 85,5 % der Erwachsenen ab 18 Jahren in Deutschland grundimmunisiert, knapp drei Viertel hatten eine erste und ein knappes Fünftel eine 2. Auffrischimpfung erhalten. Knapp 7 Mio. Personen zwischen 18 und 59 Jahren und 2,2 Mio. Personen ab 60 Jahre waren ungeimpft.

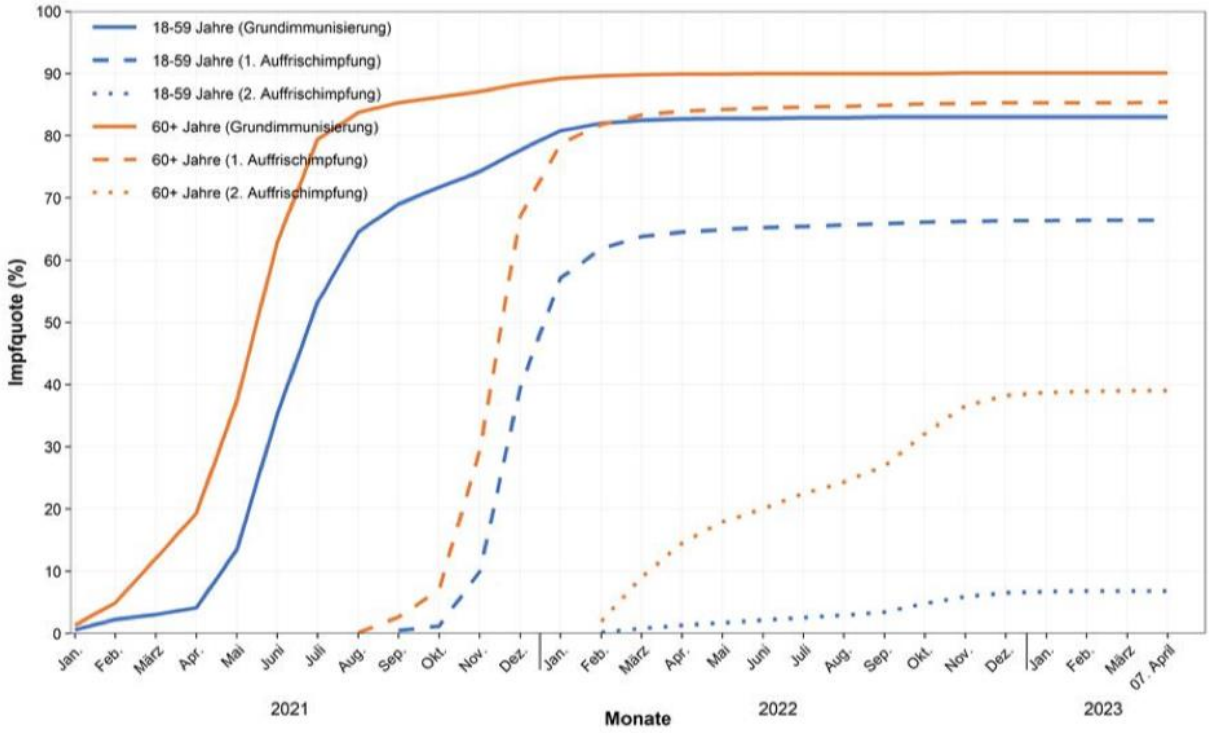


Abbildung 6–17: Impfquoten Erwachsener im zeitlichen Verlauf: Altersgruppe 18-59 Jahre und 60+ Jahre unterteilt nach Grundimmunisierung, 1. und 2. Auffrischimpfung (Impfungen bis 7.4.2023, Datenstand 2.5.2023).
Quelle: Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 4.5.2023, S. 6 https://tinyurl.com/2p95455p .

Von Dezember 2020 bis Ende 2021 waren in Deutschland 114.271.009 Impfdosen verabreicht worden, im Jahr 2022 37.619.136 (Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 2.3.2023, S. 7), bis 7.4.2023 insgesamt 192.222.012 Impfdosen (Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 4.5.2023, S. 2).

Die Erstimpfungen und Grundimmunisierungen der Altersgruppen 12- bis 17 Jahre und 5 bis 11 Jahre zeigt Abbildung 6–18. Auch hier gibt es seit einiger Zeit keine wesentlichen Anstiege mehr.

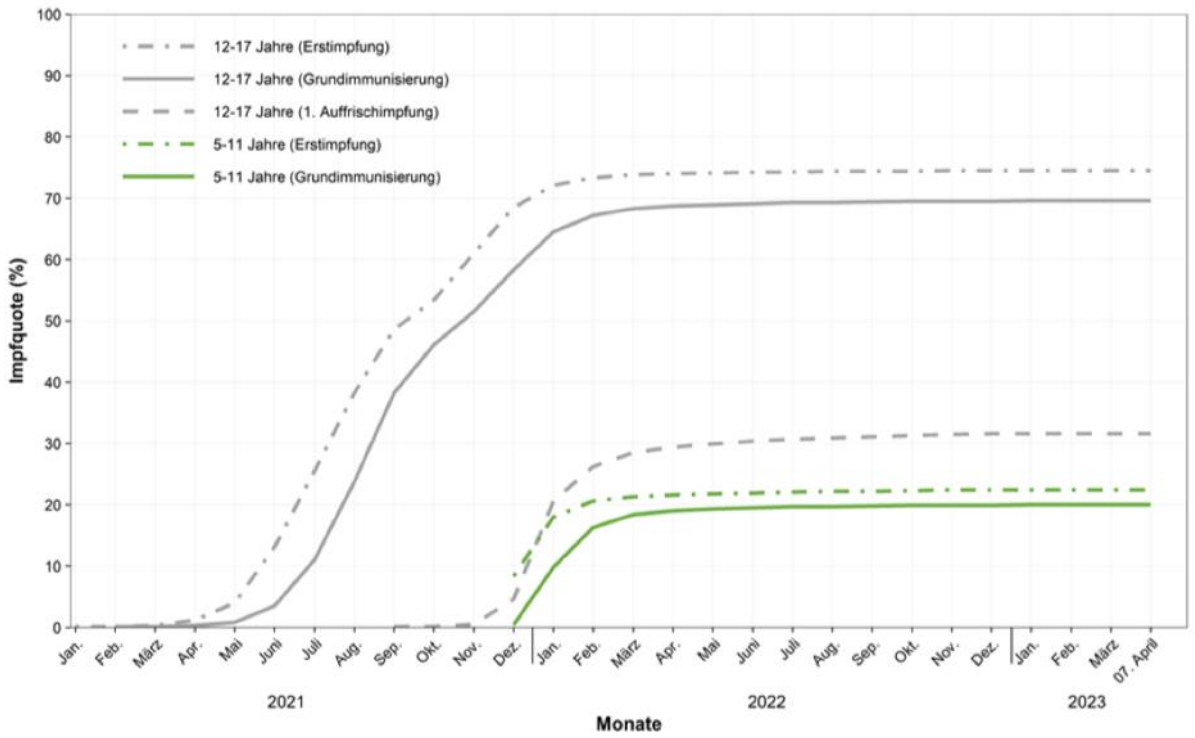


Abbildung 6–18: Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Verlauf: Altersgruppe 5-11 Jahre und 12-17 Jahre unterteilt nach Erstimpfung, abgeschlossener Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung (Impfungen bis 7.4.2023, Datenstand 2.5.2023).
Quelle: Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI, 4.5.2023, S. 8 https://tinyurl.com/2p95455p

Impflücke ist nicht gleichbedeutend mit Immunitätslücke, da auch die natürliche Infektion zur Immunität beiträgt.

Bevölkerungsimmunität in Deutschland

Mehr als 3 Jahre nach Beginn der Pandemie, mehr als 2 Jahren nach Beginn der Impfkampagne und bei auch jetzt noch laufendem Infektionsgeschehen besteht in Deutschland eine breite Bevölkerungsimmunität. Dadurch besteht auf Bevölkerungsebene unter den gegenwärtigen Bedingungen ein nach bisherigen Kenntnissen mindestens 12 Monate anhaltender und hoher Schutz vor schweren Krankheitsverläufen, auf individueller Ebene insbesondere bei Personen mit hybrider Immunität.

Als Bevölkerungsimmunität wird der Immunschutz einer Bevölkerung gegenüber einem Erreger durch natürliche Infektion und Impfung bezeichnet. Erfasst wird die Bevölkerungsimmunität durch Untersuchung einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 („Seroprävalenzstudie“).

Die Durchführung einer großen, zentral organisierten Längsschnittstudie zur Erfassung und zum Monitoring der Bevölkerungsimmunität, wie z. B. die REACT-Studie in England (S. 260), wurde in Deutschland versäumt. Stattdessen wurden unabhängig voneinander zahlreiche kleinere Einzelstudien durchgeführt. Die IMMUNEBRIDGE-Studie führt die Daten von 9 dieser Studien mit

33.6378 Teilnehmer:innen für den Zeitraum von Juni bis November 2022 zusammen. Die Daten besagen, dass im November 2022 nur wenige Prozent der Bevölkerung keinen Immunschutz durch natürliche Infektion oder Impfung hatten. Der größte Teil der Bevölkerung war durch Impfung und/oder SARS-CoV-2-Infektion moderat oder hoch vor schweren Verläufen geschützt (Lange et al. 16.2.2023, Abbildung 6–19).

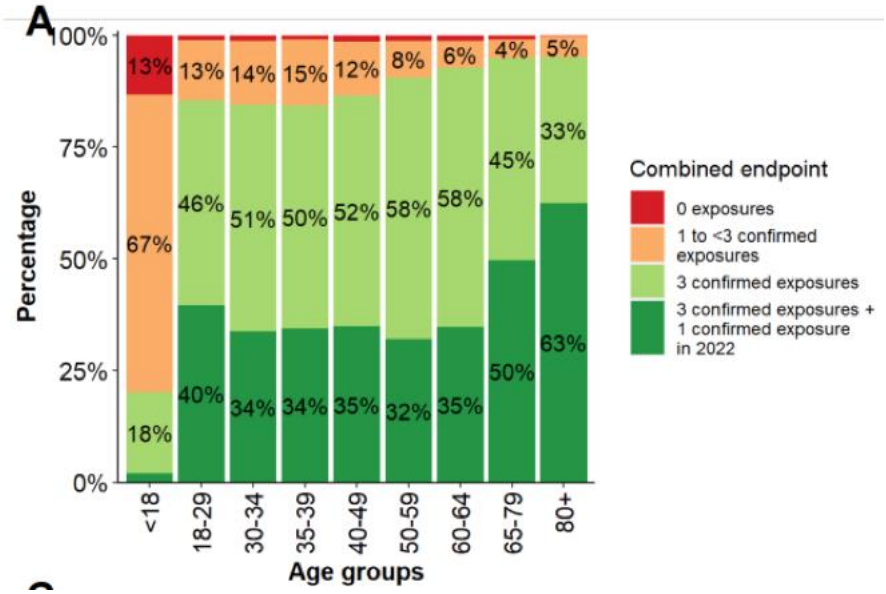


Abbildung 6–19: Anteil der Expositionen durch Infektion oder Impfung mit entsprechender humoraler Immunantwort, stratifiziert nach Alter. Stand November 2022. Quelle: Lange et al. 16.2.2023

Erfragt und gemessen wurden die Expositionen durch Infektion und Impfung. Die Untersucher:innen gehen davon aus, dass 4 Expositionen einen hohen Schutz vor schwerem Krankheitsverlauf und einen niedrigen Schutz vor Infektion bewirken, 3 Expositionen einen moderaten Schutz vor schwerem Krankheitsverlauf und einen sehr niedrigen Schutz vor Infektion, 1 und 2 Expositionen einen niedrigen Schutz vor schwerem Krankheitsverlauf und einen sehr niedrigen Schutz vor Infektion und keine Exposition naturgemäß keinen Schutz. Immunitätslücken sehen die Autor:innen bei Risikopersonen mit Vorerkrankungen, bei denen etwa die Hälfte weniger als 4 Expositionen und 6 bis 9 % weniger als 3 Expositionen aufwiesen. Auch regional sind Immunitätslücken zu verzeichnen, so liegt der Anteil der Personen mit weniger als 3 Expositionen in Dresden bei 28 % und in Schleswig-Holstein bei 4 % (Lange et al. Preprint 16.2.2023).

Herdenimmunität hat sich trotz dieses hohen Anteils der Bevölkerung mit Antikörpern als nicht erreichbar erwiesen (S. 268).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam die GUIDE-Studie, an der 15.932 Personen zwischen Juni und September 2022 teilnahmen. Bei 95,7 % wurden Antikörper gegen das S-Antigen als Hinweis auf eine Impfung oder eine vorherige Infektion nachgewiesen und bei 44,4 % Antikörper gegen das N-Antigen als Hinweis auf eine vorherige Infektion (Schulze-Wundling et al. 6.4.2023).

Der Anteil der „Immunnaiven“, also derjenigen Personen, die weder geimpft sind noch eine natürliche Infektion durchgemacht haben, wird in einer Studie Ende Mai 2022 auf 5,6 % der Bevölkerung

geschätzt, für die Risikoguppen auf 3,8 %. Die Schätzungen beruhen auf den wöchentlichen Inzidenzen von SARS-CoV-2-Infektionen und den Impfquoten (Maier et al. 15.2.2023).
Unter Schulkindern von 5 bis 10 Jahren wiesen Juni 2022 84,4 % Antikörper gegen das SARS-CoV-2 auf, unter Vorschulkindern (1 bis 4 Jahre) 66,6 %. Im November 2021 lagen die Werte noch bei 16,2 % für Schulkinder und 13,0 % für Vorschulkinder. In der von Omikron dominierten Phase zwischen Ende 2021 und Mitte 2022 hat also die Mehrzahl der Kinder dieser Altersgruppen eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht (Ott et al. 2022).

6.10 Impfung bei Geflüchteten aus Krisen- und Kriegsgebieten

Infolge von Krieg und Krisen treffen derzeit in Deutschland viele Menschen aus Ländern ein, in denen Impfungen mit in der EU nicht zugelassenen COVID-19-Impfstoffe durchgeführt werden. Grundsätzlich sollen Geflüchtete und Asylsuchende entsprechend den STIKO-Empfehlungen geimpft werden. Spezifische Impfempfehlungen für Migrant:innen und Schutzsuchende nach Ankunft in Deutschland sollen bei unklarem Impfstatus eine frühzeitige Vervollständigung des Impfschutzes ermöglichen (STIKO 27.1.2022, S. 38 ff.). Zudem hatte das RKI bereits 2015 in Abstimmung mit der STIKO und den Bundesländern ein Konzept entwickelt, wie in der besonderen Situation der ersten medizinischen Versorgung Impfungen möglichst effektiv umgesetzt werden können (RKI 15.10.2015).

Für Personen, die einen in der EU nicht zugelassenen Impfstoff erhalten haben – inaktivierter Ganzvirusimpfstoff CoronaVac von Sinovac (s. S. 218), Covilo von Sinopharm oder Covaxin von Bharat Biotech International Ltd oder Vektorimpfstoff Sputnik V von Gamelaya –, empfiehlt die STIKO:

- Nach Grundimmunisierung und Auffrischimpfung mit einem der genannten Impfstoffe sollte eine einmalige Impfung mit einem mRNA-Impfstoff im Mindestabstand von 3 Monaten zur letzten Impfung erfolgen.
- Nach einmaliger Impfung mit einem der genannten Impfstoffe sollte eine neue Impfserie mit Grundimmunisierung und Auffrischimpfung entsprechend der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO erfolgen.

Personen, die einen anderen, als die genannten Impfstoffe erhalten haben, sollen eine Grundimmunisierung und Auffrischimpfung entsprechend der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO erhalten (RKI 31.3.2022).

Impfquoten verschiedener Ausländergruppen in Deutschland

In einer Interview-Studie im Rahmen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA-Studie, Website RKI https://tinyurl.com/mhpwa2b6) wurden auch insgesamt 5495 in Deutschland lebende Personen mit kroatischer, italienischer, polnischer, syrischer und türkischer Staatsbürgerschaft einbezogen. Die Befragung fand zwischen November 2021 und Mai 2022 statt. 90 % der Befragten gaben an, mindestens eine COVID-19-Impfung erhalten zu haben. Höheres Alter und höhere Bildung gingen mit höherem Anteil Geimpfter einher, ebenso Kontakt zum Gesundheitssystem in den letzten

12 Monaten (Besuch des Hausarztes oder eines Spezialisten), längerer Aufenthalt in Deutschland und ein Gefühl der Verbundenheit zur deutschen Gesellschaft (Bug et al. 21.3.2023).

6.11 Interessenkonflikte bei der Entwicklung und Vermarktung von Impfstoffen

Das Hauptziel von Unternehmen sei es, wirtschaftliche Erträge für seine Eigentümer zu erzielen, heißt es in einem Statement des Business Roundtable, einem Zusammenschluss der CEOs weltweit führender Wirtschaftsunternehmen, u. a. der Pharmafirmen Bayer USA, Bristol-Myers Squibb und Pfizer (Business Roundtable 1997). Die Ziele Profit und Gesundheit stehen für Pharmafirmen in einem Spannungsverhältnis, wenn Entscheidungen für gesundheitliche Ziele auf Kosten des Profits gehen.

Dieser Interessenkonflikt besteht natürlich auch bei der Erforschung und Vermarktung von COVID-19-Impfstoffen. Impfstoffstudien, die von einer Pharmafirma finanziert, entworfen, durchgeführt, ausgewertet, interpretiert und für Veröffentlichungen geschrieben werden, erfordern wegen der offensichtlichen Interessenkonflikte besondere Aufmerksamkeit in Hinsicht auf ihre wissenschaftliche Integrität.

Alle großen Pharmafirmen haben sich im Konflikt zwischen Profit und Gesundheit in zahlreichen Fällen für den Profit und gegen die Gesundheit entschieden (Gøtzsche 2013). Jede Studie lässt sich in jeder Phase mit einer Reihe von Tricks und Techniken manipulieren, um die Ergebnisse in die erwünschte Richtung zu lenken (Klemperer 2010). Alle großen Pharmafirmen haben eine beachtliche Liste krimineller Vergehen aufzuweisen, wie bereits die Eingabe des Firmennamens zusammen mit dem Begriff „fraud“ in eine Google-Suche zeigt. In den Jahren 2003 bis 2016 hat Pfizer in den USA für 18 illegale Aktivitäten u. a. im Bereich Marketing, Preisgestaltung, Bestechung und Umweltvergehen Strafzahlungen in Höhe von 2,9 Mrd. leisten müssen und nimmt nach GlaxoSmithKline (27 illegale Aktivitäten) in der Liste der großen Pharmafirmen den zweiten Platz ein (Arnold et al. 2020). Im Interessenkonflikt zwischen Gewinnerwartung und ethischer Integrität hat sich Pfizer in der Vergangenheit somit in zumindest 18 nachgewiesenen Fällen für die Gewinnerwartung und gegen die Ethik entschieden.

Allerdings findet die COVID-19-Impfstoff-Entwicklung unter den Augen der Weltöffentlichkeit und somit unter besonderen Voraussetzungen statt. Einige Hersteller veröffentlichten die ausführlichen Studienprotokolle ihrer noch laufenden Studien. Dadurch ermöglichen sie eine detaillierte externe Untersuchung des Forschungsdesigns bereits während der Durchführung und die Aufdeckung möglicher Quellen von Verzerrungen (bias) und sie verhindern das selektive Berichten von Ergebnissen. Studienprotokolle werden allgemein von der pharmazeutischen Industrie – auch weiterhin – als Geschäftsgeheimnis betrachtet. Für Phase-3-Impfstoffstudien haben folgende Firmen eine Ausnahme gemacht: Moderna, BioNTech/Pfizer, CureVac, AstraZeneca, Janssen (Johnson & Johnson) und Novavax. Chinesische, russische und indische Forschungsinstitute bzw. Impfstoffentwickler haben bislang ihre Studienprotokolle nicht veröffentlicht (Transparency International Global Health 25.5.2021, S. 37 ff.).

Bemerkenswert ist, dass AstraZeneca sich vertraglich dazu verpflichtet musste, seinen Impfstoff zum Selbstkostenpreis abzugeben (s. S. 209). Von anderen Herstellern ist eine derartige Selbstverpflichtung nicht bekannt.

Nach Schätzung des IQVIA-Instituts wird der Umsatz von COVID-19-Impfstoffen im Rahmen der weltweiten Grundimmunisierung und Auffrischimpfungen bis 2025 insgesamt 157 Mrd. Dollar betragen (2021 54 Mrd. Dollar, 2022 50 Mrd. Dollar, 2023 22 Mrd. Dollar, 2024 19 Mrd. Dollar, 2025 12 Mrd. Dollar); der weltweite Umsatz von Arzneimitteln wird nach Vorhersage des Instituts von 1,3 Billionen Dollar im Jahr 2021 auf 1,6 Billionen Dollar im Jahr 2025 steigen (IQVIA, April 2021, S. 11). Der Anteil des Umsatzes von COVID-19-Impfstoffen am weltweiten Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie ist also nicht hoch und tendenziell abnehmend. Umsatzanstiege werden vielmehr für neue Wirkstoffe für spezielle Bereiche erwartet, die in entwickelten Ländern vermarktet werden, wie Onkologie und seltene Erkrankungen (IQVIA, April 2021, S. 33). Ungeachtet der ökonomisch nachrangigen Bedeutung von Impfstoffen für den weltweiten Gesamtumsatz von Arzneimitteln können Impfstoffe für die herstellenden Firmen sehr einträglich sein. So erwartet die Firma Pfizer für 2021 einen Umsatz von 33,5 Mrd. Dollar für die 2,1 Milliarden Dosen, die gemäß den Mitte Juli 2021 unterzeichneten Verträgen voraussichtlich im Jahr 2021 ausgeliefert werden (Quartalsbericht Pfizer 28.7.2021, S. 4 https://tinyurl.com/rbujtyvu).

Anteil der Impfstoffe am Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie

Gemessen am weltweiten Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie erscheint die ökonomische Bedeutung von Impfstoffen nicht sehr hoch. Nach Schätzungen des IQVIA-Instituts beträgt der Umsatz von Impfstoffen 2021 weltweit 54 Mrd. Dollar bei einem Gesamtumsatz (ohne Impfstoffe) von 1.331 Mrd Dollar (ca. 4 %). Von 2021 bis 2025 rechnet das Institut mit einem Umsatz von insgesamt 157 Mrd. Dollar. Mit dem Abklingen der ersten Impfwelle werden die Umsätze für Impfstoffe im Jahr 2025 auf 12 Mrd. Dollar bei einem Gesamtumsatz von 1.596 Mrd. Dollar (ca. 0,8 %) sinken.

Vertiefung

– Schrappe et al. (10.1.2021). Thesenpapier 7.0. Sorgfältige Integration der Impfung in eine umfassende Präventionsstrategie. Impfkampagne resilient gestalten und wissenschaftlich begleiten. Aufklärung und Selbstbestimmung beachten http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

6.12 Impfbereitschaft und Impfpflicht

Die Impfbereitschaft ist für den Verlauf der Pandemie von Bedeutung, weil Ungeimpfte weit überproportional am COVID-19-Infektionsgeschehen beteiligt sind. Modellrechnungen zufolge, die vor der Omikronphase erstellt wurden, ist bei 8 bis 9 von 10 Ansteckungen mindestens eine Person ohne Impfschutz als Ansteckender, Angesteckter oder beides beteiligt; Geimpfte sind nur bei 5 bis 6 von 10 Ansteckungen beteiligt (Maier et al. 8.12.2021).

Der Anteil der Geimpften lag in Deutschland Ende September 2022 bei 86,4 %, der Ungeimpften entsprechend bei 12,6 % (Abbildung 6–20).

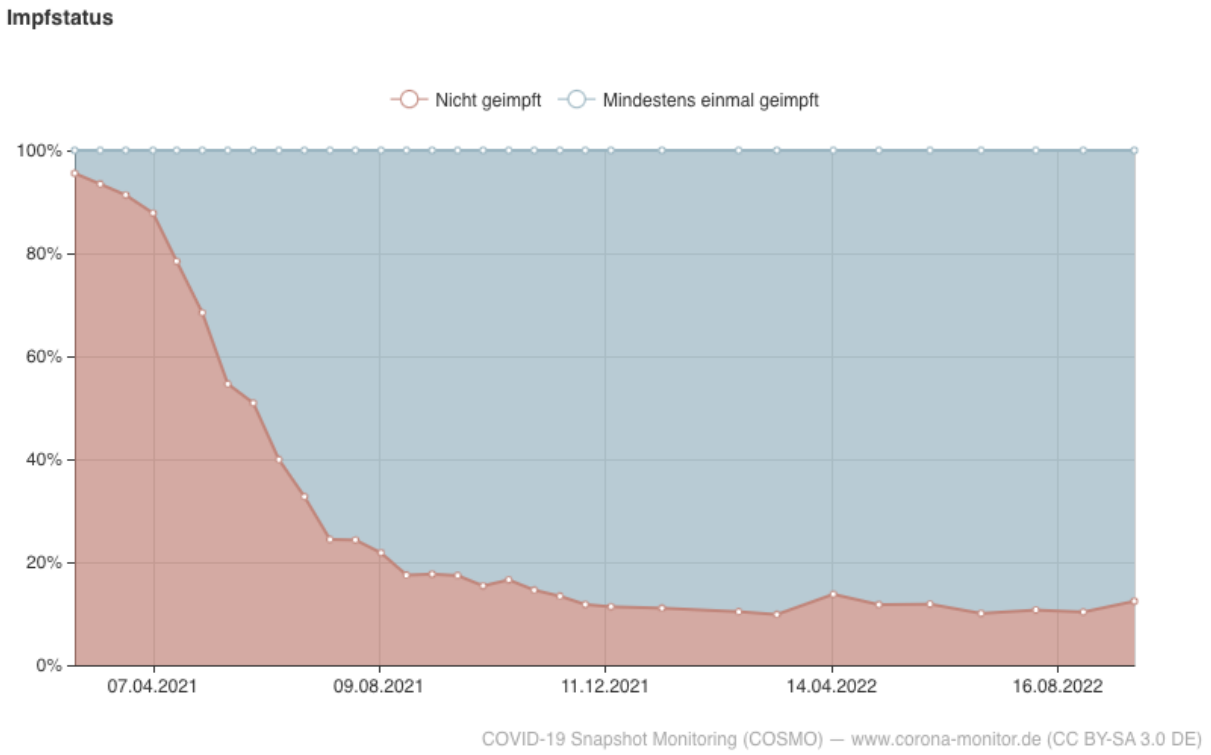


Abbildung 6–20: Anteil der Geimpften bzw. Ungeimpften in Deutschland.
Quelle: COSMO-Studie, Datenstand 30.9.2022 https://tinyurl.com/2cj7busu

Im European Covid Survey (ECOS) zeigen die Ergebnisse für Deutschland im Mai 2022 eine Impfbereitschaft bei 83 % der Befragten, eine Ablehnung bei 13 % und eine unentschiedene Haltung bei 4 %.

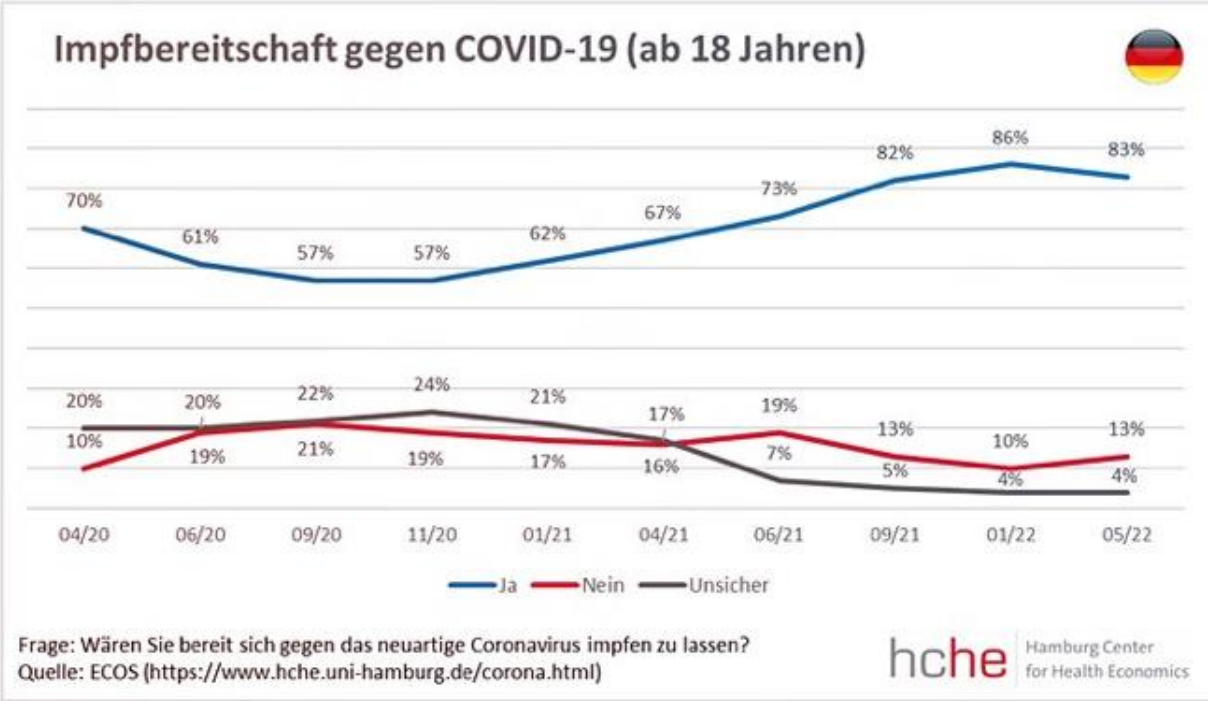


Abbildung 6–21: Antworten auf die Frage: „Wären Sie bereits sich gegen das neuartige Coronavirus impfen zu lassen?“ Quelle: Hamburg Center for Health Economics https://tinyurl.com/3themzz5

Nicht-Geimpfte

Die Motivation sich impfen bzw. nicht impfen zu lassen, wird in der COSMO-Studie mithilfe der 5C-Skala erfasst, die folgende Aspekte abbildet (Betsch et al. 2019):

- Confidence / Vertrauen – Ausmaß an Vertrauen in die Effektivität und Sicherheit von Impfungen, das Gesundheitssystem und die Motive der Entscheidungsträger: “Ich habe vollstes Vertrauen, dass die Impfungen gegen COVID-19 sicher sein werden.“
- Complacency / Risikowahrnehmung – Wahrnehmung von Krankheitsrisiken und ob Impfungen als notwendig angesehen werden: „Impfungen gegen COVID-19 werden überflüssig sein, da COVID- 19 keine große Bedrohung darstellt.“
- Constraints / Erleben von Barrieren – Ausmaß wahrgenommener struktureller Hürden wie Stress, Zeitnot oder Aufwand (Alltagsstress wird mich davon abhalten, mich gegen COVID-19 impfen zu lassen.).
- Calculation / Abwägung von Vor- und Nachteilen – Ausmaß aktiver Informationssuche und bewusster Evaluation von Nutzen und Risiken von Impfungen: „Wenn ich darüber nachdenken werde, mich gegen COVID-19 impfen zu lassen, werde ich sorgfältig Nutzen und Risiken abwägen, um die bestmögliche Entscheidung zu treffen.“
- Ausmaß prosozialer Motivation, durch die eigene Impfung zur Reduzierung der Krankheitsübertragung beizutragen und damit andere indirekt zu schützen, z. B. kleine Kinder oder Kranke: „Wenn alle gegen COVID-19 geimpft sind, brauche ich mich nicht auch noch impfen lassen.“ – umgekehrt codiert (Collective Responsibility / Verantwortungsgefühl für die Gemeinschaft).

Die Ergebnisse der Befragungen im Rahmen der COSMO-Studie bis Ende September 2022 zeigt Abbildung 6–22.

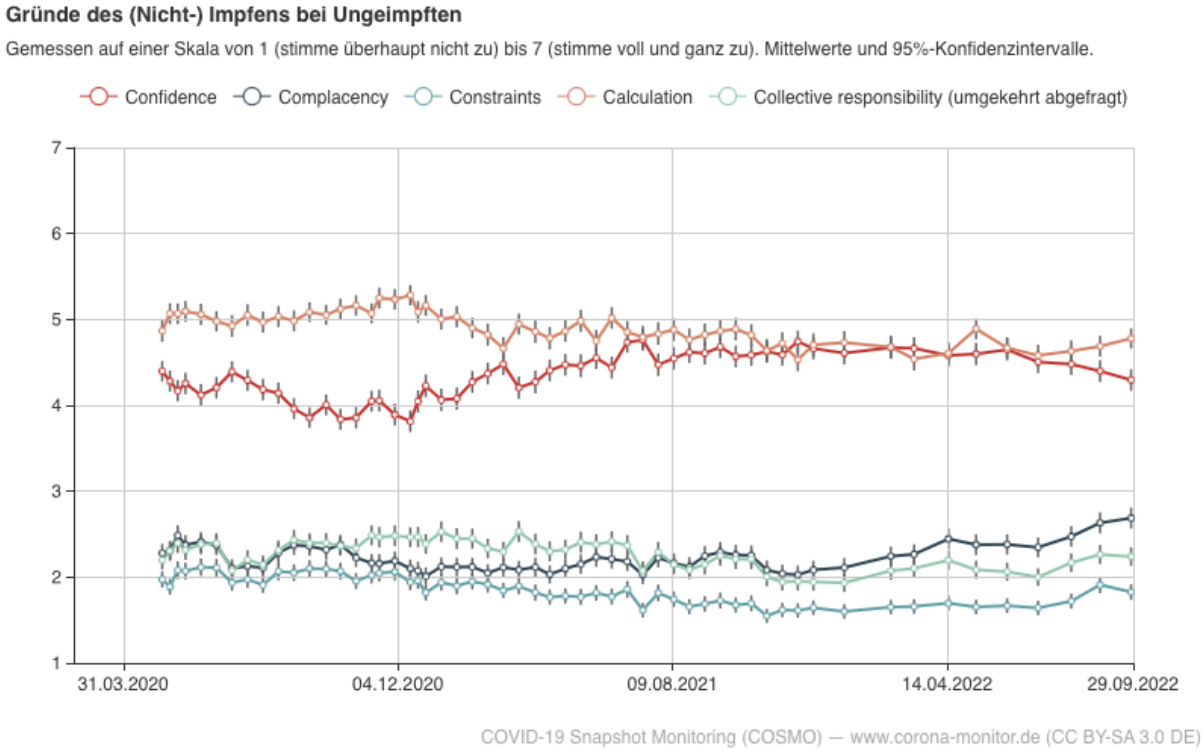


Abbildung 6–22: Gründe des Nicht-Impfens bei Ungeimpften, gemessen auf einer Skala von 1 (stimme überhaupt nicht zu) bis 7 (stimme voll und ganz zu).
Quelle: COSMO-Studie. Stand 29.9.2022 https://tinyurl.com/3k3jycbw

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt das forsa-Institut in einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung von nicht geimpften Personen im Alter ab 14 Jahren vom 29.9. bis 10.10.2021. Gefragt wurde nach Einstellungen, Vorbehalten und Denkweisen im Hinblick auf COVID-19-Impfungen (forsa 18.10.2021).

Die Impfbereitschaft ist in dieser Gruppe gering. Nur 2 % wollen sich in den nächsten Wochen „auf jeden Fall“ impfen lassen, 3 % haben dies „eher vor“, 7 % sind unentschlossen, 23 % habe es „eher nicht vor“ und 65 % wollen sich auf keinen Fall in naher Zukunft impfen lassen.

Spontan nennen die Nicht-Geimpften eine Reihe von Gründen für die Nichtinanspruchnahme der COVID-19-Impfung, die sich im Wesentlichen auf Misstrauen gegenüber den Impfstoffen und den offiziellen Impfstoffinformationen sowie Vertrauen auf die eigene Gesundheit und das eigene Immunsystem beziehen (Tabelle 6–3).

Tabelle 6–3: Spontan genannte Bedenken Nicht-Geimpfter

Impfstoffe sind nicht ausreichend erprobt
Angst vor Nebenwirkungen
Wunsch, nach eigenem Ermessen zu handeln, Widerstand gegen Erpressung/ Impfzwang

Zweifel an der Sicherheit/Ungefährlichkeit der verfügbaren Impfstoffe
Mangelndes Vertrauen in die Richtigkeit / Ausgewogenheit der offiziellen Informationen über COVID-19/ die Corona-Schutzimpfung
Angst vor Impfschäden und Langzeitfolgen
Zweifel an der Wirksamkeit der Impfung/der verfügbaren Impfstoffe
Nutzen-Risiko-Abwägung fällt zuungunsten der Impfung aus
Risiko, selbst schwer an COVID-19 zu erkranken, ist gering
Lehne die bisher verfügbaren Impfstoffe ab, warte auf alternative Impfstoffe
Gefährlichkeit des Coronavirus wird überschätzt
Verlass auf das eigene Immunsystem
Todesfälle infolge der Impfung

Forsa unterteilt die Nicht-Geimpften in 4 Gruppen:

- „Existenzleugner“ streiten die Existenz des Coronavirus abstreiten bzw. stellen sie in Frage. Die
- „Diktatur-Vermuter“ befürchten eine „Corona-Diktatur“ bzw. vermuten hinter den hinter den Corona-Beschränkungen ein alternatives Motiv vermuten.
- „Skeptiker“ stehen den staatlichen Maßnahmen und der Medienberichterstattung sehr kritisch gegenüber, bezweifeln jedoch weder die Existenz des Coronavirus noch glauben sie an eine „Corona-Diktatur“.
- „Ohne Nähe zu Querdenkern“ fasst Personen zusammen, die die typischen Ansichten der „Querdenker“-Bewegung nicht teilen. Sie streiten die Existenz des Coronavirus nicht ab und lehnen die Aussage ab, Corona sei häufig ein Vorwand, um mehr staatliche Kontrolle zu erhalten. Allen übrigen genannten Statements stimmen sie höchstens teilweise zu.

Der Anteil derjenigen, die sich auf keinen Fall impfen lassen wollen, beträgt bei den Existenzleugnern 84 %, bei den Diktaturvermutern 74 %, bei den Skeptikern 63 % und in der Gruppe ohne Querdenker-Nähe 19 %.

Eine nicht-repräsentative Online-Befragung von 1377 Personen zwischen Oktober und Dezember 2021 ergab den bekannten Zusammenhang, dass Geimpfte Schutzmaßnahmen eher für sinnvoll erachten und Ungeimpfte sie eher ablehnen. Ungeimpfte nennen als Gründe gegen die Impfung unsichere Impfstoffe, z. B. fehlende Langzeitstudien (65 %), fehlende Notwendigkeit, z. B. Vertrauen auf das eigene Immunsystem (38 %), Falschinformationen, wie Überschätzung der Nebenwirkungen (28 %), Verschwörungstheorien (21 %) und fehlende Wirkung des Impfstoffs (11 %) (Wielga und Enste 10.3.2022).

In der COSMO-Panel-Studie gaben im Februar 2022 81,9 % der Ungeimpften an, sich auf keinen Fall impfen zu lassen (Abbildung 6–23).

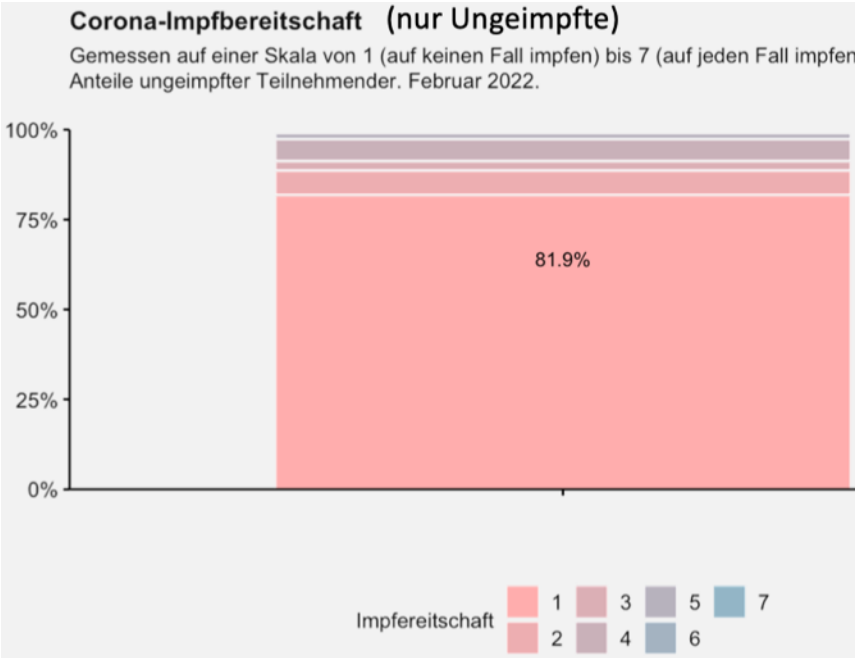


Abbildung 6–23: COVID-19-Impfbereitschaft der Ungeimpften im Februar 2022 auf einer Skala von 1 (auf keinen Fall impfen) bis 7 (auf jeden Fall impfen).
Quelle: COSMO-Panel. 2. Erhebung Februar 2022. https://tinyurl.com/49n6t2be

Für die Nicht-Geimpften scheint das Nicht-Impfen eine soziale Norm darzustellen. Nur 26 % von ihnen geben an, dass die Mehrheit der Menschen, die ihnen wichtig sind, geimpft ist; nur 15 % geben an, dass die Mehrheit der Menschen, die ihnen wichtig sind, finden, dass man sich impfen lassen sollte (COSMO-Panel. 2. Erhebung Februar 2022. https://tinyurl.com/49n6t2be).

Impfpflicht

Am 10.12.2021 beschlossen Bundestag und Bundesrat mit dem „Gesetz zur Stärkung der Impfprävention gegen Covid-19“ eine einrichtungsbezogene Impfpflicht, der zufolge alle Beschäftigten in Einrichtungen wie Krankenhäusern, Pflegeheimen, Arztpraxen, Rettungsdiensten, Werkstätten für Behinderte, betreutes Wohnen und Tagesförderstätten ihren Arbeitgebern bis zum 15.3.2022 einen Nachweis über eine abgeschlossene Impfung, einen Genesenennachweis oder ein ärztliches Attest, dass sie nicht geimpft werden können, vorlegen müssen (bundesrat.de 10.12.2021 https://tinyurl.com/bdfbbm9h).
Einer Impfpflicht für bestimmte Berufsgruppen stimmt die Mehrheit der Bevölkerung zu, etwa ein Fünftel stimmt ihr nicht zu. Das Bundesverfassungsgericht wies mit Beschluss vom 27. April 2022 (1 BvR 2649/21) eine Beschwerde gegen die Pflicht zum Impfnachweis in Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen zurück. Die Impfpflicht stelle zwar einen erheblichen Eingriff in die körperliche Unversehrtheit dar, sei aber zum Schutz vulnerabler Gruppen vor Infektion mit SARS-CoV-2 mit erhöhtem Risiko für schweren und tödlichen Verlauf gerechtfertigt (Pressemitteilung 19.5.2022 https://tinyurl.com/yac9ry5z).

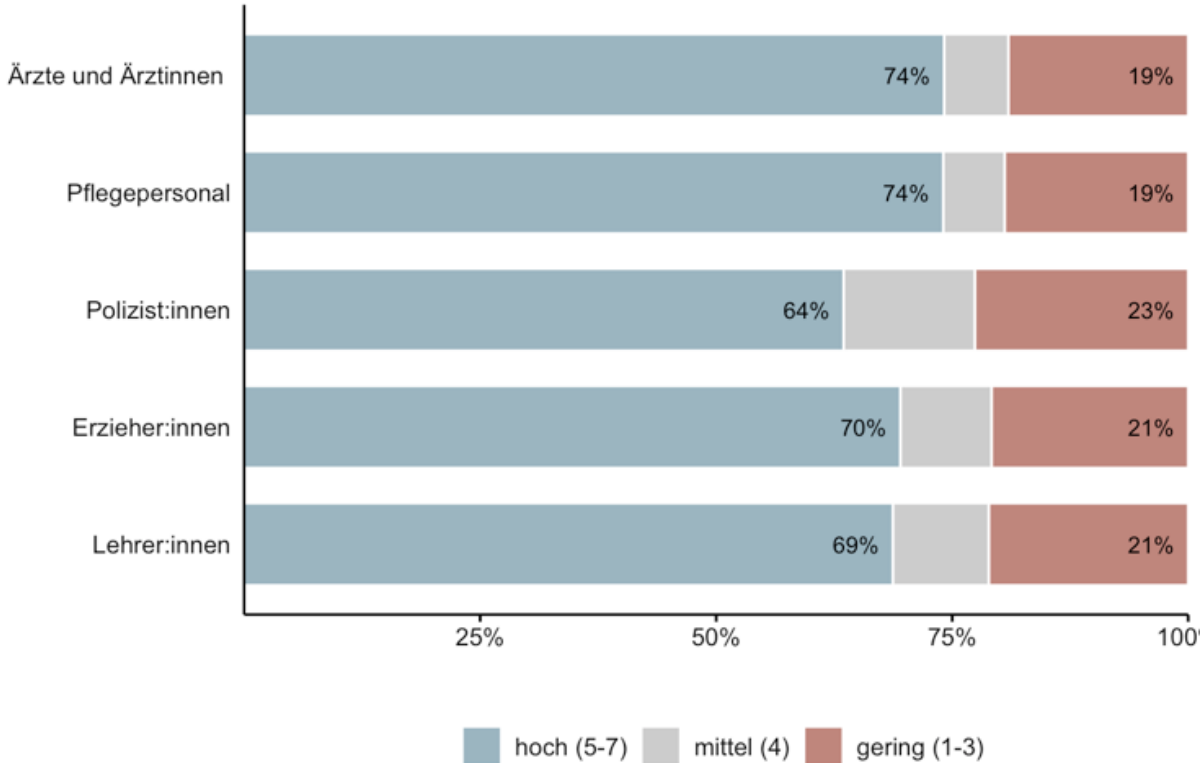


Abbildung 6–24: Befürwortung einer Impfpflicht für verschiedene Berufsgruppen. Die Teilnehmer wurden gefragt, inwiefern sie einer Impfpflicht für verschiedene Berufsgruppe zustimmen auf einer Skala von 1 (keine Zustimmung) bis 7 (starke Zustimmung). Befragung am 19.10.2021 Quelle: COSMO-Studie, COSMO-Explorer Stand 15.1.2022 https://tinyurl.com/2p8v88bn

Am 7.4.2022 wurden verschiedene Initiativen zu einer allgemeinen COVID-19-Impfpflicht im Deutschen Bundestag kontrovers diskutiert.

- Die Gruppe Baehrens/Janescek brachte für die Impfpflicht vor, es gelte – im Hinblick auf möglicherweise neuen Varianten – die Impflücke zu schließen und die Grundimmunität der Bevölkerung zu erhöhen, um Schutzvorkehrungen und Freiheitseinschränkungen zu vermeiden.
- Die Fraktion CDU/CSU schlug eine Intensivierung der Impfkampagne, die Schaffung eines Impfregisters sowie einen Impfmechanismus vor, der durch vordefinierte Kriterien des Infektionsgeschehens ausgelöst wird.
- Die Gruppe Kubicki u.a. sprach sich für Maßnahmen zur Steigerung der Inanspruchnahme von Impfungen unterhalb des Grundrechtseingriffs einer Impfpflicht aus.
- Die AfD-Fraktion forderte in ihrem Antrag die Bundesregierung auf, von Plänen zur Einführung einer gesetzlichen Impfpflicht gegen das Virus SARS-CoV-2 Abstand zu nehmen und die geltende die Impfpflicht für Gesundheits- und Pflegepersonal aufzuheben.

Bei der Abstimmung erhielt keine der Vorlagen die Mehrheit der Stimmen, so das es bis auf Weiteres keine allgemeine Impfpflicht geben wird (bundestag.de https://tinyurl.com/56xxkz3f).

In der Bevölkerung spricht sich die Mehrheit für eine allgemeine Impfpflicht aus, eine relevante Minderheit dagegen (Abbildung 6–25).

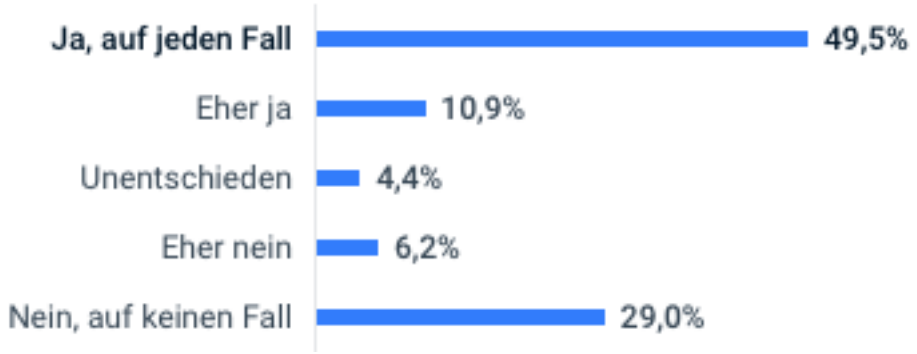


Abbildung 6–25: Sollte es Ihrer Meinung nach eine allgemeine Impfpflicht gegen das Coronavirus in Deutschland geben? Civey-Umfrage 15.3. bis 14.4.2022. Quelle: Website Civey 15.4.4.2022 https://tinyurl.com/yn5caf46

Zu den verfassungsrechtlichen Voraussetzungen lag ein Gutachten der Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages vor (Wissenschaftliche Dienste 22.12.2021). Ausführliche und kontroverse Diskussionen der verfassungs-, sozial- und arbeitsrechtlichen Fragen rund um eine Impfpflicht gibt es auf „Verfassungsblog" (https://verfassungsblog.de).

Der Deutsche Ethikrat hatte im November 2021 eine „ernsthafte und rasche Prüfung" einer berufsbezogenen gesetzlichen Impfpflicht für Beschäftigte empfohlen, die schwer oder chronisch kranke sowie hochbetagte Menschen beruflich versorgen (Deutscher Ethikrat 11.11.2021). Im Dezember 2021 empfahl das Gremium bei vier Gegenstimmen die „Ausweitung der gesetzlichen Impfpflicht über die bestehende einrichtungsbezogene Impfpflicht hinaus" (Deutscher Ethikrat 22.12.2021).

6.13 Kritik an Impfstoffstudien

Impfstoffe werden für die Marktzulassung in randomisierten kontrollierten Studien (Phase-3-Studien) (s. S. 327) auf ihre Wirksamkeit geprüft. Als Kriterium für die Wirksamkeit („Endpunkt") gilt bei den Zulassungsstudien zu COVID-19-Impfstoffen die Reduktion der Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen in der Impfgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb eines Zeitraumes von wenigen Wochen nach Grundimmunisierung. Erfasst werden auch die Endpunkte schwere COVID-19-Krankheitsverläufe und Tod an COVID-19. Kritik wurde geäußert bezüglich des Ausschlusses wichtiger Patientengruppen, wie z. B. Schwangeren und Immungeschwächten (Doshi 21.10.2020). Weiterhin wird die unzureichenden Möglichkeiten zur Überprüfung der Studienergebnisse kritisiert, insbesondere die eingeschränkte Verfügbarkeit von Studiendokumenten und Patientendaten, die zur Verifizierung der Studienergebnisse erforderlich sind (Tanveer et al. 9.8.2021).

Zu diesen Dokumenten zählen:

– Clinical study reports (CSR) sind die umfangreichsten und aussagekräftigsten Berichte, ihre Struktur ist von den Zulassungsbehörden vorgegeben (Website ICH https://tinyurl.com/tmcnzcw). Sie enthalten u.a. das Studienprotokoll, die vollständigen Studienergebnisse einschließlich der

Nebenwirkungen, den statistischen Analyseplan und Muster für Case report forms (CRFs), mit denen individuelle Patientendaten erfasst werden.

- Das Protokoll wird vor Beginn der Studie erstellt und beschreibt detailliert und nachvollziehbar, wie die Studie durchgeführt, analysiert und berichtet wird. Jede Abweichung der ursprünglichen Vorgehensweise muss dokumentiert und begründet werden.
- Statistical analysis plan (SAP) beschreibt, wie und mit welchen statistischen Methoden und Definitionen gearbeitet wird.

In einer Tabelle dokumentieren die Autoren die aktuell verfügbaren Dokumente für die Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen, Novavax, Gamaleya Research Institute, Sinopharm und Sinovac.

Für die Phase-3-Studie NCT04368728 zum BioNTech/Pfizer-Impfstoff mit 43.998 12- bis 85-jährige Teilnehmer:innen liegt das Protokoll, der Analysenplan (Statistical analysis plan), mehrere Zeitschriftenpublikationen und der Clinical study report öffentlich zugänglich vor (Tanveer et al. 9.8.2021). Anfragen nach Studiendaten, die zur Überprüfung essenziell sind, will Pfizer allerdings frühestens 2 Jahre nach Beendigung der Studie (15.5.2023), also frühestens im Mai 2025 bearbeiten (Doshi et al. 19.1.2022).

Ein Negativbeispiel ist die im August 2020 begonnene Phase-3-Studie NCT04530396 des russischen Gamaleya Research Institute mit 33.758 Teilnehmern ab 18 Jahren zum Impfstoff Sputnik V (Gam- COVID- Vac), für den lediglich eine Pressemitteilung und eine Zeitschriftenpublikation vorliegt (Stand 27.6.2021). Unterschiedlich und häufig unzureichend ist auch die Transparenz der Entscheidungen der Zulassungsbehörden

Mangelnde Transparenz bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung von Impfstoffstudien sowie unterschiedliche Kriterien bei der Impfstoffzulassung in unterschiedlichen Ländern legt Transparency International in einer Untersuchung von 20 Impfstoffen dar (TI 2021). Darüber hinaus seien nur wenige Verträge zur Impfstoffbeschaffung zwischen Regierungen und Impfstoffherstellern veröffentlicht. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass sich die Kosten für eine vollständige Immunisierung stark unterscheiden, wobei ärmere Länder häufig höhere Preise zahlen als reichere Länder (TI 2021, S. 27 f.). Zusätzlich befreien sich Hersteller häufig über Haftungsfreistellungsklauseln von etwaigen Schadensersatzansprüchen (TI 2021, S. 29 f.).

Arzneimittelstudien werden häufig ganz oder teilweise von Auftragsforschungsinstituten (contract research organization, CRO) duchgeführt. Die Beauftragung erfolgt durch den Hersteller. Die texanische CRO Ventavia (Website https://www.ventaviaresearch.com) ist für etwa 1000 Probanden der Zulassungsstudie des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs zuständig. Eine – in der Folge entlassene – Mitarbeiterin berichtete der FDA im September 2020 über eine Reihe von bedenklichen Praktiken und groben Unregelmäßigkeiten, wie Nichteinhaltung des Studienprotokolls, Fälschung von Daten, unzureichendem Nachgehen von Nebenwirkungen und unsachgemäßer Lagerung des Impfstoffs. Die FDA führte keine Prüfung vor Ort durch. Mitarbeiter:innen berichten vertraulich, dass sich an den bedenklichen Praktiken nichts änderte. Pfizer wusste um die bedenklichen Praktiken, erteilte Ventavia trotzdem 4 weitere Aufträge im Rahmen von Impfstudien (Thacker 2.11.2021). Die Emergency Use

Authorization (s. S. 183) im Dezember 2020 stützte sich somit auf nicht vertrauenswürdige Daten für etwa 1000 Probanden. Das Versagen der FDA in diesem Fall ist keine Ausnahme. Die Defizite der FDA in der Erfüllung ihrer Aufgabe, die Integrität der klinischen Forschung, die Verlässlichkeit von Studiendaten und die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten, sind gut dokumentiert (z. B. Piller 2020).

Bruckner und Vidal (2022) untersuchten die Integrität von klinischen Studien, die im Zusammenhang mit COVID-19 durchgeführt wurden. Integrität definierten sie als wissenschaftlich solides und klinisch relevantes Studiendesign sowie Transparenz des Studiendesigns und der Ergebnisdaten. Zur Transparenz zählen u. a. Registrierung der Studie, Veröffentlichung des Studienprotokolls, Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift, Veröffentlichung des Clinical Study Reports, dem umfangreichsten Dokument hinsichtlich Studiendurchführung und Ergebnissen, sowie individuelle Patientendaten („Rohdaten"), die das Überprüfen der Ergebnisse ermöglichen. Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass die in Europa und den USA durchgeführten Impfstudien insgesamt gut konzipiert waren. Durch die frühzeitige Definition von Erfolgskriterien hätten die Zulassungsbehörden zur hohen Qualität der Studien beigetragen. In der Arzneimittelforschung kam es hingegen zu einem „Forschungschaos" mit hunderten kleiner Studien, die überwiegend „Forschungsmüll" (research waste) darstellen. So wurden allein zur Substanz Hydroxychloroquin (s. S. 254) 84 unterschiedliche Studien registriert, die zumeist nicht beendet waren, als zwei große Studien die Ineffektivität dieser Substanz aufgezeigt hatten (Bruckner und Vidal 2022). Als positives Beispiel im Bereich der Arzneimittelstudien gelten die RECOVERY-Studie (Studienwebsite www.recoverytrial.net) mit mehr als 12.000 Krankenhauspatienten und die SOLIDARITY-Studie (Studienwebsite http://tinyurl.com/bdcvyd2d) mit 14.200 Krankenhauspatienten. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, die innerhalb weniger Monate u. a. den Nutzen von Dexamethason und den fehlenden Nutzen von Hydroxychloroquin belegten (Tikkinen et al. 2020).

In einer Re-Analyse der Daten der Zulassungsstudien für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff und den Moderna-Impfstoff wurden zusätzliche Daten einbezogen, die bei der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der kanadische d Health Canada verfügbar sind. Der Fokus lag auf Impfkomplikationen (serious adverse events, SAE), zu denen u.a. stationäre Einweisung, Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, lebensbedrohliche Ereignisse und Tod zählen. Die Nebenwirkungen, die durch COVID-19 zu erklären sind, haben die Autoren versucht, aus ihrer Bilanz herauszunehmen. Das Ergebnis lautet, dass Impfkomplikationen beim BioNTech/Pfizer-Impfstoff bei 10,1 Fällen pro 10.000 geimpfte Personen mehr auftreten als in der Placebogruppe, bei dem Moderna-Impfstoff bei 15,1 Fällen pro 10.000 (Fraiman et al. 30.8.2022). Kritisch anzumerken ist, dass die Impfgruppe einen beginnenden und zunehmenden Schutz vor COVID-19 genießt. Dadurch werden COVID-19-Komplikationen, die den SAEs entsprechen, verhindert. Dies aus der Bilanz herauszurechnen, ist zulässig, aber als Information zur Impfentscheidung eher nicht hilfreich.

6.14 Ungleiche Verteilung der Impfstoffdosen weltweit

Im ersten Jahr der COVID-19-Impfung (8.12.2020 bis 8.12.2021) wurden 8,33 Mrd. Impfdosen an 4,36 Mrd. Menschen verabreicht. Nach Schätzung im Rahmen einer Modellierungsstudie (s. S. 328) kam es in diesem Jahr zu einer Übersterblichkeit von 17,99 Mio. Personen; die durchgeführten Impfungen verhinderten weltweit weitere 19,8 Mio. COVID-19-Todesfälle, davon in den Niedrigeinkommensländern 7,4 Mio. COVID-19-Todesfälle.

Bis zum 3.7.2022 sind weltweit 12,09 Milliarden Impfdosen verabreicht worden, 66,5 % der Weltbevölkerung haben mindestens eine COVID-19-Impfdosis erhalten, in den Niedrig-Einkommensländer jedoch nur 17,6 %. Weltweit folgt die Impfstoffverteilung einem Gefälle von Ländern mit hohem zu Ländern mit niedrigem Einkommen (Abbildung 6–26). Um das von COVAX (s. S. 245) angestrebte Durchimpfungsziel von 20 % zu erreichen, hätte die Impfrate in den 25 Niedrigeinkommensländern um 253 % gesteigert werden müssen, für das 40%-Ziel der WHO um 1060 %. Bei einer Durchimpfungsrate von 20 % wären in den Niedrigeinkommensländern weitere 81.750 COVID-19-Todesfälle verhindert worden, bei 40 % 200.000 COVID-19-Todesfälle (Watson et al. 27.6.2022).

Im Blickpunkt stehen hier die pharmazeutischen Firmen, die durch hohe Preise für ihre Impfstoffe ärmeren Ländern die Versorgung mit Impfstoffen erschweren oder unmöglich machen. Der Generaldirektor der WHO bezeichnet dies als moralisches Versagen der Impfstoffhersteller:

Eröffnungsrede des WHO-Generaldirektors Tedros Adhanom Ghebreyesus auf der Pressekonferenz der WHO am 4. Mai 2022

(…) Es ist einfach nicht hinnehmbar, dass in der schlimmsten Pandemie seit einem Jahrhundert innovative Behandlungen, die Leben retten können, diejenigen nicht erreichen, die sie brauchen. Wir spielen mit einem Feuer, das uns weiter verbrennt. Währenddessen verbuchen die Hersteller Rekordgewinne. Die WHO unterstützt eine faire Belohnung für Innovationen. Aber wir können keine Preise akzeptieren, die lebensrettende Behandlungen für die Reichen verfügbar und für die Armen unerreichbar machen. Dies ist ein moralisches Versagen. (…)
WHO Website 4.5.2022 https://tinyurl.com/2s4ema2c Übersetzung: www.DeepL.com/Translator

Die weltweit ungleiche Verabreichung von Impfdosen zeigt Abbildung 6–26.

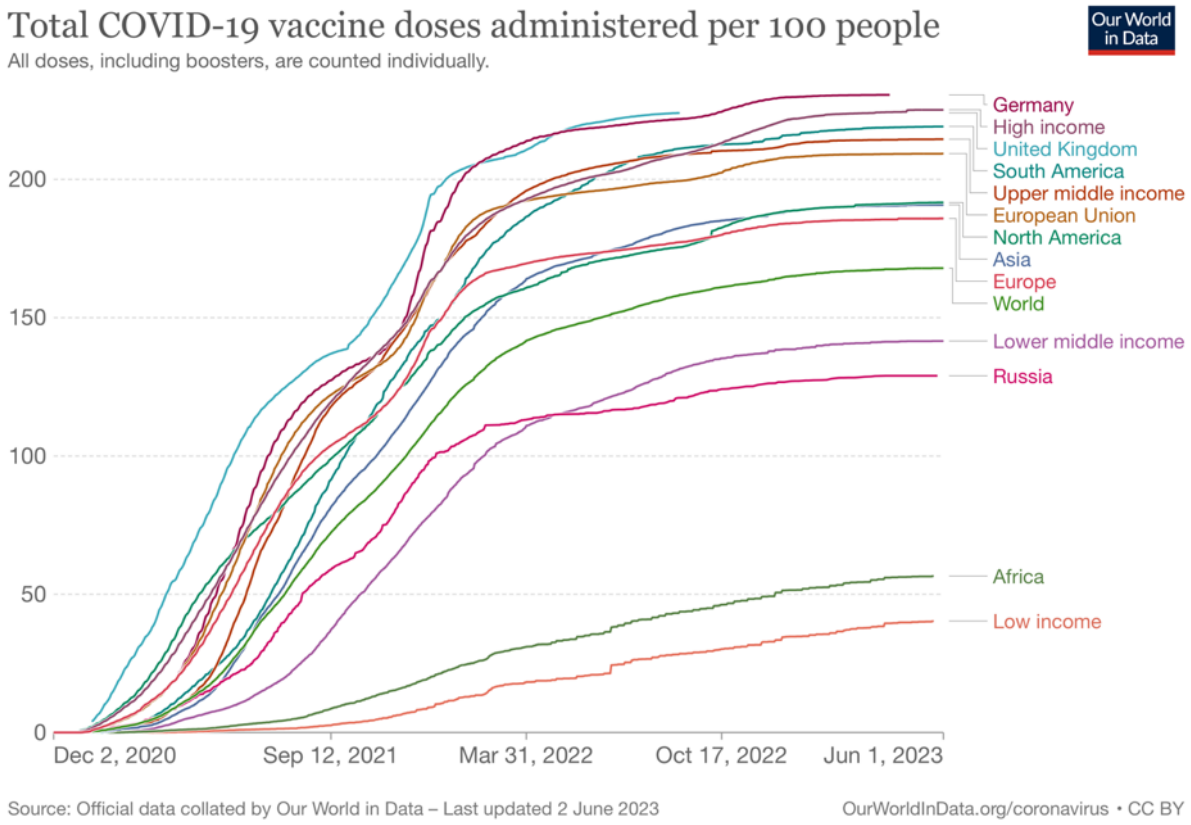


Abbildung 6–26: COVID-19-Impfdosen pro 100 Personen in verschiedenen Weltregionen. Stand 1.6.2023. Quelle: Our World in Data https://tinyurl.com/ywv9twpv

Die schnellste Durchimpfung erfolgte in Israel, was dem Umstand geschuldet war, dass der Hersteller Pfizer das Land bevorzugt belieferte, weil die Regierung dem Hersteller den Zugriff auf die Gesundheitsdaten der Bevölkerung erlaubte (Jüdische Allgemeine,19.1.2021 https://tinyurl.com/ydypehr8).

Die Verteilung der Impfstoffe erfolgt über Verträge zwischen Herstellern und Zusammenschlüssen von Staaten wie z. B. der EU oder einzelnen Staaten, wie z. B. den USA oder Israel. Die EU war in der Anfangsphase auf eine gleichmäßige und gerechte Verteilung der Impfstoffe auf die EU-Länder bedacht. Weltweit gelten Marktbedingungen für den Verkauf von Impfstoffen. Länder mit niedrigem oder unterem mittlerem Einkommen waren und sind daher weitgehend vom Markt ausgeschlossen.

Welthandelsorganisation

Eine Schlüsselrolle in der weltweiten Versorgung mit Arzneimitteln spielt die Welthandelsorganisation (World Trade Organization, WTO, Website https://www.wto.org). Die WTO ist neben der Weltbank und dem Internationalen Währungsfonds eine internationale Organisation zur Gestaltung der weltweiten Handels- und Wirtschaftspolitik. Für einen Beschluss ist Einstimmigkeit aller 164 WTO-Mitgliedsländer erforderlich. Die WTO regelt mit dem „Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums“ (TRIPS) die internationale Handhabung von Patentrechten. Dieses Abkommen schützt Patente weltweit, erlaubt aber auch ein Abwägen zwischen privaten und

öffentlichen Interessen. Jedes Mitgliedsland ist dazu berechtigt, in Notsituationen eine zeitlich befristete Zwangslizenz zur Nutzung des Patents gegen den Willen des Patentinhabers zu erteilen (TRIPS Artitkel 31 https://tinyurl.com/bddpbh9c). Diese Patentaussetzung wird auch als „patent waiver“ (engl. waiver = Außerkraftsetzung) bezeichnet.

Die Forderung nach Außerkraftsetzung von COVID-19-Impfstoffe-Patenten in Kombination mit einem umfassendem Technologie- und Wissenstransfer zur schnellen Ausweitung der Produktionskapazitäten im Globalen Süden haben ärmere Staaten, Nicht-Regierungsorganisationen zivilrechtliche Organisationen und Wissenschaftler:innen frühzeitig erhoben (Website aerzte-ohne-grenzen https://tinyurl.com/2p8hscek). Eine von der Organisation Ärzte ohne Grenzen beauftragte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass mindestens 120 Hersteller in Asien, Afrika und Lateinamerika die technischen Voraussetzungen und Qualitätsstandards für die Herstellung eines mRNA-Impfstoffs erfüllen können; mRNA-Impfstoffen seien technisch erheblich einfacher herzustellen als herkömmliche zellbasierte Impfstoffe (Prabhala und Alsalhani 2021).

Nach sich lange hinziehenden Verhandlungen hat die WTO am 17.6.2022 beschlossen, dass Länder, die COVID-19-Impfstoff unter Zwangslizenz herstellen, diesen auch exportieren dürfen. Die o. g. weitergehenden Forderungen nach Technologie- und Wissenstransfer wurden ebenso abgeblockt wie die Ausweitung der Zwangslizenzen auf COVID-19-Medikamente (Website BUKO-Pharmakampagne 22.6.2022 https://tinyurl.com/37wetnhh).

In Deutschland konnte sich die pharmazeutische Industrie mit ihrer Position bei der Bundesregierung durchsetzen. Der jetzige Wirtschafsminister Robert Habeck hatte noch in seiner Rolle als Vorsitzender von BÜNDNIS 90 / DIE GRÜNEN in einem SPIEGEL-Interview bezüglich des Impfstoffpatentschutzes geäußert, Deutschland und die EU sollten sich den USA anschließen und sich bei der Welthandelsorganisation für eine Ausnahmeregelung einsetzen (DER SPIEGEL 6.5.2021 https://tinyurl.com/2b7973h6). Dies entsprach auch dem Bundestagswahlprogramm 2021 der Partei (BÜNDNIS 90 / DIE GRÜNEN 2021, S. 225). In einer Pressekonferenz am 26.1.2022 äußerte er jedoch, er sei nach „nochmaligem intensiven Gespräch“ mit Pharmaunternehmen der Meinung, „dass das uns nicht helfen würde.“ (Video auf Twitter: https://tinyurl.com/2nws5dxw). Als Wirtschaftsminister hatte er bereits am 1. Arbeitstag telefonischen Kontakt zur Firma BioNTech. Mehrere Repräsentanten und Lobbyorganisationen der Pharmaindustrie hatten in den Jahren 2021 und 2022 Kontakte zur jeweiligen Bundesregierung, wie Recherchen von abgeordnetenwatch.de ergaben (Röttger 2.9.2022 https://tinyurl.com/25kdwvhc). Angela Merkel hatte als Bundeskanzlerin noch am 24.4.2020 geäußert, sie stimme dem UN-Generalsekretär zu, dass es sich um ein globales öffentliches Gut handele, diesen Impfstoff zu produzieren und ihn dann auch in alle Teile der Welt zu verteilen (Bundesregierung 24.4.2020 https://tinyurl.com/yr6wa4ck). Im weiteren Verlauf und nach Kontakten zur Pharmalobby blockierte sie jedoch die befristet Patentfreigabe (Röttger 2.9.2022 https://tinyurl.com/25kdwvhc). Firmen, wie z. B. BioNTech, sicherte dieser Sinneswandel hohe Gewinne. Von Gesprächen zwischen Angela Merkel bzw. Robert Habeck mit Organisationen wie Ärzte ohne Grenzen oder medico international ist nichts bekannt.

Die Firma BioNTech beschreitet derzeit einen neuen Weg zur Versorgung der Mitgliedsstaaten der Afrikanischen Union mit mRNA-Impfstoffen. Dafür hat sie mobile Produktionsanlagen in Modularform entwickelt, die in mehreren afrikanischen Ländern aufgestellt werden sollen. Anfangs wird BioNTech die Produktion selbst betreiben, Teil des Konzepts ist aber auch ein Transfer des Know-hows an lokale Partner, um einen von BioNTech unabhängigen Betrieb zu ermöglichen. Die Impfstoffe sollen zu einem gemeinnützigen Preis verkauft werden. Die Ankündigung erfolgte am 16.2.2022, mit Produktionsbeginn ist im Jahr 2024 zu rechnen (Pressemitteilung BioNTech 16.2.2022 (https://tinyurl.com/28ppnm2dD). Die Organisation Ärzte ohne Grenzen weist darauf hin, dass bereits jetzt 120 Pharmafirmen im globalen Süden kurzfristig die Produktion von mRNA-Impfstoffen aufnehmen könnten (s. o.), BioNTech den erforderlichen Technologietransfer aber boykottiere (Pressemitteilung Ärzte ohne Grenzen 15.2.2022 https://tinyurl.com/22mmawnp).

COVAX

COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access) ist eine Impfstoffverteilungsplattform, die im April 2020 von der WHO, der EU und der Bill & Melinda Gates Foundation gegründet wurde. Erklärtes Ziel war und ist die weltweit gerechte Verteilung von Impfstoffen, insbesondere an 92 Länder mit niedrigem bzw. niedrig-mittlerem Einkommen. Dazu waren die wohlhabenden Länder und die Impfstoffhersteller aufgerufen, Impfstoff an COVAX abzugeben.

COVAX ist ein Teil des „Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator“ Website WHO https://tinyurl.com/47cjj95n), einer Kooperation von Regierungen, Wissenschaftlern, Organisationen der Zivilgesellschaft und philanthropischen Organisationen. Die Kooperation in Form von Public Private Partnerships (PPPs) bezieht sich auf die Bereiche Diagnostika, Therapeutika und Impfstoffe. Bezüglich der Problematik der fehlenden demokratischen Legitimation sowie fehlender Transparenz und Rechenschaftspflicht derartiger PPPs siehe S. 340.

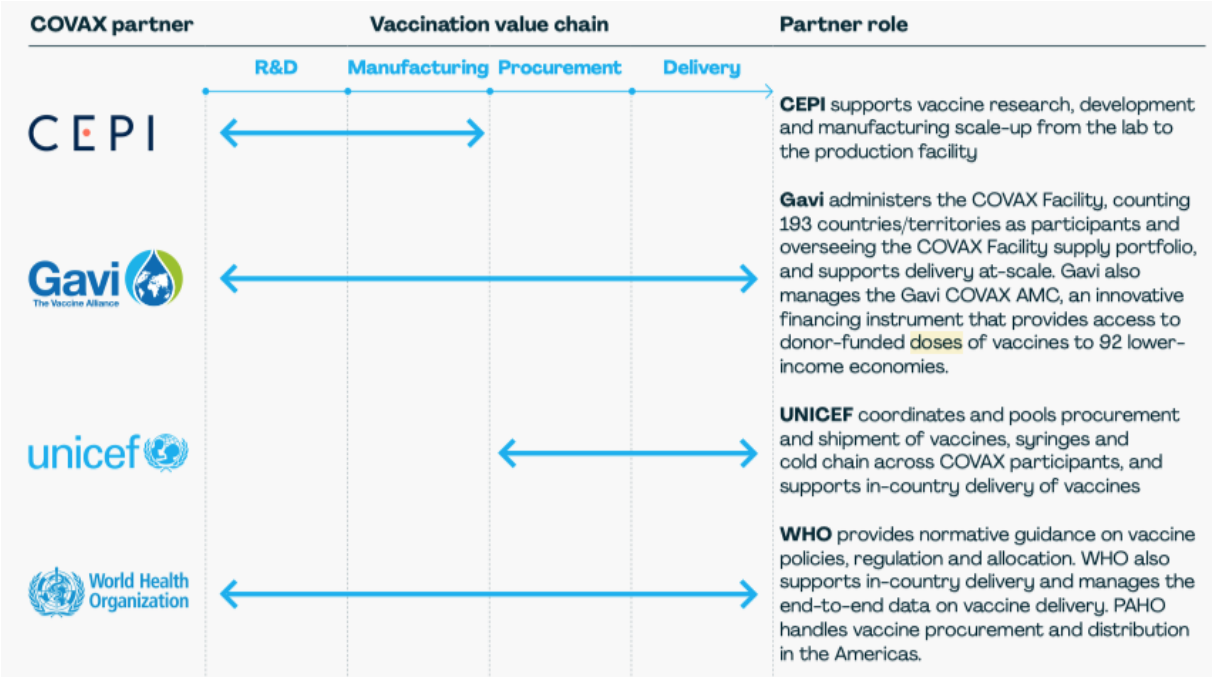


Abbildung 6–27: Aufgabenverteilung der 4 Partner von COVAX. Quelle: COVAX 30.11.2022, S. 6

COVAX wird von GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) und CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) geleitet.

Im Jahr 2021 blieb COVAX weit von seinen Zielen entfernt. Statt der avisierten 2 Mrd. Impfdosen lieferte es nur 910 Mio., davon 819 Mio. Dosen an die 92 Länder mit niedrigem bzw. niedrig-mittlerem Einkommen, während weltweit 9,25 Mrd. verabreicht wurden. Die Impfquote von 20 % in den teilnehmenden Ländern wurde verfehlt (de Bengy Puyvallée et al. 2022).

Bis Oktober 2022 wurden 1,8 Mrd. Impfdosen an 147 Länder geliefert, 90 % davon in Niedrigeinkommensländer. Nach aktueller Planung soll das Programm 2023 auslaufen. Die COVID-19-Impfung soll für 54 arme Länder kostenlos in bestehende Impfprogramme integriert werden (COVAX 30.11.2022, S. 4).

Kritik an COVAX bezog sich schon frühzeitig auf die komplexe Struktur, die intransparenten Entscheidungswege, die Übermacht der wohlhabenden Geberländer und der pharmazeutischen Firmen sowie der Verschleierung der Unterschiedlichkeit öffentlicher und privater bzw. kommerzieller Interessen der „Partner“ (Storeng et al. 2021).

7 Pharmakologische Interventionen: Medikamente

Medikamente gegen COVID-19 haben verschiedenen Ansatzpunkte und werden entsprechend der Krankheitsphase bzw. der WHO clinical progression scale eingesetzt, die von 0/nicht infiziert bis 10/tot reicht (Abbildung 7–1).

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FIO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

Abbildung 7–1: WHO clinical progression scale.
ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. FiO2=fraction of inspired oxygen. NIV=non-invasive ventilation. pO2=partial pressure of oxygen. SpO2=oxygen saturation. *If hospitalized for isolation only, record status as for ambulatory patient. Quelle: Marshall et al. 2020

Bei milder bis moderater Erkrankung (WHO-Skala 2 bis 4, Abbildung 7–2) können antivirale Medikamente eingesetzt werden, die die Replikation des SARS-CoV-2 hemmen sollen, um das Risiko für Hospitalisierung, Beatmung und Tod zu mindern. Immunmodulatorische Therapieansätze hemmen bzw. unterdrücken Immunreaktionen und kommen in späteren Krankheitsstadien zum Einsatz (ab WHO-Skala 5).

Reduktion von Krankenhaus-aufnahmen oder Tod ARR/RR [95% KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O_2-Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O_2 WHO Skala 5	Hochfluss O_2 NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9	Mortalitätsreduktion für empfohlene Zielgruppe ARR/RR [95% KI]
ARR 6.1%-> 0.8% (- 5.3) RR 0.13 (0.07,0.27)	**Nirmatrelvir/Ritonavir** Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann" (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 6,4% -> 1,8% (- 4.6) RR 0.28 [0.11,0.75]	**Remdesivir** Symptome ≤ 7 Tage + Risikofaktoren „kann" (offen)	„Weder für noch gegen" (Datenlage widersprüchlich)			**Remdesivir** „soll nicht" (stark)	-
ARR 9,3% -> 6,4% (- 2.9) RR 0.69 [0.49,0.96]	**Molnupiravir**§ Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann" (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
-	**Dexamethason** „soll nicht" (stark)		**Dexamethason** „soll" (stark)			ARR 31.6% -> 27.2% (- 4.4) RR 0.86 [0.76,0.97]
Nicht kombinieren	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		**+ Baricitinib** „sollte" (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)	ARR 11,5% -> 6,8% (- 4.7) RR 0.59 [0.45,0.78]
	Tocilizumab „sollte nicht" (schwach)		**oder + Tocilizumab** Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! "sollte" (schwach)		**Tocilizumab** „sollte nicht" (schwach)	ARR 30.2 % -> 26.6% (-3.6) RR 0.88 [0.81,0.96] †

* Patienten können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien geprüfte WHO 4 Population hatte zumdeist Symptomdauern von über 7 Tagen.
* Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen siehe RKI Bulletin 33/2022
Bei immunkompetenten Personen kann aktuell spätestens nach erfolgter Grundimmunisierung und Boosterimpfung von einem ausreichenden Impfschutz ausgegangen werden.
§ Wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind.
† Die Angaben für Tocilizumab beziehen sich auf die untersuchte Gesamtgruppe mit mehrheitlich fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine Subgruppenanalyse wurde aus methodischen Gründen (unzureichende Differenzierbarkeit) nicht durchgeführt.

Abbildung 7–2: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere. Quelle: AWMF 12.9.2022, S. 10

Für das ambulante Setting gibt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin in einer Leitlinie auf 2e-Niveau (Website AWMF https://tinyurl.com/yp32f75u) u.a. Empfehlungen zur medikamentösen Therapie (DEGAM 4.2.2022 https://tinyurl.com/5n6k76f5). Eine Zusammenfassung des Abschnitts zur medikamentösen Therapie erläutert für den ambulanten Bereich die Indikationen für Sotrovimab (für die Omikronvariante nicht mehr indiziert, DK 3.10.22), Remdesivir und Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) sowie für Budesonid-Inhalationen und Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin; keine Empfehlung gibt die DEGAM für Fluvoxamin und Colchicin; von Acetylsalicylsäure, Azithromycin, Ivermectin, systemischen Steroiden und Vitamin D wird für die ambulante COVID-19-Therapie abgeraten (Kaduszkiewicz et al. 13.5.2022).

Mit Datum 16.8.2022 hat das BMG Vorgaben zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 in einer Allgemeinverfügung (Wikipedia https://tinyurl.com/4pypzvk8) veröffentlicht. Da die Einnahme monoklonaler Antikörper möglichst bald nach Symptombeginn erfolgen soll, werden die Medikamente vom BMG zentral beschafft und direkt an Ärzt:innen, Apotheken und Krankenhäuser yabgegeben (Bundesanzeiger 17.8.2022 https://tinyurl.com/mteuna6x). Kritisch anzumerken bleibt, dass die Evidenz zum Nutzen der monoklonalen Antikörper zur Verhinderung schwerer Verläufe eher schwach ist.

Speziell zur antiviralen Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion hat die Fachgruppe COVRIIN am RKI Empfehlungen entwickelt. die fortlaufend der Situation und Resistenzlage angepasst werden (Abbildung 7–3).

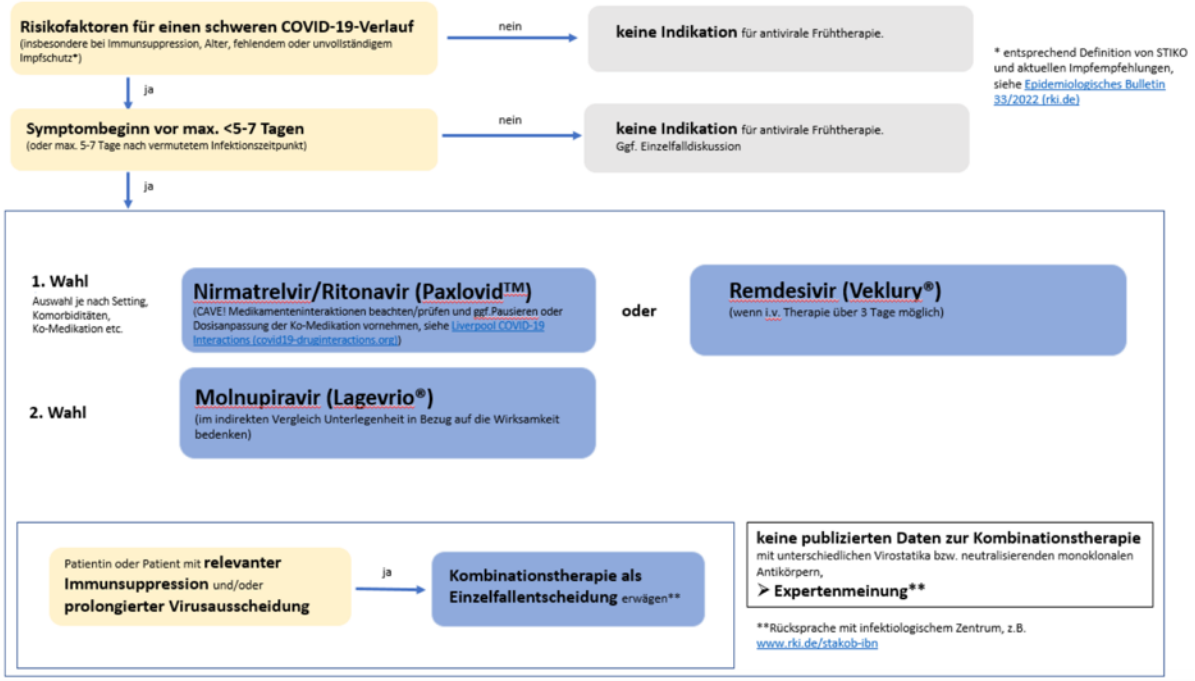


Abbildung 7–3: Vorschlag für den Entscheidungsprozess bei der Auswahl der antiviralen Therapie. Quelle: Fachgruppe CORVIIN am RKI, Stand 5.1.2023

7.1 Antivirale Therapieansätze

7.1.1 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper (MAB) sollen das SARS-CoV2 über Interaktion mit dem Spikeprotein neutralisieren, indem sie das Virus am Eindringen in die Zelle hindern. Die mit den neuen Varianten einhergehenden Veränderungen im Spikebereich des Virus nehmen den MAB die Angriffsfläche und machen sie unwirksam. Abbildung 7–4 illustriert diese Entwicklung. Gegen Omikron BA.4/BA.5 wird nur noch ein in Europa nicht zugelassener Antikörper – Bebetelovimab (Iketani et al. 3.3.2022) – als in Labortests wirksam eingestuft (Abbildung 7–4).

	WT	B.1.1.7 Alpha	B.1.351 Beta	P1 (B.1.1.28.1) Gamma	B.1.617.2 Delta	B.1.1.529 Omikron BA.1	B.1.1.529 Omikron BA.2	B.1.1.529 Omikron BA.4/BA.5
Aminosäure-Austausche im Spike Protein	Siehe https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Tabelle_VOC-PCR-Finder.xlsx?__blob=publicationFile							
Bamlanivimab*, **								
Etesevimab*, **								
Bamlanivimab/ Etesevimab**								
Casirivimab*								
Imdevimab*								
Casirivimab/ Imdevimab								
Regdanvimab**								
Sotrovimab								
Tixagevimab* (AZD8895)								
Cilgavimab* (AZD1061)								
Tixagevimab/ Cilgavimab (AZD7442)								
Bebtelovimab**								

*nur in Kombination Bamlanivimab/Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab bzw. Tixagevimab/Cilgavimab
**derzeit in Deutschland nicht verfügbar

Wirksamkeit anhand in-vitro Neutralisationstests:	
	wirksam
	nicht wirksam
	wahrscheinlich reduzierte Wirksamkeit
	keine Daten

Abbildung 7–4: Monoklonale Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe von COVID-19. Grün: wirksam, rot: unwirksam, schraffiert: Datenlage widersprüchlich, Wirksamkeit wahrscheinlich reduziert. Quelle: Fachgruppe COVRIIN am RKI, Stand 23.6.2022, in Überarbeitung https://tinyurl.com/nz696aek

7.1.2 Molnupiravir

Anders als Studien aus der Vor-Omikronzeit ergab eine randomisierte kontrollierte Studie mit 24.411 Teilnehmer:innen keinen Vorteil von Molnupiravir im Vergleich zu Placebo bezüglich Hospitalisierung und Tod bei geimpften wie ungeimpften Teilnehmer:innen mit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion im ambulanten Setting (Butler et al. 22.12.2022).

Molnupiravir ist eine sog. Prodrug, die nach Verstoffwechselung die Virus-RNA-Replikation durch Kopierfehler behindert. Am 1.10 2021 veröffentlichte die Firma Merck in einer Pressemitteilung Zwischenergebnisse einer Phase-3-Studie zur antiviralen Substanz Molnupiravir. Das Mittel wurde an ambulanten ungeimpften COVID-19-Patienten mit milden bis mittelschweren Symptomen getestet. Die Hospitalisierungsrate betrug in der Behandlungsgruppe 7,3 % (28 von 385), in der Placebogruppe 14,1% (53 von 377), entsprechend einem Vorteil von 6,8 Prozentpunkten für das Medikament; in der Behandlungsgruppe starb kein Patient, in der Placebogruppe verstarben 8 Patienten. Aufgrund dieser

positiven Ergebnisse wurde die Aufnahme weiterer Teilnehmer in die Studie gestoppt. Die EMA hat am 19.11.2021 eine bedingte Zulassung erteilt (Pressemitteilung EMA 19.11.2021 https://tinyurl.com/ycku5jdk), die FDA am 2.12.2021 eine Emergency Use Authorisation (s. S. 183) (Pressemitteilung FDA 23.12.2021 https://tinyurl.com/yxfd8wmj).

Erst nach der Zulassung erschien die Studie in einer Fachzeitschrift mit Peer review. Bei Auswertung der vollen Teilnehmerzahl schrumpfte der Vorteil in der Hospitalisierungsrate von 6,8 auf 2,9 Prozentpunkte. Die Differenz der Mortalitätsraten betrug 2,9 Prozentpunkte (Jayk Bernal et al. 16.12.2021).

Wegen des noch unklaren Sicherheitsprofils, der geringen Effektivität, des unklaren klinischen Stellenwerts, des Ausschlusses geimpfter Personen und der Testung in Zeiten vor der Omikronvariante hatten kritische Stimmen die Zulassung von Molnupiravir als voreilig bezeichnet (Brophy 3.3.2022).

7.1.3 Nucleosidanaloga

Ein Nukleosidanalogon ist eine synthetisch hergestellte Substanz, die einem natürlichen Nukleosid, also einem Baustein der DNA bzw. RNA, ähnlich ist und die Vermehrung von Viren hemmen kann. Nukleosidanaloga werden u. a. eingesetzt zur Behandlung der chronischen Hepatitis B und C (Lamivudin bzw. Ribavirin) und Gürtelrose (Aciclovir).

Remdesivir wurde am 3.7.2020 als erstes Arzneimittel in der EU gegen COVID-19 bedingt zugelassen. Die Zulassung bezieht sich auf Patient:innen mit einer Lungenentzündung, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert und auf Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen, aber ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Fachinformation European Medicines Agency 3.7.2020 https://tinyurl.com/y3m4ranv).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht einen geringen Zusatznutzen für erwachsene COVID-Patientinnen und -Patienten, deren Lungenentzündung noch nicht sehr schwer ist, nicht jedoch für bereits schwerer Erkrankte (Pressemitteilung G-BA 16.9.2021 https://tinyurl.com/y6zkpp8h). Der Beschluss beruht auf einer umfangreichen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, in die die Ergebnisse der relevanten Studien eingingen, wie z. B. The Solidarity Trial und die Studien ACTT-1 und GS5774-A (Website IQWiG https://tinyurl.com/7ja8fpaf).

Die AWMF spricht in ihrer S3-Leitlinie eine offene Empfehlung („kann erwogen werden / kann verzichtet werden“) in der COVID-19-Frühphase bezüglich Remdesivir bei Patienten mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn (AWMF 17.9.2022, S. 13).

Das American College of Physicians empfiehlt, eine fünftägige Behandlung mit Remdesivir bei hospitalisierten Patienten zu erwägen, die keine invasive Beatmung benötigen. Tritt während der 5 Tage die Notwendigkeit zur Beatmung auf, könne erwogen werden, die Behandlung auf 10 Tage zu verlängern (Qaseem 1.3.2022).

In einer vom Hersteller gesponserten RCT mit 562 Probanden mit neu aufgetretenen Symptomen innerhalb der letzten 7 Tage sowie mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf lautete der kombinierte primäre Endpunkt Hospitalisierung oder Tod. Weder in der Behandlungs- noch in der Kontrollgruppe verstarb ein Patient. Die Hospitalisierungsrate betrug in der Behandlungsgruppe 0,7 % (2 von 246 Patient:innen), in der Placebogruppe 8,3 % (21 von 252 Patient:innen) (Gottlieb 2022). Zu kritisieren ist an der Studie die geringe Probandenzahl – die Rekrutierung wurde abgebrochen, bevor die ursprünglich geplante Zahl von 1230 Proband:innen (Studienprotokoll S. 23) erreicht war. Da eine COVID-19-Impfung ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme war, gelten die – sowieso nicht sehr überzeugenden Ergebnisse – erst einmal nur für Ungeimpfte.

Bemerkenswert sind die Geschäftspraktiken des Herstellers Gilead. Am 15.10.2020 wurde die Zwischenauswertung einer von der WHO initiierten Studie veröffentlicht, die keinen Nutzen für Remdesivir im Vergleich zu Placebo erbrachte (WHO Solidarity Trial Consortium, Preprint 15.10.2020). Noch am 7.10.2020, also 8 Tage vor Veröffentlichung des Zwischenergebnisses, hatte die Firma Gilead – offensichtlich im Wissen über um das negative Studienergebnis – einen Vertrag mit der EU über die Lieferung von Remdesivir im Wert von mehr als 220 Mio. Dollar geschlossen. Dabei ist auch die Preisgestaltung bemerkenswert: Gilead berechnet für eine Dosis des Medikaments 390 Dollar – nach seriösen Berechnungen betragen die Herstellungskosten einer Dosis 0,93 Dollar (Hill et al. 1.4.2020).

7.1.4 Proteasehemmer

Proteasehemmer sind Moleküle, die durch die Behinderung des Abbaus von Proteinen die Virusreplikation behindern. Sie spielen z. B. bei der Behandlung von HIV eine wichtige Rolle.

Die Kombination der beiden Proteasehemmer Nirmatrelvir und Ritonavir (Paxlovid©) wurde am 28.1.2022 von der EMA bedingt zugelassen (Pressemitteilung EMA https://tinyurl.com/5h8nfexh).

In die Zulassungsstudie EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients) wurden 2264 ambulante ungeimpfte und bis dahin nicht infizierte Patient:innen in der Frühphase der Infektion (Symptome seit ≤ 5 Tage) ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf (Sauerstoffsättigung ≥ 92 %) mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Deltaphase eingeschlossen. In der Paxlovid©-Gruppe verstarb innerhalb von 28 Tagen keine von 944 Teilnehmer:inen, in der Kontrollgruppe 10 von 944 (1,1 %). In der Paxlovid©-Gruppe traten 10 schwere Verläufe auf (1,1 %), in der Kontrollgruppe 60 von 964 (6,2 %) (Hammond et al. 16.2.2022). Der Gemeinsame Bundesausschuss sieht auf Grundlage der Gesamtsicht der Daten und Unterlagen in der Dossierbewertung durch das IQWiG (4.10.2022 https://tinyurl.com/3m2xtxec) einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ (G-BA 15.12.2022 https://tinyurl.com/2zd5p4d9). Eine Studie mit Daten einer großen israelischen Krankenversicherung bestätigte die Wirksamkeit für die Endpunkte schwerer Verlauf und Tod auch für geimpfte und genesene Patient:innen ab 65 Jahren in der Omikronphase bei, nicht jedoch für Patient:innen unter 65 Jahren (Arbel et al. 24.8.2022). Eine weitere Studie in der Omikronphase mit Krankenkassendaten von Patient:innen ab 50 Jahren ergab

mit 1 % für schweren Verlauf und Tod ein niedriges Risiko bei Nicht-Behandelten, das durch Paxlovid© weiter gesenkt wurde (Dryden-Peterson et al. 13.12.2022).

7.2 Immunmodulatorische Therapieansätze

7.2.1 Kortikoide

Kortikoide sind Arzneimittel, die zur Behandlung von entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen eingesetzt werden. Zu den wichtigsten Vertretern zählen Prednisolon und Dexamethason.

Die AWMF spricht eine starke Empfehlung für Dexamethason bei kritisch kranken Patient*innen aus (Abbildung 7–2). Die Evidenzlage aus sechs RCTs mit 7595 Patient*innen weist auf eine Verminderung der Sterblichkeit in dieser Patientengruppe hin (AWMF 12.9.2022, S. 19 f.).

Die Ergebnisse zweier Studien zur Therapie mit dem inhalativen (einzuatmenden) Kortikoid Budesonid wurde in einigen Medien als Wendepunkt in der therapeutischen Strategie gegen COVID- 19 bezeichnet. Jedoch war die Wirksamkeit in beiden Studien nicht an den patientenrelevanten Endpunkten schwere Verläufe und Mortalität gemessen worden. Beide Studien wurden ohne Placebokontrollgruppe und ohne Verblindung durchgeführt (aerzteblatt.de 13.4.2021 https://tinyurl.com/bb78sa9n). In einer gemeinsamen Stellungnahme raten daher Expert*innen von der Behandlung ambulanter und stationärer COVID-19-Patienten mit inhalativem Budesonid außerhalb von klinischen Studien ab (FG COVRIIN et al. 21.4.2021).

7.2.2 Januskinase-Hemmer

Januskinase-Hemmer wirken immunsuppressiv und entzündungshemmend und werden daher bislang bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Bei Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-Erkrankung (WHO Skala 5-6) zeigen sich mit Baricitinib günstige Effekte auf den Krankheitsverlauf (AWMF 17.9.2022, S. 20 ff.). In einer Auswertung der RECOVERY-Studie verstarben in der Baricitinib-Gruppe 12 % und in der Kontrollgruppe 14 % der Patienten. In einer Meta-Anaylse von 9 RCTs zu Baricitinib ergibt sich eine Minderung der Mortalität um etwa 20 % (RECOVERY Collaborative Group 2022).

7.2.3 Fluvoxamin

Fluvoxamin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). SSRI werden zur Behandlung von Depressionen eingesetzt, sie wirken jedoch auch über verschieden Mechanismen auf das Immunsystem. Eine Cochrane-Review mit Daten von 2 RCTs bis Februar 2022 ergab Hinweise auf eine mögliche Verringerung von Sterblichkeit, die Erkrankungsschwere und Infektionsdauer bei ambulanten Patienten mit COVID-19. Die Autoren bewerten die Ergebnisse aufgrund der Daten von nur 2 Studien und methodischer Mängel dieser Studien als gering vertrauenswürdig (Nyrienda et al. 15.9.2022).

Eine im November 2021 durchgeführte Meta-Analyse von 3 randomisierten kontrollierten Studien mit 2196 Probanden kommt zum Ergebnis, dass die frühzeitige Gabe von Fluvoxamin bei bestätigter SARS-CoV-2-Infektion das Risiko für Hospitalisierung senkt. Die Probanden wurden vor Aufkommen der Deltavariante und der Omikronvariante in die Studien aufgenommen und waren ungeimpft (Lee et al. 6.4.2022).

7.3 Antikoagulation (Blutverdünnung)

Die mit COVID-19 einhergehenden Störungen des Blutgerinungssystems (s. S. 45) erhöhen das Risiko für thromboembolische Ereignisse im venösen, aber auch im arteriellen Gefäßsystem.

Von einer routinemäßigen Thromboemboliepropholaxe bei ambulanten COVID-19-Patienten ohne Risiko für einen schweren Verlauf rät die AWMF wegen fehlender Evidenz in ihrer S3-Leitlinie ab. Bei alten und/oder vorerkrankten und teilweise immobilen Menschen mit hohem Risiko für schweren Verlauf könne eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin (z. B. Enoxaparin) erfolgen, wenn nicht bereits eine orale Antikoagulation wegen einer anderen Indikation durchgeführt wird. Hospitalisierte Patienten sollen eine standardmäßige Thromboemboliepropholaxe mit einem niedermolekularen Heparin erhalten (AWMF 17.9.2022, S. 30 ff.).

7.4 Nicht empfohlene Medikamente

7.4.1 Hydroxychloroquin

Vorübergehende Aufmerksamkeit erhielt die für die Behandlung der Malaria zugelassene Substanz Hydroxychloroquin. Am 28.3.2020 erteilte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA die Zulassung für die Behandlung von COVID-19-Patient*innen im Krankenhaus im Rahmen der Emergency Use Authorization (s. S. 183), obwohl ein klinischer Nutzen durch Studien nicht belegt war (FDA 28.3.2020 https://tinyurl.com/umg25a9). Belegt waren dagegen Risiken, wie z. B. Herzrhythmusstörungen und Auslösung psychiatrischer Krisen bis hin zu suizidalem Verhalten (aerzteblatt-online 30.11.2020 https://tinyurl.com/y3hmpb55).

Mit der Zulassung war die FDA offensichtlich dem politischen Druck gefolgt, den der damalige amerikanische Präsident aufgebaut hatte.

Der Zulassung folgte ein Anstieg der Verordnungen laut FDA um den Faktor 80 zwischen März 2019 und März 2020 in den USA.

Eine Untersuchung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die dem Berichtssystem der FDA im Zusammenhang mit Hydroxychloroquin gemeldet wurden, ergab für das Jahr 2020 im Vergleich zu den Jahren 2018 und 2019 phasenweise vielfach erhöhte Melderaten, die zeitlich im Zusammenhang mit den positiven Aussagen und Empfehlungen durch prominente Persönlichkeiten, den Medien und der Zulassungsbehörde auftraten (Perez et al. 26.1.2021).

Eine Cochrane Review, die 12 randomisierte kontrollierte Studien mit 8569 Patienten einschloss, ergab keinen Effekt von Hydroxychloroquin im Vergleich zu Placebo auf die Sterblichkeit von COVID-19-Erkrankten. Auch zeigte sich kein Hinweis darauf, dass eine Behandlung von SARS-CoV-2-Exponierten die Erkrankung verhindern kann (Singh et al. 21.2.2021).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hatte im Juni 2020 auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen hingewiesen, zu denen Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand sowie neuropsychiatrische Störungen wie Erregung, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Psychose und Suizidgedanken zählen (BfArM 2.6.2020 https://tinyurl.com/bd7cahtn).

Die FDA widerrief die Zulassung am 16.6.2020 (Pressemitteilung FDA 15.6.2020 https://tinyurl.com/ybk3xudj).

Dieser Fall gilt als ein eklatanter Verstoß gegen die wissenschaftlichen Standards, denen die FDA verpflichtet ist, und als warnendes Beispiel für die Gefährdung von Patient:innen, wenn sich eine Arzneimittelbehörde politischer Einflussnahme unterwirft (Saag 2020). Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hatte keine Zulassung von Hydroxychloroquin für die Behandlung von COVID-19-Patient*innen erteilt.

Offene Frage

Wie viele Menschen sind aufgrund der voreiligen Zulassung von Chloroquin und Hydroxychloroquin gesundheitlich geschädigt worden oder gestorben?

7.4.2 Ivermectin

Hype um Ivermectin

Aufmerksamkeit hatte Ivermectin durch die Empfehlung einer US-amerikanischen „Front Line COVID-19 Critical Care Alliance“ (Website https://covid19criticalcare.com) erhalten, einer von 8 US-amerikanischen Ärzten gegründeten Gruppe, die Ivermectin zur Vorsorge und zur Therapie von COVID-19 bis heute als „bewiesen lebensrettende Behandlung“ empfiehlt. Die Weiterverbreitung über Fox News, Prominente und digitale Medien brachte viele Menschen dazu, Ivermectin in der Zubereitung für Tiere einzunehmen, woraufhin Meldungen über Vergiftungen mit dieser Substanz stark anstiegen. Die FDA sah sich daher zu einer deutlichen Warnung veranlasst (Abbildung 7–5).

Abbildung 7–5: Die US-amerikanische FDA warnt vor Einnahme des Tierarzneimittels Ivermectin

Eine Analyse der Häufigkeit der Verschreibungen von Ivermectin bzw. Hydroxychloroquin in den Jahren 2019 und 2020 auf der Ebene der Counties (entspricht Landkreisen in Deutschland) fand ab Juni 2020 einen Anstieg, der umso höher war, je größer der Anteil der Wähler der Republikanischen Partei war. Dies deuten die Autoren als fehlendes Vertrauen republikanischer Wähler:innen in das amerikanische Gesundheitssystem (Barnett et al. 18.2.2022).

Evidenz zu Ivermectin

Die Empfehlung von Ivermectin beruhte auf der Annahme, dass die Substanz bei früher Einnahme bei bestätigter SARS-CoV-2-Infektion die mit COVID-19 einhergehenden Krankheitsrisiken senkt.

Eine Studie, die in 2 ägyptischen Universitätskliniken durchgeführt und als Preprint am 3.11.2020 veröffentlicht wurde, berichtete von einer Minderung der Sterblichkeit bei schweren Verläufen um 99 % und um 94 % bei milder bis moderater Krankheit (Elgazzar et al. 3.11.2020). Die Studie wurde am 14.7.2022 von den Betreibern der Preprint-Plattform zurückgezogen, nachdem eine Beschwerde über grobe Mängel und zu vermutenden Betrug eingegangen war (Website GRFTR, Lawrence 15.7.2021 https://tinyurl.com/2p8f88bp; Reardon 12.8.2022).

Eine am 5.7.2021 veröffentlichte Meta-Analyse aus 23 randomisierten kontrollierten Studien mit 3349 Teilnehmer:innen) schloss die 9 Tage später zurückgezogene Studie von Elgazzar et al. Noch ein (Hill et al. 5.7.2021). Nach Kenntnisnahme des wahrscheinlichen Betrugs im Zusammenhang mit der Elgazzar-Studie werteten die Autoren die Daten ihrer Meta-Analyse erneut aus und kamen zum Ergebnis, dass bei Einschluss der Elgazzar-Studie die Senkung der Sterblichkeit 51 % beträgt, nach Ausschluss dieser Studie 38 %, bei Ausschluss weiterer 3 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko 10 % (statistisch nicht signifikant) und bei Ausschluss weiterer 4 Studien mit methodischen Bedenken nur noch statistisch nicht signifikante 4 % (Hill et al. 17.1.2022).

Eine randomisierte kontrollierte Studie mit 679 Probanden in der Ivermectin-Gruppe und 679 Probanden in der Placebogruppe führte nicht zu einer Minderung von Krankenhausbehandlung oder Behandlung in einer Notfallambulanz (Reis et al. 30.3.2022).

Die AWMF spricht in einer S3-Leitlinie eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von Ivermectin zur Behandlung von hospitalisierten COVID-19-Patienten aus. Begründet wird dies mit dem unsicheren Nutzen bei potenziellen toxischen Effekten und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (AWMF 28.2.2022, S. 27 f.).

In einer aktualisierten Cochrane Review (s. S. 328) wurden 11 randomisierte kontrollierte Studien mit 3409 Teilnehmern ausgewertet. In den Studien wurden Patienten mit COVID-19 aller Schweregrade im ambulanten und stationären Setting einbezogen. Die Patienten erhielten entweder Ivermectin und Standardbehandlung oder Standardbehandlung mit oder ohne Placebo. Hinweise für einen Nutzen von Ivermectin bei der Therapie oder Prävention von COVID-19 ergaben sich nicht (Popp et al. 22.6.2022).

Auch die I-TECH-Studie, eine randomisierte kontrollierte Studie mit 241 Patienten in der Interventionsgruppe und 249 Patienten in der Kontrollgruppe, fand keinen Anhalt für einen Nutzen von Ivermectin. Eingeschlossen waren Patienten ab 50 Jahren mit milder oder moderater COVID-19 und erhöhten Risiken für schwere Verläufe aufgrund von Komorbiditäten. Es ergab sich kein Unterschied im Anteil schwerer Verläufe zwischen beiden Gruppen (Lim et al. 18.2.2022).

Vertiefung Ivermectin

- FDA. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. Website FDA https://tinyurl.com/3bud6mss.
- Abgeschlossene, laufende und geplante klinischen Studien zu Ivermectin https://tinyurl.com/8yasbp2d.

7.4.3 Rekonvaleszentenplasma

In 9 RCTs mit 12.762 Patient:innen zeigt sich weder ein Vorteil hinsichtlich der 28-Tage-Sterblichkeit noch des klinischen Zustands. Die AWMF spricht daher in ihrer S3-Leitlinie eine starke Empfehlung gegen die Therapie mit Rekonvaleszentenplasma aus (AWMF 17.9.2022, S. 25 f.).

7.4.4 Chlorbleiche

Chlorbleiche ist eine chemische Verbindung von Chlor. Chlor ist ein Desinfektionsmittel für Wasser und Oberflächen, das einen entscheidenden Beitrag zur Elimination von Krankheitskeimen im Trinkwasser geleistet hat. Als Arzneimittel ist es in keiner Form zugelassen. Am 23.4.2020 äußerte der damalige Präsident der USA, dass die Injektion eines Desinfektionsmittels wie Bleiche oder Alkohol das Coronavirus bekämpfen könne (“And then I see the disinfectant, where it knocks it out in a minute”) New York Times 24.4.2020 https://tinyurl.com/2p94m44z). Experten wiesen auf die Gefährlichkeit der Einnahme von Chlorbleiche in Form von Haushaltsreinigern hin und warnten vor der

Injektion oder Einnahme jeder Art von Desinfektionsmitteln. Trotzdem kam es in den USA in der Folge zu einer Häufung von entsprechenden Vergiftungen. Chlorbleiche hat eine längere Geschichte als alternatives Heilmittel bei Autismus, Krebs, HIV/AIDS und anderen Krankheiten. Wissenschaftliche Nutzenbelege liegen für kein medizinisches Anwendungsgebiet vor, gesichert sind dagegen toxischen Effekte.

Vertiefung COVID-19-Medikamente

- AWMF. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Stand 17.9.2022 https://tinyurl.com/4hnsjn7t
- HTA Austria. COVID-19. Horizon Scanning System (HSS) for medicines and vaccines. Living document. https://eprints.aihta.at/1234/4 Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern.
- Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. Fortlaufend aktualisierte tabellarische Darstellung von Substanzen in 3 Gruppen:
  - Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19
  - Substanzen ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19
  - Potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19 (Website RKI https://tinyurl.com/wr4whuz)
- arznei-telegramm, Artikel zu SARS-CoV-2 / COVID-19 https://tinyurl.com/y49xrjhc
- A living WHO guideline on drugs for covid-19 https://tinyurl.com/y4rgfv2p
- Coronavirus Drug and Treatment Tracker der New York Times https://tinyurl.com/yddes444

8 Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern

8.1 Definitionen

Als **Epidemie** wird das zeitlich und örtlich begrenzte vermehrte Auftreten von Erkrankungsfällen mit einheitlicher Ursache bezeichnet. Der Begriff bezieht sich meist auf Infektionskrankheiten (RKI 2015, S. 34).

Eine **Pandemie** erstreckt sich über ein sehr weites Gebiet, überschreitet nationale Grenzen und betrifft eine große Anzahl von Menschen (Porta 2014, eigene Übersetzung).

Endemie bezeichnet ein ständiges, zeitlich unbegrenztes Vorkommen einer Krankheit oder eines Erregers in einem bestimmten Gebiet oder in einer bestimmten Bevölkerung (RKI 2015, S. 32). Die Inzidenz der entsprechenden Infektion kann als Folge z. B. von Mutationen des Erregers oder durch Nachwachsen empfänglicher Individuen schwanken.

Festgestellt wird eine Pandemie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Vorgehensweisen des Risikomanagements einer Influenza-Pandemie (Pandemic Influenza Risk Managment / PRIM) sind in einer Leitlinie dargelegt (WHO 2017). Ausgangspunkt ist die Feststellung einer „Gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite“ (**Public Health Emergency of International Concern** – PHEIC). PHEIC ist in den für die 196 Vertragsstaaten der WHO verbindlichen Internationalen Gesundheitsvorschriften (International Health Regulations – IHR) definiert als „ein außergewöhnliches Ereignis, das durch die internationale Ausbreitung von Krankheiten ein Risiko für die öffentliche Gesundheit anderer Staaten darstellt und möglicherweise eine koordinierte internationale Reaktion erfordert“ (WHO 2017, S. 11, eigene Übersetzung).

Die Verantwortung für die Entscheidung darüber, ob ein PHEIC vorliegt oder nicht, liegt beim Generaldirektor, der dabei von einem Notfallkomitee (Emergency Committee) beraten wird (WHO 2017, S. 11). Die Vorgehensweise zur Beurteilung einer Influenza-Pandemie sind im „Tool for Influenza Risk Assessment“ (TIPRA) dargelegt (WHO 2016).

Offene Frage

Das Notfallkomitee berät den Generaldirektor der WHO bei sehr weitreichenden Entscheidungen. Weder die Namen der Mitglieder noch etwaige Interessenkonflikte werden der Öffentlichkeit mitgeteilt. Wieso?

Das SARS-CoV-2 hat im Herbst 2019 zu lokal gehäuften Krankheitsfällen in der chinesischen Millionenstadt Wuhan im Sinne einer Epidemie geführt.

Die Eckdaten der **SARS-CoV-2-Infektion** lauten:

– 31.12.2019 Die chinesischen Behörden informieren die WHO offiziell über Fälle von Lungenentzündung mit unbekannter Ursache in der chinesischen Stadt Wuhan.

- 7.1.2020 Ein bis dahin unbekanntes Virus wird als Auslöser der Krankheitshäufung identifiziert. Das Virus wird später als SARS-CoV-2-Virus bezeichnet, die Krankheit als Coronavirus19-Disease (COVID-19).
- 13.1.2020 Die Genomsequenz des neuen Virus wird veröffentlicht. Dies ermöglicht die Entwicklung von diagnostischen Tests und Impfstoffen.
- 11.3.2020 Die WHO erklärt den COVID-19-Ausbruch zur Pandemie (Website WHO Regionalbüro Europa https://tinyurl.com/y37h8cru).

8.2 Monitoring und Berichterstattung

England

Für eine zuverlässige Einschätzung und Bewertung des Infektionsgeschehens sind bevölkerungsweit repräsentative Daten über aktuelle und vergangene Infektionen auf nationaler und regionaler Ebene erforderlich, die auch nach Merkmalten wie Alter, Geschlecht, Ethnizität und sozioökonomischem Status auswertbar sind. Wiederholte Untersuchungen erfassen den Verlauf des Infektionsgeschehens.

Den Standard für COVID-19-Monitoring setzte Public Health England (PHE https://tinyurl.com/jdk8xc2d), eine dem Department of Health zugeordnete Organisationseinheit, die u.a. für Gesundheitsschutz und Gesundheitsförderung zuständig ist. PHE präsentierte auf seinem COVID-19-Dashboard (https://coronavirus.data.gov.uk) mehr als 200 Daten, die täglich um 16 Uhr aktualisiert werden. Das Infektionsgeschehen wird durch das **Real-time Assessment of Community Transmission (REACT)** programme erfasst (Website https://tinyurl.com/5exlgrp8).

Die REACT-1-Studie wertet seit Mai 2020 in bisher 19 Runden (Stand: März 2023) in 4- bis 6-wöchigen Abständen den selbst durchgeführten Rachen-Nase-Abstrich für einen PCR-Test von 100.000 bis 150.000 zufällig ausgewählte Personen aus (Website REACT-1 programme https://tinyurl.com/yc6fa7bb). Mit Stand März 2022 sind 18 Runden durchgeführt worden.

In der REACT-2-STUDIE von Juni 2020 bis Mai 2021 führten in 6 Runden insgesamt mehr als 900.000 Personen zu Hause einen Antikörpertest durch, mit dem eine durchgemachte Infektion erfasst wurde (Riley et al. 21.4.2021, Website REACT-2 programme https://tinyurl.com/ythx8u73).

In der REACT-Long COVID Studie werden 120.000 Personen zur Frage von Long COVID beobachtet (Website REACT-LC https://tinyurl.com/vu6vm6se).

Das Office for National Statistics (ONS) verfügt mit diesen und weiteren Studien über ein breites Spektrum an Daten für England, Wales, Nordirland und Schottland (Website ONS https://tinyurl.com/d56rmpjk).

In Deutschland ist die Datenlage weniger umfangreich und präzise, auch gibt es keine Untersuchungen, die mit den REACT-Studien vergleichbar wären. Hier beruht das Wissen um das Infektionsgeschehen bisher in erster Linie auf den Infektionsfällen, die dem RKI von den Gesundheitsämtern gemeldet werden. Im Vordergrund steht dabei die 7-Tage-Inzidenz (s. u.). Hinzu kommen zahlreiche unkoordiniert geplante und durchgeführte Studien, u. a. Antikörperstudien

(Seroprävalenzstudien) in ausgewählten Bevölkerungsgruppen (Neuhauser et al. 16.9.2021, Website RKI https://tinyurl.com/yh7ba6mv). Mehrere Antikörperstudien werden als Teil von bereits laufenden Kohortenstudien durchgeführt.

7-Tage-Inzidenz

Die 7-Tage-Inzidenz entspricht den innerhalb der vergangenen 7 Tage neu gemeldeten (inzidenten) COVID-19-Fällen und wird als Rate ausgedrückt. Im Zähler steht dabei die Inzidenz, im Nenner als Bezugsgröße 100.000 Einwohner. Die 7-Tage-Inzidenz kann aus verschiedenen Gründen nicht präzise sein, wie im Abschnitt „Gemeldete Fälle“ (s. S. 263) dargestellt wird (Abhängigkeit von der Teststrategie, Dunkelziffer usw.).
Darüber hinaus wird in der Berechnung der 7-Tage-Inzidenz durch das RKI bisher nicht berücksichtigt, dass der Nenner sich bei bestimmten Fragestellungen auf den noch infizierbaren Teil der Bevölkerung beziehen sollte (population at risk). Dieser Teil verkleinert sich um diejenigen, die bei durchgemachter Infektion über einen – zumindest weitgehenden – Schutz vor Zweitinfektion verfügen, und um diejenigen, die durch Impfung weitgehend vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 geschützt sind. Ohne Korrektur unterschätzt die täglich gemeldete Inzidenzrate daher die Dynamik der Neuinfektionen.

Vertiefung

Dreier M, Robra BP. Infektionsrisiko durch SARS-CoV-2 bei Nicht-Immunen. Abnehmender Anteil Suszeptibler verlangt Anpassung der Inzidenzberechnung. Dtsch Arztebl International. 2021;118(38):645-6.

Robert Koch-Institut

Das Robert Koch-Institut ist eine dem Bundesministerium für Gesundheit nachgeordnete, auf wissenschaftlicher Grundlage arbeitende Behörde. In seinem Leitbild bezeichnet es sich als das Public-Health-Institut für Deutschland mit der Aufgabe, „die Bevölkerung vor Krankheiten zu schützen und ihren Gesundheitszustand zu verbessern“ (Website RKI https://tinyurl.com/ajy9f28e).

Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie kommt dem RKI u. a. die Aufgabe zu, die zuständigen **Politiker:innen** in Bund und Ländern auf Grundlage einer zuverlässigen Einschätzung des Infektionsgeschehens bezüglich zu ergreifender Maßnahmen zu beraten, insbesondere im Hinblick auf nicht-pharmakologische Interventionen.

Zur Information der **Öffentlichkeit** stellt das RKI auf seiner **Website COVID-19** (Coronavirus SARS-CoV-2) umfassende Informationen zur Verfügung (https://tinyurl.com/rh7egef). Zu den Themen zählen Fallzahlen und Meldungen, Diagnostik und Teststrategie, Impfen und allgemeine Infektionsschutzmaßnahmen, Kontaktpersonenmanagement, Strategie und Krisenpläne und Reiseverkehr.

Die Informationen wurden bzw. werden in unterschiedlichen Formaten zur Verfügung gestellt:

- (arbeits-)täglicher Situationsbericht (4.3.2020 bis 21.4.2023)
- wöchentlicher Lagebericht (ab 22.7.2021 fortlaufend bis 8.6.2023)
- COVID-19-Dashboad (eingestellt)

– Pandemieradar (fortlaufend).

Der **Situationsbericht** erschien ab dem 4.3.2020 täglich, ab Juli 2021 nur noch Montag bis Freitag und letztmalig am 21.4.2023. Im Archiv (https://tinyurl.com/v3wrm38) sind alle täglichen Berichte noch abrufbar. Die Daten sind jedoch wochentäglich aktualisiert im Pandemieradar (https://rki.de/pandemieradar) und als Open Data in gitHub (https://github.com/robert-koch-institut) abrufbar.

Die täglichen Fallzahlen und die 7-Tages-Inzidenzen waren auch auf dem **COVID-19-Dashboard** verfügbar (https://tinyurl.com/ubps4m6).

Im (arbeits-)**täglichen Situationsbericht** berichtete das RKI u. a. über:

– Fälle (gesamt und aktiv)
– Fälle nach Altersgruppe
– Genesene und Verstorbene
– 7-Tages-Inzidenz
  o Gesamtbevölkerung
  o Anzahl der Kreise > 50 und > 100 pro 100.000 Einwohner
  o Personen 60-79 und 80+
– aktuelle Fälle in intensivmedizinischer Behandlung
– 7-Tage-Hospitalisierungsinzidenz
– aktuelle Reproduktionszahl (s. S. 267)
– Impfquote Erst- und Zweitimpfung.

Seit dem 22.7.2021 erscheint jeweils am Donnerstag ein **wöchentlicher COVID-19-Lagebericht.** Zu den Inhalten zählen eine zusammenfassende Bewertung der aktuellen Situation, der zeitliche Verlauf der gemeldeten COVID-19-Fälle, die Anzahl und Positivitätsrate der PCR-Tests, die Entwicklung der Verbreitung der Virusvarianten, die COVID-19-assoziierte Hospitalisierungsraten Geimpfter und Ungeimpfter, die (Über-) Sterblichkeit in 27 europäischen Staaten und Regionen (Mortalitätssurveillance), das Impfmonitoring, die Impfeffektivität (Impfdurchbrüche) und die Effektivität der COVID-19-Impfungen (https://tinyurl.com/2pb6cd2a).

Zusätzlich stellt das RKI das Infektionsgeschehen in Deutschland im **Pandemieradar** in Form von Grafiken zur Verfügung (https://tinyurl.com/y8zhk3d6).

Die Erfahrungen mit Pandemien waren in Deutschland bis 2020 gering, Pandemiepläne waren zwar erarbeitet, aber nicht umgesetzt worden (s. S. 291).

So waren die Konzepte und Strukturen zur Erfassung, Zusammenführung und Auswertung der an verschiedenen Stellen, wie z. B. Gesundheitsämtern und Laboren, anfallenden Daten und Informationen zum Infektionsgeschehen anfangs defizitär. Im Verlauf wurden die Berichte des RKI umfassender, informativer und handlungsleitender.

Einige kritische Anmerkungen zu den gemeldeten Fällen und zur Sterblichkeit erscheinen angebracht.

Gemeldete Fälle

Bisher gründet die Bewertung des Pandemiegeschehens in Deutschland auf die von den Gesundheitsämtern an das RKI gemeldeten Fälle. Als „gemeldete Fälle“ bzw. „COVID-19-Fälle“ zählt das RKI alle labordiagnostischen Nachweise von SARS-CoV-2 mittels PCR-Test oder Erregerisolierung, unabhängig davon, ob Krankheitszeichen vorliegen oder nicht.

Die Kategorie „gemeldete Fälle“ umfasst somit

- Erkrankte,
- Infizierte mit Symptomen und
- Infizierte ohne Symptome.

Durch PCR-Test bestätigte Fälle melden Praxen, Labore und Krankenhäuser an die örtlich zuständigen Gesundheitsämter. Diese haben die Aufgabe, Informationen zu den einzelnen Fällen einzuholen und Infektionsschutzmaßnahmen, insbesondere Isolation der Fälle und Quarantäne der engen Kontaktpersonen, anzuordnen. Anschließend werden die Daten an die zuständige Landesbehörde gemeldet, die wiederum die Daten an das RKI weiterleitet (Abbildung 8–1). Aufgrund von Personalknappheit, insbesondere der Gesundheitsämter, und unzureichender Digitalisierung kann es bei diesen Abläufen zu Verzögerungen kommen.

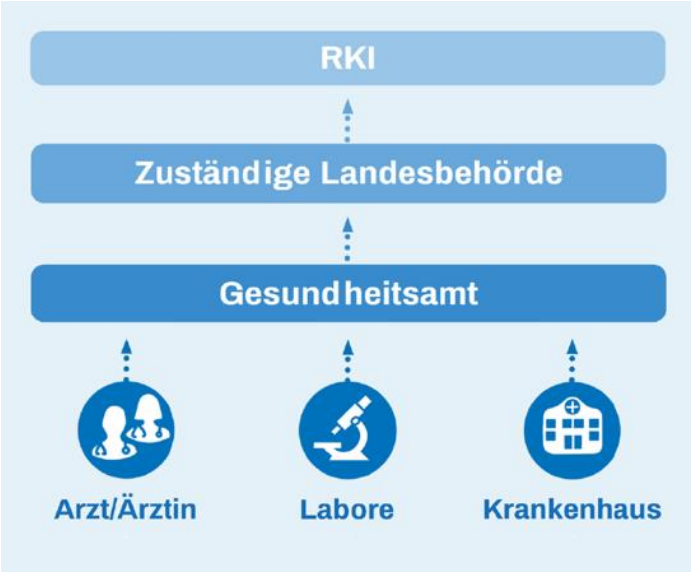


Abbildung 8–1: Meldesystem für COVID-19-Fälle. Quelle: RKI 21.3.2022 https://tinyurl.com/2kd89d55

Zu bedenken ist, dass die Zahl der gemeldeten Fälle von der jeweiligen Teststrategie beeinflusst wird. Die mit der Anpassung der Teststrategie einhergehenden Ausweitungen oder Eingrenzungen verändern die Testpopulation und folglich auch die Zahl der gemeldeten Fälle.

Auch geben die gemeldeten Fälle ein unvollständiges Bild. Eine Dunkelziffer ergibt sich aus Infizierten, die keinen Test erhalten. Hier dürfte es sich zumeist um asymptomatische oder milde Verläufe handeln.

Die fehlende Differenzierung zwischen Krankheitsfällen (mild und schwer) und asymptomatischen Fällen hat zur Folge, dass „COVID-19-Fall“ – COVID-19 bezeichnet die Coronavirus-Krankheit-2019 – eine unpräzise Bezeichnung ist.

Mit der Lockerung und schließlich Aufhebung der Testpflichten und fehlender Meldepflicht bei Selbsttestung ergeben die gemeldeten Fälle im Jahr 2023 wegen erheblicher Unterfassung kein realistisches Bild mehr.

Abwassermonitoring auf SARS-CoV-2

Eine aktuelle oder kürzlich stattgehabte Infektion mit SARS-CoV-2 geht mit einer Ausscheidung von Virus-RNA im Stuhl einher. Fragmente von Virus-RNA sind daher im Abwasser nachweisbar. Im Abwasser finden sich daher Information über das Infektionsgeschehen. Sie sind umfassender und können sogar früher zur Verfügung stehen als Informationen aus Untersuchungen einzelner Infizierter oder aus der Meldestatistik der Gesundheitsämter. Mit geeigneten Techniken und Strategien können Ausbrüche früher erfasst und genauer lokalisiert werden. Auch kann es gelingen, aktuelle und aufkommende SARS-CoV-2-Varianten frühzeitig zu identifizieren. In einer in San Diego durchgeführten Studie wurden beispielsweise die Alpha- und Deltavariante 2 Wochen früher im Abwasser gefunden als in Abstrichuntersuchungen, die Omikronvariante 10 Tage vor dem ersten positiven klinischen Test (Karthikeyan 2022). Bereits im März 2021 empfahl die EU die Abwasserüberwachung als ergänzenden und unabhängigen Ansatz für die COVID-19-Überwachung (Website EU 17.3.2021 https://tinyurl.com/27u7xerk). Ein Abwasserüberwachungssystem wurde auf EU-Ebene installiert (EU Sewage Sentinel System for SARS-CoV-2 https://tinyurl.com/mwc7tf3v). Eine Reihe europäischer Länder hat ein Abwassermonitoring auf SARS-CoV-2 eingeführt (Website EU https://tinyurl.com/4j2873n8). Deutschland ist im Rahmen eines Förderprojektes im Februar 2022 in ein systematisches Abwassermonitoring eingestiegen (Website RKI https://tinyurl.com/2s3kc95t). In den Änderungen des IfSG, die am 8.9.2022 vom Bundestag beschlossen wurden (s. S. 294), wurde das Abwassermonitoring als Indikator für die Beurteilung der Pandemielage eingeführt.

Die aktuellen Messergebnisse von SARS-CoV-2 Variants of Concern und der Viruslast im Abwasser werden im Wöchentlichen Lagebericht und im Pandemieradar des RKI mitgeteilt.

Sterblichkeit

Die Zuordnung eines Sterbefalles zu einer Todesursache hängt von den Umständen des Versterbens und vorbestehenden Diagnosen ab. Als Todesursache gilt die „unmittelbar zum Tode führende Krankheit“, die ein Arzt bzw. eine Ärztin bei der Leichenschau festzustellen hat. Weiterhin sind in der Todesbescheinigung Krankheiten anzugeben, die „die unmittelbare Ursache herbeigeführt haben“, sowie „weitere wesentliche Krankheiten“. Die Frage, welche Krankheit „unmittelbar“ zum Tod geführt hat, ob ein/eine Patient*in also „an“ oder „mit“ COVID-19 verstorben ist, kann insbesondere bei älteren multimorbiden Patient*innen häufig nicht sicher beantwortet werden.

Das RKI ordnet Sterbefälle der Todesursache COVID-19 zu, wenn zwei Kriterien erfüllt sind (RKI, FAQ / Fallzahlen und Meldungen / Wie werden Todesfälle erfasst? https://tinyurl.com/y8z2fpln):

– laborbestätigter Nachweis des SARS-CoV-2
– Bezug auf diese Infektion

In der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD, Website DIMDI https://tinyurl.com/2t8ewm5t) wird die durch PCR-Test nachgewiesene COVID-19 mit U07.1 kodiert. Besteht aufgrund von Symptomen der Verdacht auf COVID-19, ohne dass ein PCR-Testergebnis vorliegt, wird mit U07.2 kodiert. Der PCR-Test kann auch nach Eintreten des Todes durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf COVID-19 als Todesursache besteht, aber zu Lebzeiten keine Untersuchung erfolgte.

Zur korrekten Zählung und zur Ermittlung der an COVID-19 Verstorbenen ist eine Abgrenzung von der Sterblichkeit durch andere Erkrankungen erforderlich, entsprechend der Frage, ob der/die Patient*in ohne die Infektion noch leben würde („ … an oder mit COVID-19 gestorben“). Hierzu reichen die Kriterien des RKI nicht aus. Zur Erfassung der COVID-19 zurechenbaren Sterblichkeit (engl. „attributable mortality“) wäre es sinnvoll, typische COVID-19-Krankheitszeichen, wie z. B. die interstitielle Pneumonie, als weiteres Kriterium hinzuzuziehen (Schrappe 2020a, S. 13 ff.).

Eine Auswertung der Obduktionen von 1129 an COVID-19 Verstorbenen, die ins Deutsche Register COVID-19 Obduktionen (DeRegCOVID) aufgenommen waren, ergab, dass 86 % der Patienten an den Folgen von COVID-19 verstorben sind. Bei den übrigen 14 % bestand COVID-19 als Begleiterkrankung. Bei denjenigen, die innerhalb der ersten 2 Wochen nach Symptombeginn verstorben waren, lag zumeist eine Schädigung der Lungenbläschen als Zeichen von Lungenentzündung und Lungenversagen (acute respiratory stress syndrome, ARDS) vor. Der Tod 2 bis 5 Wochen nach Symptombeginn war in den meisten Fällen Folge eines Multiorganversagen. Die dritthäufigste Todesursache war eine Superinfektion de Lunge mit Bakterien oder Pilzen (von Stillfried et al. 20.2.2022).

In einer Universitätsklinik wurde die zum Tode führende Kausalkette von 234 zwischen März 2020 bis April 2022 Verstorbenen untersucht, die zum Zeitpunkt ihres Todes SARS-CoV-2-positiv waren. Der Untersuchungszeitraum deckte also die Phasen des Wuhan-Virus und der VOCs Alpha, Delta und Omikron ab. Der Anteil der Verstorbenen, die an der SARS-CoV-2-Infektion verstarben, sank im Verlauf der Pandemie von 85 % auf 46 %, entsprechend stieg der Anteil der mit einer SARS-CoV-2-Infektion Verstorbenen von 15 % auf 54 % (Paparoupa 27.6.2022).

Vertiefung

– Gigerenzer G, Krämer W, Schüller K, Bauer TK. Verwirrende Zahlen zur Coronasterblichkeit. Unstatistik des Monats. Februar 2021. https://tinyurl.com/5zjjbuje
– Schrappe et al. Thesenpapier 6.1. Abschnitt 2 Zur Epidemiologie. 22.11.2020 http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

8.2.2 Statistisches Bundesamt

Das Statistische Bundesamt bietet auf der Website „Corona-Statistiken“ Daten zu einem breiten Themenspektrum im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie (https://tinyurl.com/1jyhx5ez).

Einen Überblick gibt das an jedem 4. Montag des Monats erscheinende Dossier „Daten zur COVID-19-Pandemie“ (https://tinyurl.com/yxwkpbn9) in den Kategorien

- COVID-19: Infektionen, Impfungen, Tests und Todesfälle
- Gesellschaft und Umwelt
- Konjunktur, Wirtschaft, Arbeitsmarkt
- Branchen und Unternehmen
- Öffentliche Finanzen und Steuern

Seit Juli 2021 steht das zusätzliche Angebot „Corona-Daten Deutschland“ zur Verfügung (https://www.corona-daten-deutschland.de). Darin werden u.a. die seit März 2020 ergriffenen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie regional differenziert dargestellt.

8.3 Gesamtschwere einer Pandemie

Die Gesamtschwere einer Pandemie hängt einerseits von biologischen Eigenschaften des Erregers sowie der demografischen und sozialen Struktur einer Bevölkerung und andererseits von der Beeinflussbarkeit des Verlaufs durch Public-Health-Maßnahmen ab.3

Beispielhaft seien genannt

- Frühzeitigkeit und Wirksamkeit von Public-Health-Maßnahmen / NPI (Mund-Nase-Schutz, Abstand, Hygiene)
- Infektiosität des Erregers (Reproduktionszahl R_0, s. u.)
- Wahrscheinlichkeit der Manifestation der Krankheit bei Infektion (Manifestationsindex)
- Schwere der Krankheit
- medizinische Behandlungsmöglichkeiten
- Belastung des Gesundheitssystems
- Verfügbarkeit und Wirksamkeit von Impfstoffen
- schützende Immunantwort des Organismus bei Zweitkontakt (erworbene Immunität)

Die Gesamtschwere wird beeinflusst

- auf Seiten der Bevölkerung durch Effektivität und Einhaltung von Schutzmaßnahmen
- auf der Ebene des Gesundheitssystems durch Test- und Behandlungskapazitäten, durch die Kapazitäten der Gesundheitsämter zur Kontaktpersonennachverfolgung und durch die bedarfsgerechte Steuerung der Patientenströme.

Fallsterblichkeitsrate (s. S. 270) und Übersterblichkeit (s. S. 271) sind wichtige Maße für die Gesamtschwere. In eine Gesamtbetrachtung sind auch psychische Belastungen für Betroffene und Helfer, medizinische Langzeitkomplikationen und weitergehende gesellschaftliche Folgen einzubeziehen, darunter solche für Wirtschaft und Arbeitsmarkt, Bildung, Kultur und Kunst.

Vertiefung

– Website RKI Risikobewertung zu COVID-19 https://tinyurl.com/w376arp

8.3.2 Reproduktionszahl

Die **Basisreproduktionszahl R_0** (auch: Startwert R_0) beschreibt zu Beginn einer Epidemie oder Pandemie, wie viele Menschen eine infizierte Person im Mittel ansteckt, wenn in der Bevölkerung noch keine Immunität besteht und noch keine Infektionsschutzmaßnahmen ergriffen wurden. Damit die Infektion sich ausbreiten kann, muss der Wert von R_0 über 1 liegen. R_0 ist keine biologische Konstante, sondern abhängig u.a. von der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität) des Erregers sowie von der Empfänglichkeit und dem Kontaktverhalten der Bevölkerung. Je gesünder eine Bevölkerung ist, desto weniger ist sie für die meisten Erreger empfänglich. Für die zunächst zirkulierende Variante (Wildtyp) von SARS-CoV-2 wird ein R_0 von 2,8 bis 3,8 angenommen (RKI. Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 4, Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/p5ejxt6f).

Eine infizierte Person wird als Index-Fall oder Quellfall bezeichnet, Personen mit unmittelbarem Kontakt zum Index-Fall als Kontaktpersonen I. Grades, Personen mit unmittelbarem Kontakt zu einer Kontaktperson I. Grades als Kontaktpersonen II. Grades usw.

Abbildung 8–2 zeigt im oberen Teil A, dass der Index-Fall 4 Personen ansteckt (Kontaktpersonen I. Grades). Jede Kontaktpersonen I. Grades steckt wiederum 4 Personen an (Kontaktpersonen II. Grades). Auf diese Weise ergibt sich eine exponentielle Zunahme der Fälle.

Steckt eine infizierte Person im Mittel weniger als eine weitere Person an, ist R kleiner als 1. Dann sinkt die Zahl der Neuinfektionen (Inzidenz), die Ausbreitung verlangsamt sich und kommt letztlich zum Stillstand.

Abbildung 8–2 zeigt im unteren Teil B den Verlauf bei einer Bevölkerungsimmunität von 75 %, wenn also 3 von 4 Personen immun sind. Der Indexfall steckt dann eine von 4 Kontaktpersonen I. Grades an, diese wiederum 1 von 4 Kontaktpersonen II. Grades. Dies entspricht einer effektiven Reproduktionszahl R von 1. Die Zahl der Neuinfektionen (Inzidenz) ist in diesem Fall konstant.

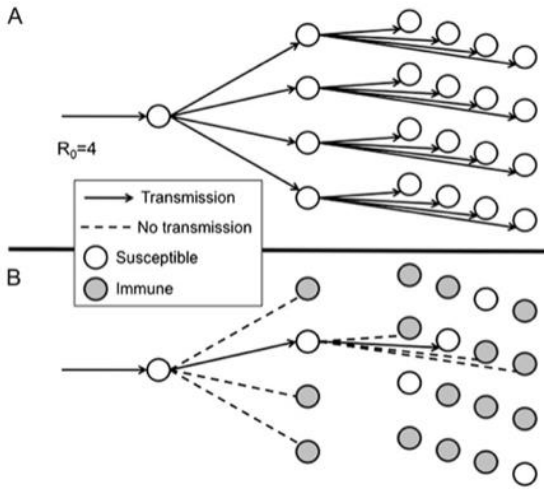


Abbildung 8–2: Übertragung eines Erregers mit einer Basisreproduktionszahl R_0 (oben, A) bzw. R_1 (unten, B) Quelle: Fine et al. 2011. Mit Genehmigung von Oxford University Press

Infektionsschutzmaßnahmen und Impfungen haben zum Ziel, den R-Wert zu senken.

8.3.3 Herdenschutz

Eng verbunden mit der Reproduktionszahl ist das Konzept des Herdenschutzes (gleichbedeutend: Herdenimmunität, Gemeinschaftsschutz).

Herdenschutz bezeichnet „den Effekt, dass ein gewisser Anteil immuner Individuen innerhalb einer Population (entstanden durch Impfung oder abgelaufene Infektionen) auch nichtimmunen Personen einen relativen Schutz bietet“ (RKI 2015, S. 51) (Abbildung 8–2, Teil B). Herdenimmunitätsschwelle („herd immunity threshold“, HIT) bezeichnet den Anteil der Bevölkerung, der immun gegen einen bestimmten Erreger sein muss, um den relativen Schutz der nichtimmunen Personen zu erreichen; diese Schwelle ist erreicht, wenn der Anteil der Immunen mindestens 1-1/R0 beträgt (Basisreproduktionszahl R0 s. S. 267). Eine Epidemie in einer homogen durchmischten Bevölkerung ist damit auf dem Weg der Elimination. Doch kann es Teilbevölkerungen mit unterdurchschnittlichem Anteil an Immunen geben, in denen der Erreger sich weiter ausbreiten kann.

Für die mittlerweile ausgerotteten Pocken mit einer Reproduktionszahl von 5 ging man von einer HIT von etwa 80 % aus, für die Masern mit eine Reproduktionszahl von 20 von 96 % (Krämer et al. 2010, S. 216 f.). Eine einfache Abschätzung macht sich die Basisreproduktionszahl zunutze; die darauf beruhende Formel lautet: $HIT=1-1/R_0$.

Herdenimmunität und Herdenimmunitätsschwelle werden durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Dazu zählen neben der Basisreproduktionszahl die Impfeffektivität, die Effektivität der durch Infektion erworbenen Immunität, Art und Dichte der Kontakte in der Bevölkerung, ihre Mobilität und Unterschiede im Kontakt- und Impfverhalten von Bevölkerungsgruppen.

Im Sommer 2021 hielt das RKI angesichts der Ausbreitung der Deltavariante (s. S. 27) eine Durchimpfungsrate von mindestens 85 % der 12- bis 59-Jährigen und 90 % der Personen ab 60 Jahren für erforderlich (und für erreichbar), um den Gemeinschaftsschutz zu gewährleisten (Wichmann et al. 8.7.2021). Auf Grundlage der Daten der 1. Welle hatten Schätzungen noch bei 40 % bis 75 % gelegen (Britton et al. 2020). Spätestens mit der Omikronwelle wurde deutlich, dass Herdenimmunität nicht erreichbar ist. Der Anteil der Bevölkerung mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2 lag im November 2022 bei 95 % (Lange et al. 2022, Abbildung 6–19), trotzdem waren die Inzidenzen wegen der leichten Übertragbarkeit und der Immunflucht (S. 21) der Omikronvariante hoch.

Gründe für das Ausbleiben der Herdenimmunität sind u.a.:

- keine vollständig sterile Immunität nach Infektion, Impfung bzw. Infektion und Impfung
- schnelles Nachlassen des durch Impfung und Genesung erzielten Schutzes vor Infektion
- Entstehung von Virusvarianten mit höherer Übertragbarkeit
- eingeschränkte Impfbereitschaft in der Bevölkerung

– international ungleiche Verteilung von Impfstoffen.

8.3.4 Infektionssterblichkeitsrate und Fallsterblichkeitsrate

Infektionssterblichkeitsrate (engl. „infection fatality rate“, IFR) und Fallsterblichkeitsrate (Synonym: Fall-Verstorbenen-Anteil, Letalität, engl. „case-fatality rate“, CFR) sind Parameter für die Bewertung der Relevanz und Gefährlichkeit einer Infektion bzw. einer Erkrankung. CFR und IFR sind keine biologischen Konstanten einer Infektion bzw. Krankheit, vielmehr sind sie abhängig von Faktoren wie

– Altersstruktur
– Morbidität
– Lebensbedingungen
– Leistungsfähigkeit des medizinischen Versorgungssystems
– Leistungsfähigkeit des öffentlichen Gesundheitswesens (z. B. Gesundheitsämter)
– Genauigkeit und Vollständigkeit der Erfassung von Infektionen und Todesfällen.

Infektionssterblichkeitsrate

Die Infektionssterblichkeitsrate (auch: Infektions-Sterbe-Rate) ist definiert als der Anteil der an einer Infektion Verstorbenen (Zähler) an der Anzahl der Infizierten (Nenner) in einem definierten Zeitraum.

$$\text{IFR} = \frac{\text{Anzahl der an einer Infektion Verstorbenen}}{\text{Anzahl der Infizierten}} \text{ x } 100$$

Die IFR gibt also an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine infizierte Person ist, an dieser Infektion (bzw. der sich daraus entwickelnden Krankheit) zu sterben. Diese Wahrscheinlichkeit ist nicht allein von Eigenschaften des Erregers abhängig, sondern auch vom Gesundheitszustand bzw. der Prävalenz von Risikofaktoren der jeweiligen Bevölkerung, dem Zugang zur medizinischen Versorgung und den Behandlungsmöglichkeiten sowie, nicht zuletzt, dem Immunitätsniveau der Bevölkerung. Darüber hinaus kann sich die IFR in den Altersgruppen unterscheiden. So betrug die IFR für SARS-CoV-2 zu Beginn der Pandemie in der jüngsten Altersgruppe nahezu 0 %, bei den über 80-Jährigen hingegen bis zu 30 % (RKI Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 13, Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/3wh47e66).

Eine Studie aus 7 deutschen Regionen ergab einen Anstieg der Seroprävalenz bei Ungeimpften von 1,3 bis 2,8 von Juli bis Dezember 2020 auf 4,1 bis 13,1 % von Februar bis Mai 2021. Die hochgerechnete IFR reichten von 0,8 bis 2,4 % in allen Regionen, eine Ausnahme war Magdeburg mit einer IFR von 0,3 % 11/2020 (Gornyk et al. 4.11.2021).

Unter Berücksichtigung einer Untererfassung der gemeldeten Fälle um den Faktor 2 bis 5 schätzt das RKI die IFR auf 0,4-0,9 %, ausgehend von 99.433 Verstorbene und und 5,4 Mio. gemeldeten Infizierten (Datenstand 23.11.2021, RKI Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 13, Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/3wh47e66).

In der Mehrzahl der seroepidemiologischen Studien in Deutschland sank der Untererfassungsfaktor von 4 bis 5 im 1. Halbjahr 2020 auf etwa 2 im 2. Halbjahr 2020 (Neuhauser et al. 16.9.2021).

Eine Studie aus Spanien auf Grundlage landesweiter Daten aus dem Frühjahr 2020 kalkuliert die IFR auf 0,8 % (19.228 Todesfälle von 2,3 Mio. Infizierten), bei Männern höher (1,1 %) als bei Frauen (0,6 %) (Pastor-Barriuso et al. 14.12.2020). Aufgrund einer ähnlichen Altersstruktur ist es wahrscheinlich, dass diese Werte auf Deutschland übertragbar sind.

Altersspezifische IFRs berechneten Levin et al. (2020) mit Daten aus 34 vorwiegend europäischen und nordamerikanischen Ländern und Regionen. Die Ergebnisse verdeutlichen das in jungen Jahren niedrige, im mittleren Lebensalter ansteigende und bei älteren Menschen hohe Risiko. Die IFR beträgt nach dieser Studie

- 0,002 % bei Kindern von 10 Jahren
- 0,01 % bei 25-Jährigen
- 0,4 % bei 55-Jähigen
- 1,4 % bei 65-Jährigen
- 4,6 % bei 75-Jährigen
- 15 % bei 85-Jährigen.

Ioannidis (14.10.2020) berechnete in einer Metaanalyse mit Daten aus 51 Regionen bzw. Populationen eine IFR über alle Altersklassen von 0,27 %. Dieses Ergebnis fand viel Beachtung, insbesondere bei Personen und Gruppen, die die Meinung vertreten, dass die SARS-CoV-2-Pandemie in ihrer Bedeutung überschätzt werde. In einer Übersichtsarbeit über 6 systematische Übersichtsarbeiten berechnet derselbe Autor die weltweite IFR mit 0,15 % (Ioannidis 26.3.2021). In beiden Studien weist Ioannidis ausdrücklich darauf hin, dass die zugrunde liegenden Studien uneinheitlich, die Daten ungenau und die Interpretationen auch subjektiv sind.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus 24 Studien aus zahlreichen Ländern mit Daten von Februar bis Juni 2020 schätzt die IFR insgesamt auf 0,67 % (Meyerowitz-Katz und Merone 2020). Die Autor*innen weisen jedoch auf die erhebliche Streubreite der Ergebnisse und das hohe oder moderate Biasrisiko (Verzerrungsrisiko) der Mehrzahl der Einzelstudien hin.

Merke

Die Infektionssterblichkeitsrate von SARS-CoV-2 dürfte in Deutschland vor der Omikronphase bezogen auf die Gesamtbevölkerung bei 0,4 bis 0,9 % gelegen haben. Die IFR unterscheidet sich in Gruppen nach Lebensalter und Vorerkrankungen.

Fallsterblichkeitsrate

Die Fallsterblichkeitsrate (CFR, auch:Fall-Verstorbenen-Anteil) ist definiert als der Anteil der an einer Infektion Verstorbenen (Zähler) an der Anzahl aller an der Infektion Erkrankten (Nenner) in einem definierten Zeitraum (RKI 2015, S. 86).

$$\text{CFR} = \frac{\text{Anzahl der an einer Infektion Verstorbenen}}{\text{Anzahl der an der Infektion Erkankten}} \text{ x } 100$$

Die CFR für COVID-19 gibt also an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für einen an COVID-19 ^Erkrankten ist, an COVID-19 zu sterben.

Die Fallsterblichkeitsrate (CFR) liegt nach aktuellem Wissen bei Erkrankten unter 50 Jahren unter 0,1 % und steigt zunehmend an bis auf über 10 % bei Personen über 80 Jahre (RKI 2020c). Über alle Altersgruppen hinweg ergibt sich mit Datenstand 23.11.2021 eine CFR von 1,8 % (RKI. Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 13, Stand 26.11.2021 https://tinyurl.com/3wh47e66).

8.3.5 Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre

Übersterblichkeit (auch: Exzessmortalität) bezeichnet „eine gegenüber der Basismortalität als Folge einer Häufung bestimmter Erkrankungen erhöhte Sterblichkeit“ (RKI 2015, S. 93). Basismortalität ist die Sterblichkeit in einer Normalsituation. Die Normalsituation kann z. B. als Durchschnitt der letzten Jahre definiert sein. Liegt die aktuelle Sterblichkeit höher, als nach den Werten der Vergangenheit zu erwarten war, besteht Übersterblichkeit.

Verlorene Lebensjahre (engl. Years of life lost, YLL) bezeichnet den Verlust an Lebensjahren durch vorzeitigen Tod aufgrund einer spezifischen Todesursache. „Vorzeitig“ kann sich orientieren an der durchschnittlichen Lebenserwartung in einem Land, an einem festgelegten Wert, wie z.B. 65 Jahre, oder an der Lebenserwartung einer durchschnittlichen Person des jeweiligen Alters laut Sterbetafel; die verlorenen Lebensjahre entsprechen der so definierten Restlebenserwartung zum Todeszeitpunkt. Bei Personen, die an COVID- 19 verstorben sind, wird in den Studien die Differenz zwischen dem Todeszeitpunkt und der eigentlich verbleibenden Lebenserwartung gezählt. Der vorzeitige Tod jüngerer Menschen erhält wegen der naturgemäß höheren Zahl verlorener Lebensjahre im Vergleich zu Älteren ein höheres Gewicht (Martinez et al. 2019).

Übersterblichkeit: Studienergebnisse mit Vorsicht interpretieren

Für die Übersterblichkeit während der SARS-CoV-2-Pandemie wird die Sterblichkeit einer Bevölkerung in einem Prä-Pandemiezeitraum mit der Sterblichkeit während eines Zeitraums in der Pandemie verglichen. Diese Vergleiche können Fallstricke enthalten, die zu falschen Schlussfolgerungen verleiten. Für die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse sollten die Berechnungen eine Reihe von potenziellen Fehlern und unterschätzte Quellen der Unsicherheit berücksichtigen, wie z. B.:

- die sich verändernde Altersstruktur der Bevölkerung
- Anteil der Personen in Pflegeeinrichtungen
- Vollständigkeit der Registrierung von Todesfällen, insbesondere in Niedrigeinkommensländern
- die Wahl der Modellierung (S. 328) (Ioannidis et al. 14.4.2023, Levitt et al. 2022)

Bei alleiniger Betrachtung der sog. rohen Mortalität würde beispielsweise die Nicht-Berücksichtigung der zunehmenden Alterung der deutschen Bevölkerung zu starken Überschätzungen der Übersterblichkeit führen, wie weiter unten dargestellt.

Statistisches Bundesamt

Im Jahr 2022 sind in Deutschland 1,06 Mio. Menschen gestorben, entsprechend einem Anstieg von 35.000 Sterbefälle (3,4 %) zum Vorjahr. Ein Teil des Anstiegs ist dem Alterungseffekt zuzuschreiben, also dem zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung. Der Alterungseffekt bezüglich der Zahl der Sterbefälle wird durch die steigende Lebenserwartung abgeschwächt (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 10.1.2023 https://tinyurl.com/ysehz3ca und Statistisches Bundesamt 30.5.2023).

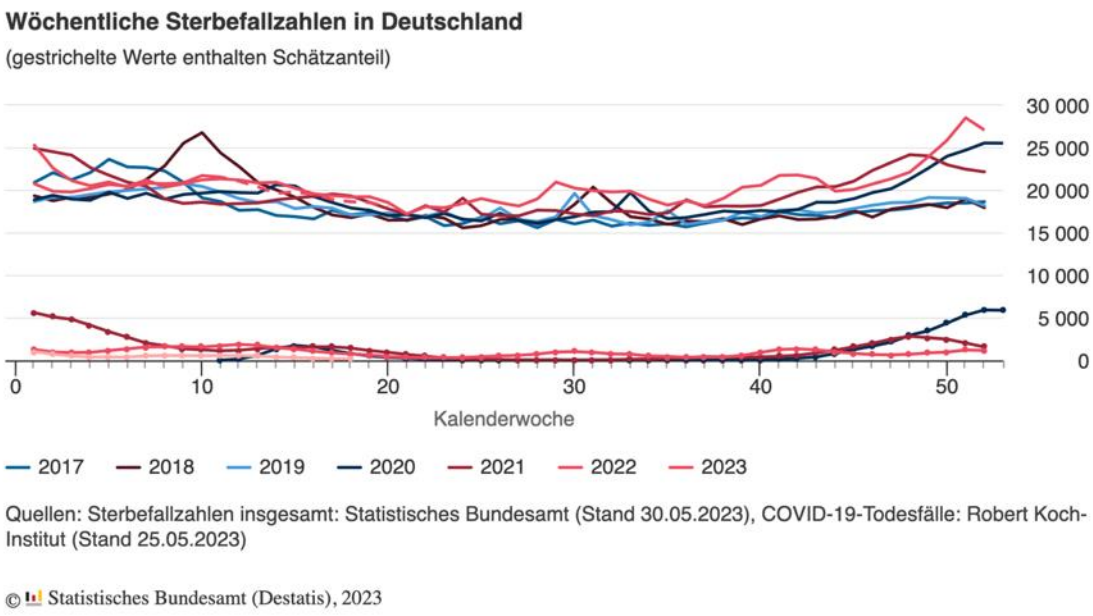


Abbildung 8–3: Wöchentliche Sterbefallzahlen in Deutschland 2017 bis 2023. Statistisches Bundesamt 30.5.2023 https://tinyurl.com/2p9h4wcz

Im Jahr 2021 waren 1,02 Mio. Menschen gestorben, entsprechend einem Anstieg zum Prä-Pandemiejahr 2019 um 8 %. Der Alterungseffekt erklärt dabei 2 bis 4 %. Im Januar 2021, während der 2. Pandemiewelle, lag die Zahl der Sterbefälle 25 % über dem Durchschnitt der 4 Vorjahre, im Februar 2 % und im März 6 % unter dem Durchschnitt der Vorjahre, was bei abklingender Welle dem Ausbleiben der jährlichen Influenzaepidemie zuzuschreiben ist. Während der 3. Welle lagen sie wieder über den Vergleichsjahren (April + 4 %, Mai + 7 %), während im Juni die Erhöhung um 17 % der Hitzewelle zuzuschreiben ist. Mit der 3. Welle stieg die Sterblichkeit zum Vergleichszeitraum um 10 % im September, 21 % im November und 22 % im Dezember (s. a. Abbildung 8–4). Ein Bezug zur Todesursachenstatistik liegt für 2021 überwiegend noch nicht vor (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 11.1.2022 https://tinyurl.com/2p8fdysy).

2020 verstarben in Deutschland 985.600 Menschen, 46 000 Menschen (5 %) mehr als im Vorjahr. Aufgrund der Alterung wären 20.000 zusätzliche Todesfälle (2 %) zu erwarten gewesen. 47.860 Menschen starben im Zusammenhang mit COVID-19, davon 39.758 Menschen an COVID-19 als Grundleiden und 8.102 Menschen mit COVID-19 als Begleiterkrankung. Von den an COVID-19 als Grundleiden Verstorbenen waren 70 % 80 Jahre oder älter. Von März 2020 bis Februar 2021 – den ersten 12 Monaten der Pandemie – starben 7,5 % oder fast 71.000 Menschen mehr als in den zwölf Monaten davor (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 9.12.2021 https://tinyurl.com/mu8knsna).

Abbildung 8–4 zeigt das Sterbegeschehen in Deutschland von Anfang 2020 bis Oktober 2021 in Form von monatlichen Sterberaten für Sterbefälle mit und ohne Beteiligung von COVID-19. Als Vergleich ist der Durchschnitt der mittleren Sterberaten der 4 Vorjahre aufgetragen (gepunktete blaue Linie). Die Übersterblichkeit im zeitlichen Zusammenhang mit den Pandemiewellen erscheint deutlich.

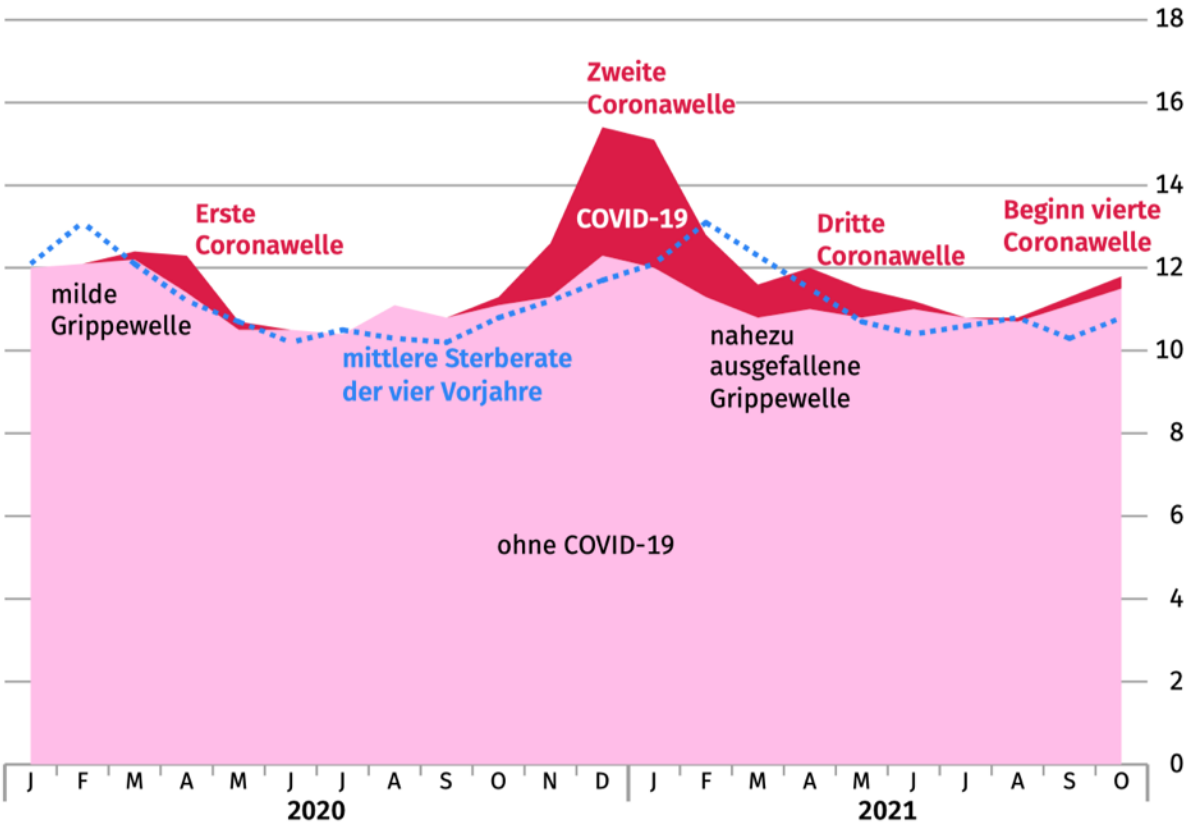


Abbildung 8–4: Sterberate der Gesamtbevölkerung nach Kalendermonat (normiert auf Kalenderjahre) je tausend Einwohner. Quelle: Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 9.12.2021, S. 3 https://tinyurl.com/mu8knsna

Den Verlauf der Sterblichkeit in Deutschland in den Jahren 2020 und 2021 im Vergleich zum Durchschnitt der Jahre 2016 bis 2019 stellt Abbildung 8–5 dar. Der Darstellung liegen die Daten des Statistischen Bundesamtes zugrunde. Im März 2020 begann die Sterblichkeit über das Niveau der Vorjahre zu steigen, nur von Januar bis März 2021 kam es zu einem zwischenzeitlichen Rückgang unter den Erwartungswert der Vorjahre. Eine Differenzierung nach den 16 Bundesländern zeigt

erhebliche Unterschiede mit überdurchschnittlichen Anstiegen u.a. in Sachsen, Brandenburg und Thüringen (Morfeld et al. 10.5.2022).

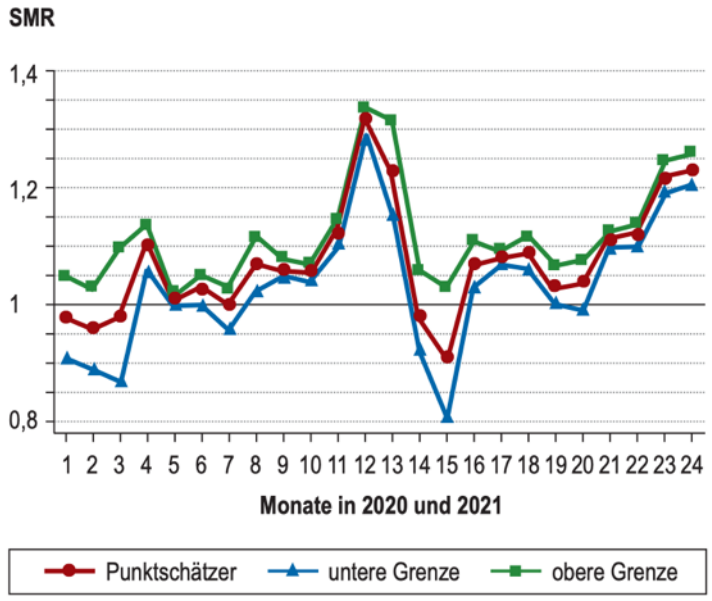


Abbildung 8–5: Mortalität Januar 2020 (1) bis Dezember 2021 (24) im Vergleich zu den Jahren 2016 bis 2019, dargestellt als Mittelwert (Punktschätzer; standardisierte Mortalitätsratios [SMR]) mit oberer und unterer Grenze des Vertrauensintervalls. Quelle: Morfeld et al. 10.5.2022.

Übersterblichkeit in Frankfurt am Main

In einer Analyse der altersadjustierten Sterblichkeit der ersten 4 Wellen der SARS-CoV-2-Pandemie in Frankfurt am Main zeigte sich nur für die 2. Welle eine Übersterblichkeit, die 10,6 % betrug und hauptsächlich über 80-Jährige betraf (Steul et al.28.4.2023).

Verlorene Lebensjahre in Deutschland während der SARS-CoV-2-Pandemie

Berechnungen auf Grundlage laborbestätigter SARS-CoV-2-Meldefälle zufolge gingen im Jahr 2020 in Deutschland 305.641 Lebensjahre durch COVID-19 verloren. Davon entfielen 60,1 % auf Männer und 39,9 % auf Frauen. Jeder Verstorbene verlor im Durchschnitt 9,6 Jahre (Männer 11,0 und Frauen 8,1 Jahre). Die Anzahl der Verstorbenen ist in den jüngeren Altersgruppen zwar niedriger als in den älteren; wegen der höheren verbleibenden Lebenserwartung ist die Anzahl verlorener Lebensjahre in den jüngeren Altersgruppen jedoch vergleichsweise hoch – für unter 70-Jährige machen sie von der Gesamtzahl verlorener Lebensjahre einen Anteil von 34,6 % bei Männern und 20,6 % bei Frauen aus (Rommel et al. 12.1.2021).

COVID-19-Sterblichkeit in den Bundesländern

Daten zur COVID-19-Sterblichkeit in den deutschen Bundesländern enthält eine Studie zu den COVID-19-Sterberaten in 191 Ländern und Regionen in den Jahren 2020 und 2021 (Wang et al. 10.3.2022, s. a. S. 305). Tabelle 8–1 zeigt erhebliche Unterschiede in der Sterblichkeit an COVID-19 pro 100.00 Einwohnern mit dem höchsten Wert für Sachsen und dem niedrigsten für Schleswig-Holstein.

Tabelle 8–1: COVID-19-Todesfälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland 1.1.2020 bis 31.12.2021. Quelle Wang et al. 10.3.2022

Land / Region	COVID-19-Todesälle pro 100.000 Einwohner
Deutschland	66,4
Baden-Württemberg	58,6
Bayern	72,2
Berlin	56,0
Brandenburg	92,6
Bremen	43,9
Hamburg	54,7
Hessen	68,1
Niedersachsen	42,3
Mecklenburg-Vorpommern	44,9
Nordrhein-Westfalen	55,8
Rheinland-Pfalz	56,1
Saarland	61,5
Sachsen	154,4
Sachsen-Anhalt	93,0
Schleswig-Holstein	32,4
Thüringen	132,4

Die erhöhte Sterblichkeit hat zu einem Rückgang der Lebenserwartung geführt. Während die Lebenserwartung in Deutschland vor der SARS-CoV-2-Pandemie jährlich um 0,1 Jahre angestiegen ist, fiel sie zum Pandemiejahr ab. Im Pandemiejahr sank die Lebenserwartung leicht. Im Jahr 2021 betrug der Rückgang im Vergleich zu 2019 bei Männern 0,6 Jahre, bei Frauen 0,4 Jahre. Die Unterschiede zwischen den Bundesländern sind erheblich (Abbildung 8–6). Für Ostdeutschland insgesamt betrug der Verlust für Männer 1,3 Jahre für Frauen 0,8 Jahre. In den Bundesländern

Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen lag die Lebenserwartung von Männern 2021 im Vergleich zu 2019 rund 1 1/½ahre niedriger, bei Frauen etwas mehr als ein Jahr.

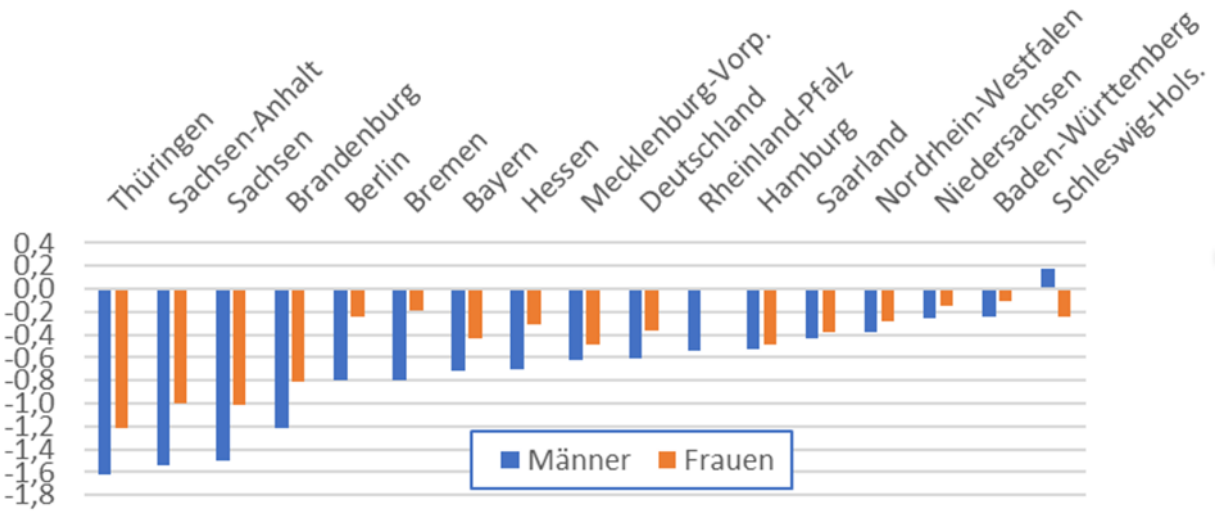


Abbildung 8–6: Veränderung der Lebenserwartung 2021 gegenüber 2019 auf Ebene der Bundesländer. Datenquelle: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BIB) 17.8.2022 https://tinyurl.com/yhkrpek4

Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre in der EU

Das **EuroMOMO-Projekt** (**Eu**ropean **mo**nitoring of excess **mo**rtality for public health action, https://www.euromomo.eu) veröffentlicht wöchentlich die Mortalitätsdaten von 25 Europäischen Ländern. Abbildung 8–7 dokumentiert die Sterblichkeit aller 25 Länder von Mitte 2016 bis Mitte 2021.

Im Winter 2017 bis 2019 war die Sterblichkeit entsprechend der alljährlichen Influenza-Saison erhöht. Im Jahr 2020 begann ein Anstieg der Mortalität in Kalenderwoche 10 (Woche ab 9.3.2020), erst etwa in Kalenderwoche 24 (Woche ab 15.6.2020) war ein Rückgang auf Normalniveau zu verzeichnen.

Im Vergleich zum Durchschnitt der Jahre 2016 bis 2019 wird die Zahl der Todesfälle im März und April 2020, die der Übersterblichkeit zuzurechnen sind, in den 26 Ländern auf mehr als 172.400 geschätzt, davon

- 157.400 in der Altersgruppe 65 Jahre oder älter
- 12.900 in der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre
- 1500 bei den 15- bis 44-Jährigen.

(EuroMOMO Bulletin, Week 1, 2021 https://euromomo.eu/bulletins/2020-22, s. a. Vestergaard et al. 2020.)

Im Herbst 2020 mit stieg die Mortalität erneut an mit Höhepunkt um die Jahreswende 2020/2021, einhergehend mit dem Anstieg der SARS-CoV-2-Infektionen (Abbildung 8–7).

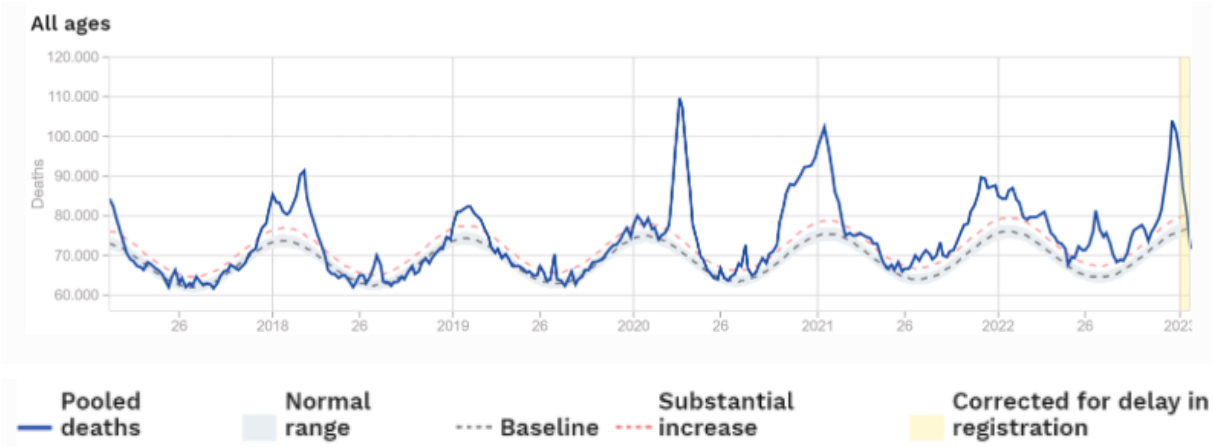


Abbildung 8–7: Todesfälle in 25 Europäischen Ländern, alle Altersgruppen, ab Mitte 2016 bis Woche 4/2023. Quelle: EuroMOMO Bulletin, Woche 4/2023 https://euromomo.eu

Die Gewinne und Verluste an Lebenserwartung in den Jahren vor der Pandemie und in den Jahren 2019 bis 2021 zeigt Abbildung 8–8. Im EU-Raum beträgt der Verlust an Lebenserwartung im Zusammenhang mit der Pandemie mehr als ein Jahr.

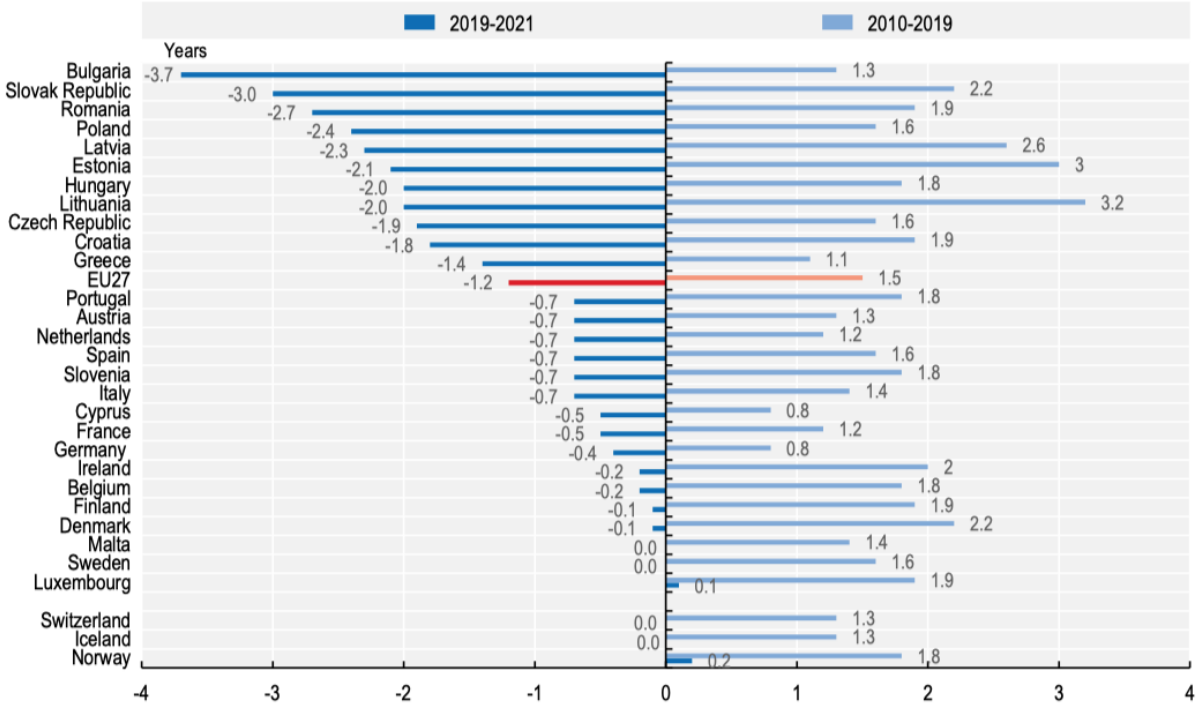


Abbildung 8–8: Gewinne und Verluste an Lebenserwartung in den 27 EU-Staaten. Quelle OECD 2022, S. 89

Für die USA schätzen Reif et al. (21.9.2021) die Zahl der verlorenen Lebensjahre im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie bis zum 13.3.2021 auf 9,08 Mio. Davon entfallen 4,7 Mio. Jahre auf die Altersgruppe der 25- bis 64-Jährigen. Bei Berücksichtigung der Lebensqualität (Konzept des Qualitätskorrigierten Lebensjahres; engl. Quality Adjusted Life Year, QALY

https://tinyurl.com/fuczmcv7) beträgt der Verlust 6,62 Mio. QALYs, von denen 3,6 Mio. (54%) auf die 25- bis 64-Jährigen entfallen.

Für die historische Einordnung der SARS-CoV-2-Pandemie wurden die monatlichen Sterberaten für die Schweiz, Schweden und Spanien seit Ende des 19. Jahrhunderts aufgearbeitet. Bis auf den Bürgerkrieg in Spanien waren diese 3 Länder nicht von den Kriegen des 20. Jahrhunderts und dem dazugehörigen Sterbegeschehen betroffen. Die Angaben in Abbildung 8–9 stellen die Differenz der beobachteten und den – aufgrund der 5 jeweiligen Vorjahre – erwarteten Werten für Jahreszeiträume dar. Die Übersterblichkeit pro 100.000 Einwohner betrug im Pandemiejahr 2020 für die Schweiz 100 pro 100.000 Einwohner, für Schweden 75 pro 100.000 Einwohner und für Spanien 155 pro 100.000 Einwohner. Die Influenzapandemie ging 1918 mit einer 6- bis 7-fach höheren Übersterblichkeit einher. Die SARS-CoV-2-Pandemie ist seitdem aber die Pandemie mit der höchsten Übersterblichkeit (Staub et al. 1.2.2022).

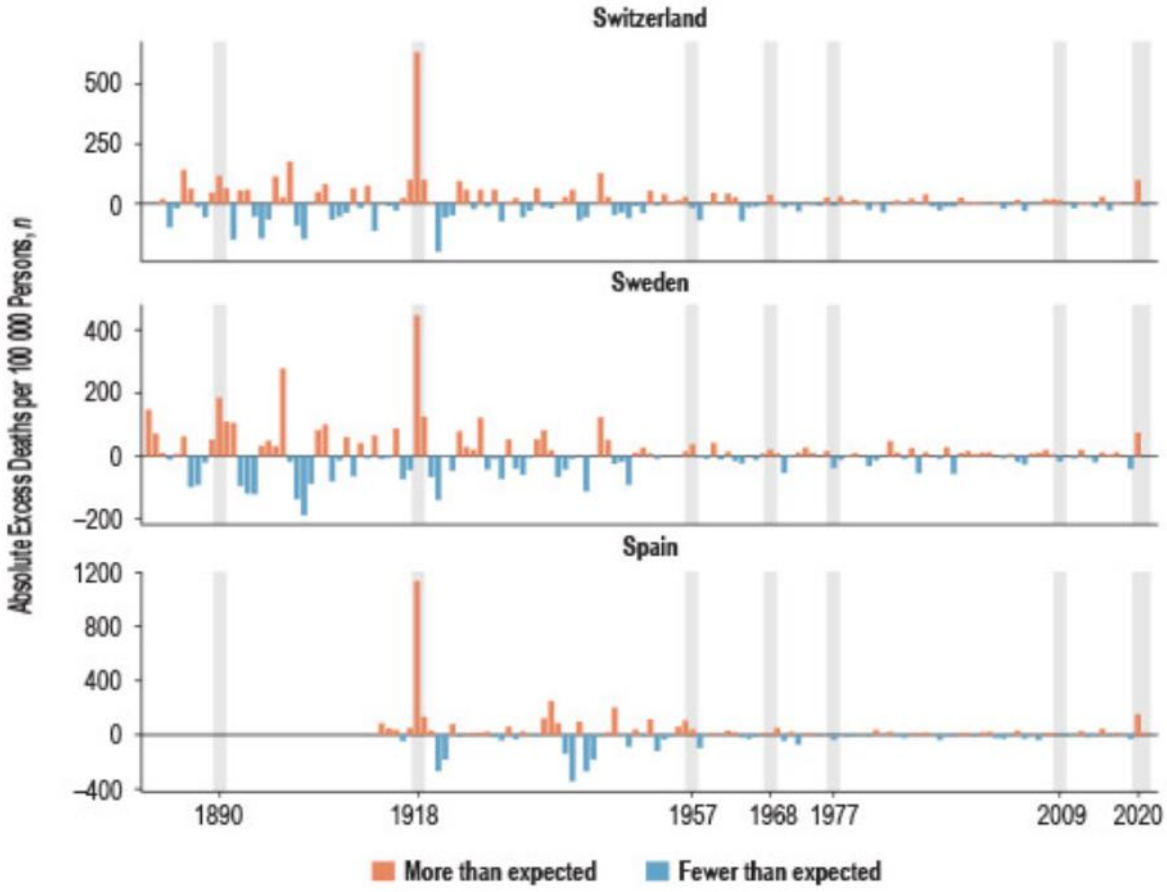


Abbildung 8–9: Jährliche Übersterblichkeit in der Schweiz, in Schweden und in Spanien pro 100.000 Einwohner seit Ende des 19. Jahrhunderts. Die Null-Linie entspricht den erwarteten Todesfällen. Die grauen Schatten markieren Pandemiejahre. Die y-Achsen unterscheiden sich für die 3 Länder. Quelle: Staub et al. 1.2.2022

Übersterblichkeit und Lebenserwartung in Hocheinkommensländern

Die COVID-19-Mortalität und die Übersterblichkeit für die EU-Länder zeigt Abbildung 8–10.

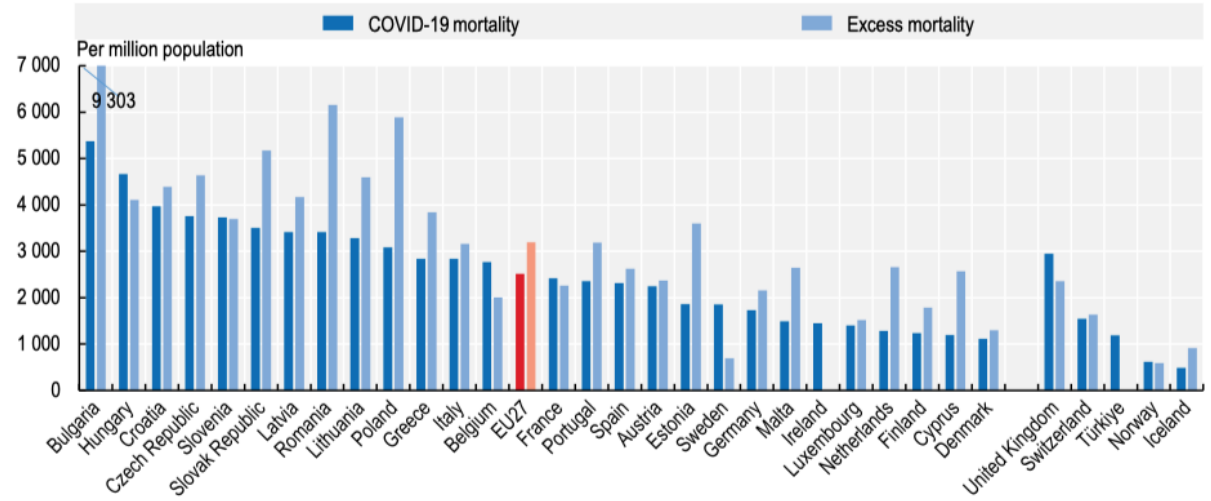


Abbildung 8–10: Die COVID-19-Mortalität und die Übersterblichkeit in der EU von März 2020 bis Juni 2022. Quelle: OECD 2022, S. 93

Die in der Pandemie in den USA aufgetretene Übersterblichkeit zeigt Abbildung 8–11 im zeitlichen Verlauf. Die rote bzw. und gelbe Linie stellen etwas unterschiedlich kalkulierte Schwellen für Übersterblichkeit dar. Die mit Plus-Zeichen versehenen Werte bezeichnen die Übersterblichkeit.

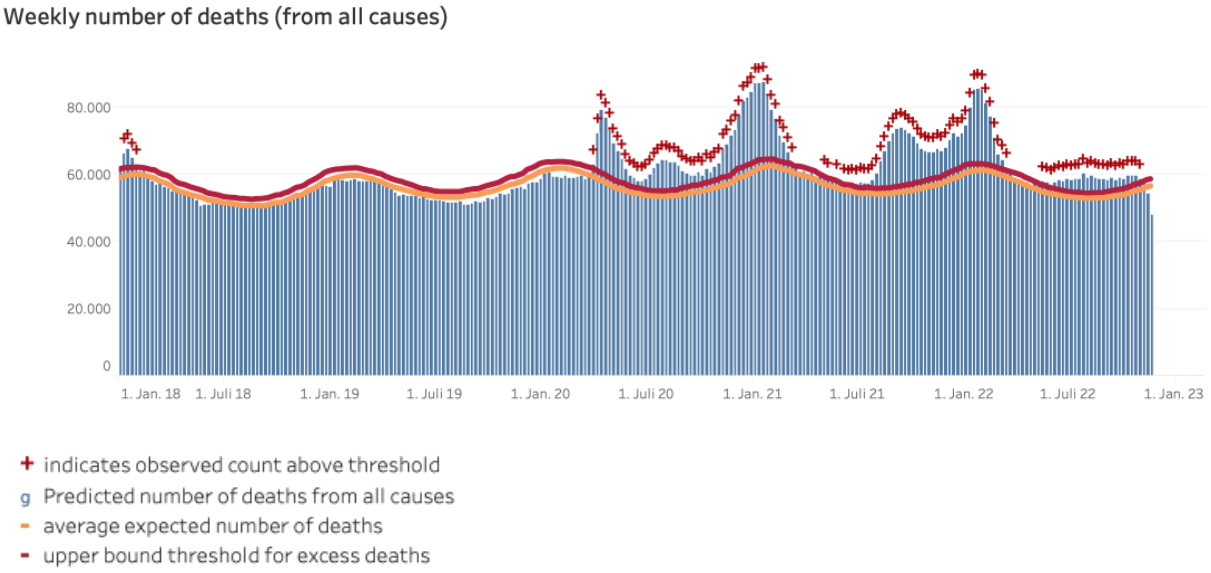


Abbildung 8–11: Anzahl der Todesfälle (alle Ursachen) und Übersterblichkeit in den USA. Die rote bzw. gelbe Linie stellt eine Schwelle dar, oberhalb derer Übersterblichkeit besteht.
Quelle CDC https://tinyurl.com/5t2f39u9

In den USA verstarben zwischen Ende Juni 2021 und Ende März 2022 112 von 100.000 Personen an COVID-19. In den 10 US-Bundesstaaten mit den höchsten Impfraten starben 75 von 100.000, in den Bundesstaaten mit den niedrigsten Impfraten 146 von 100.000. Die Übersterblichkeit (alle Todesursachen) betrug 145 pro 100.000. Die Übersterblichkeit in 20 OECD-Hocheinkommensländern liegt zwischen 5,1 pro 100.000 (Neuseeland) und 82,2 pro 100.000 (Finnland). Die Übersterblichkeit in

den 10 US-Bundesstaaten mit der höchsten Impfrate liegt mit 65,1 pro 100.000 jedoch im Bereich der OECD-Länder (Bilinski 18.11.2022).

Das US-amerikanische National Center for Health Statistics der CDC schätzte die Zahl der COVID-19-bedingten zusätzlichenTodesfälle bis zum 10.7.2021 auf 601.124 (COVID-19 Mortality Overview. Deaths Attributed to COVID-19 on Death Certificates https://tinyurl.com/yckkz7e9). Der Großteil der Verstorbenen war älter als 65 Jahre (476.728 / 79,3 %), erheblich war jedoch auch der Anteil der in den mittleren Lebensjahren Verstorbenen (45 bis 64 Jahre, 107.585 / 17,9 %), relevant auch der Anteil der unter 45-Jährigen (16.811 / 2,8 %). Ethnische Minderheiten, wie Hispanoamerikaner (Hispanic) und Schwarz (Non-Hispanic Black) sind – bezogen auf ihren Anteil an der Gesamtbevölkerung – überproportional betroffen.

Die Entwicklung der Lebenserwartung in den USA für die Jahre 2000 bis 2021 zeigt Abbildung 8–12. Von 2019 auf 2021 hat sich Lebenserwartung um 2,7 Jahre verringert, bei Frauen um 2,3 Jahre und bei Männern um 3,1 Jahre (Arias et al. 2022).

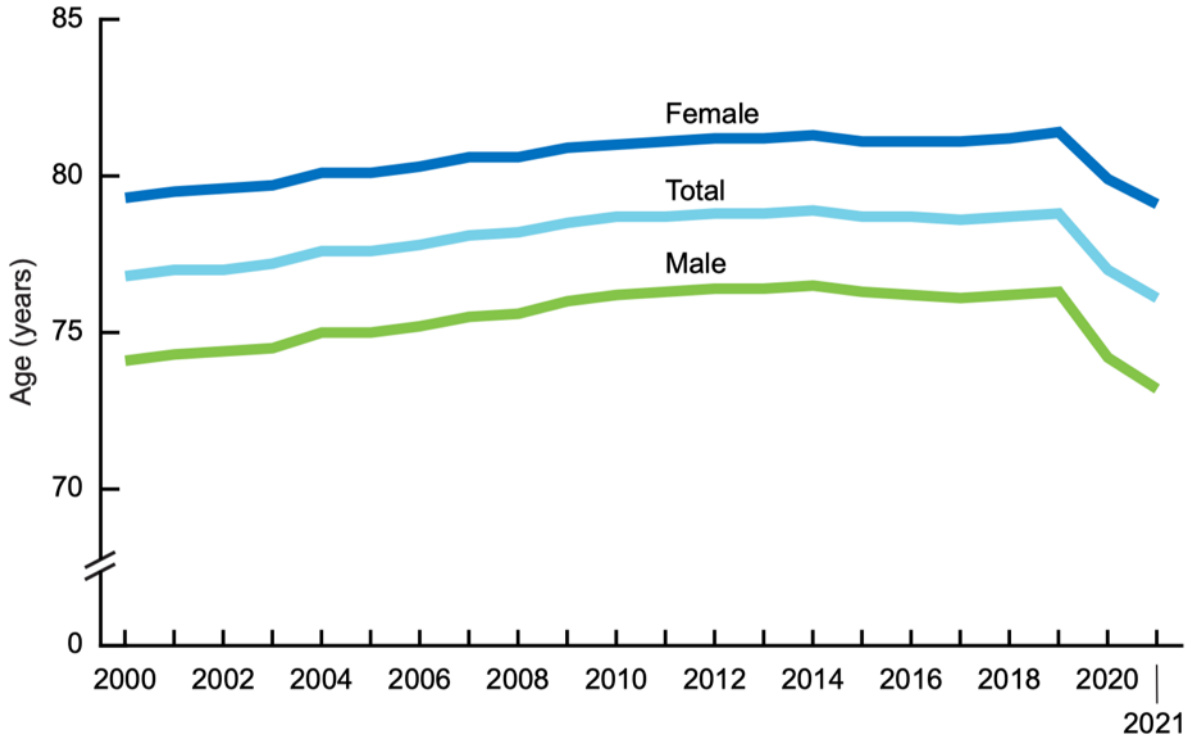


Abbildung 8–12: Lebenserwartung bei Geburt in den USA für die Jahre 2000 bis 2021.
Quelle: Arias et al. 2022

Gruppen mit einer von vornherein niedrigeren Lebenserwartung hatten die stärksten Verluste zu verzeichnen, am deutlichsten die Gruppe der amerikanischen Indianer und Alaska-Ureinwohner (AIAN) (Abbildung 8–13).

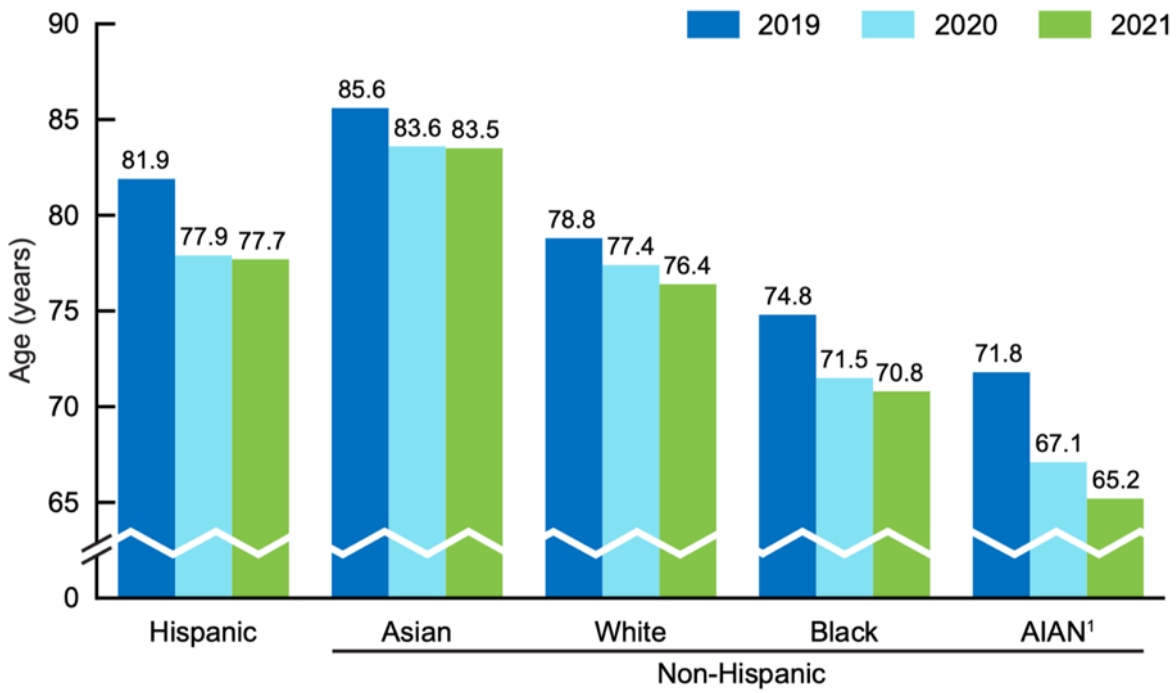


Abbildung 8–13: Lebenserwartung ab Geburt der hispanischen und der nicht-hispanischen Bevölkerungsgruppen (hispanisch; nicht-hispanisch asiatisch, weiß, schwarz, amerikanischer Indianer oder Alaska-Ureinwohner (non-Hispanic American Indian or Alaska Native, AIAN).
Quelle: Arias et al. 2022

Übersterblichkeit in Hocheinkommensländern

Einer Auswertung der Mortalitätsstatistiken von 29 Hocheinkommensländern zufolge sind 2020 etwa 979.000 Menschen mehr gestorben, als nach den Zahlen der Vorjahre zu erwarten gewesen wäre. Die 5 Länder mit der in absoluten Zahlen höchsten Übersterblichkeit waren die USA (458.000) Italien (89.100), England und Wales (85.400), Spanien (84.100) und Polen (60.100). Keine Übersterblichkeit zeigte sich in Neuseeland, Norwegen und Dänemark (Islam et al. 19.5.2021). Abbildung 8–14 zeigt die Übersterblichkeit in absoluten Zahlen und als Rate pro 100.00 Einwohner.

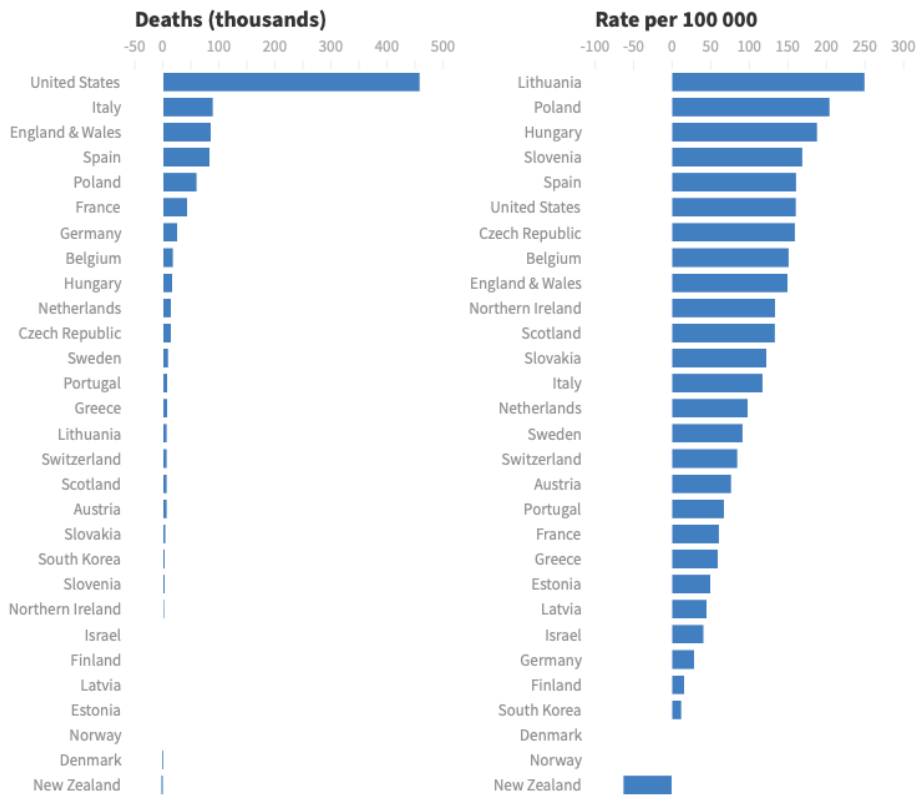


Abbildung 8–14: Übersterblichkeit in absoluten Zahlen (rechts) und als alterstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner. Quelle: Islam et al. 19.5.2021

In 27 von 29 Ländern nahm die Lebenserwartung ab Geburt im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019 ab. In 11 Ländern betrug der Rückgang für Männer und in 8 Ländern für Frauen mehr als 1 Jahr. Vergleichbare Anstiege der Mortalität waren in Westeuropa seit dem 2. Weltkrieg und in Osteuropa nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion nicht zu verzeichnen (Aburto et al. 26.9.2021).

Abbildung 8–15 zeigt Veränderungen der Lebenserwartung für ausgewählte Länder.

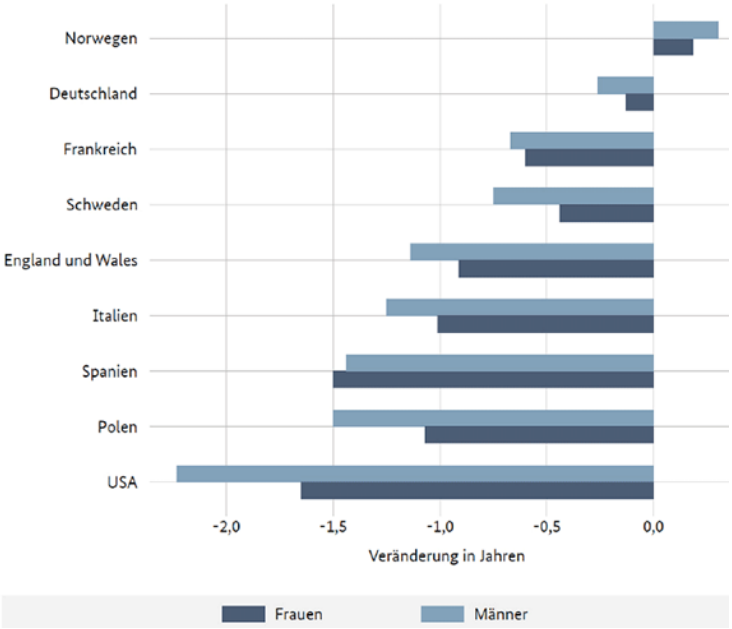


Abbildung 8–15: Veränderung der Lebenserwartung 2020 im Vergleich zu 2019.
Quelle: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Pressemitteilung 12.10.2021
https://tinyurl.com/jd9fw28a

Eine Untersuchung der COVID-19-Todesfälle in 81 Ländern ergibt bis zum 6.1.2021 20,5 Mio. verlorene Lebensjahre. Diese Zahl berechnet sich aus der Differenz des Lebensalters der Verstorbenen und der durchschnittlichen Lebenserwartung der jeweiligen Länder. In den schwer betroffenen Ländern ist die Zahl der verlorenen Lebensjahre 2- bis 9-mal höher als in einer normalen Grippesaison. Das durchschnittliche Sterbealter liegt bei 72,9 Jahren. Der Beitrag der 55- bis 75-Jährigen zu den verlorenen Lebensjahren beträgt 44,9 %, der Verstorbenen unter 50 Jahren 30,2 % (Pifarré i Arolas et al. 18.2.2021).

Auf der Website von The Economist wird die COVID-19-Übersterblichkeit auf mehrere Arten graphisch dargestellt (Tracking covid-19 excess deaths across countries https://tinyurl.com/2p9ca62j).

8.3.6 Globale Übersterblichkeit

Die globale Übersterblichkeit wird für die Jahre 2020 und 2021 auf Grundlage von Daten der WHO auf 14,83 Mio. geschätzt. Diese Zahl ist um den Faktor 2,74 höher als die 5,42 Mio. von der WHO erfassten COVID-19-Toten. Die Diskrepanz ist im Wesentlichen bedingt durch Unterschiede in der Kapazität zur Diagnostik, in der Verfügbarkeit von Tests, in der Bescheinigung von COVID-19 als Todesursache und in der Zahl der Toten infolge von Kollateralschäden der Pandemie (Msemburi et al. 2022).

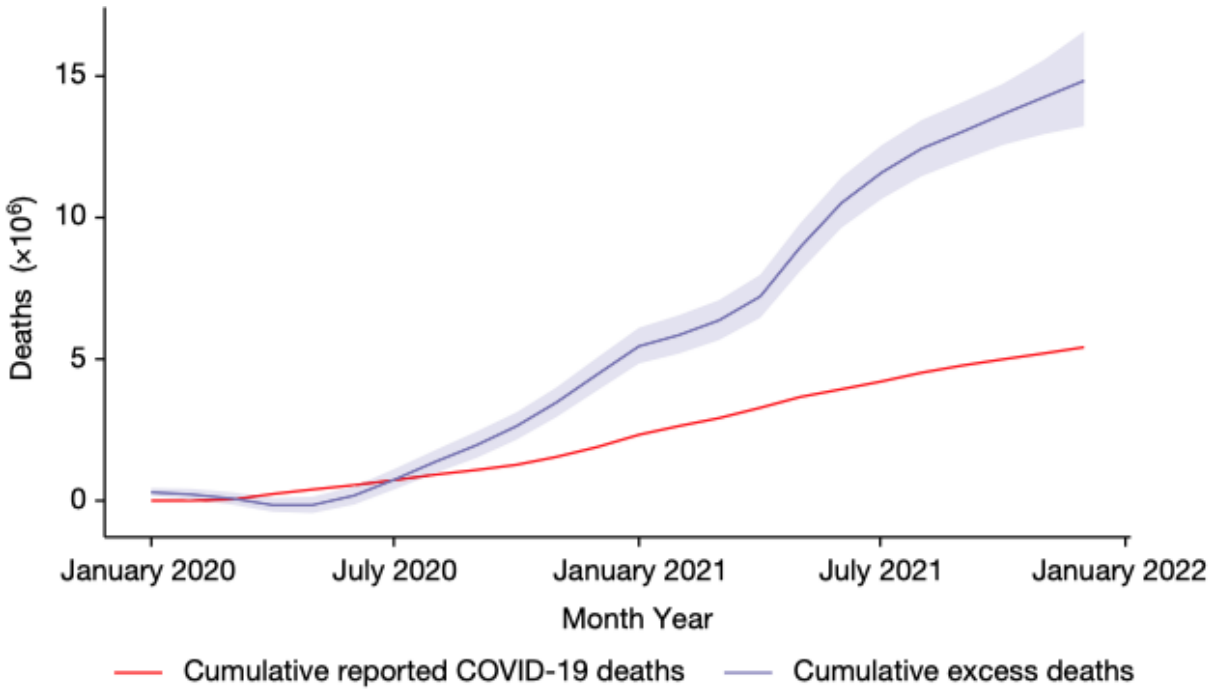


Abbildung 8–16: Globale Exzesssterblichkeit (graue Linie) und COVID-19-Tote (rote Linie) nach WHO-Daten. Quelle: Msemburi et al. 2022

8.3.7 COVID-19 in Altenheimen in Deutschland: Ausbrüche, Inzidenz und Mortalität

Gemeinschaftseinrichtungen, wie Alten- und Pflegeheime, sind in der COVID-19-Pandemie von besonderer Bedeutung. Die Bewohner:innen haben aufgrund des engen Zusammenlebens und der Kontakte mit Pflegepersonal und Besucher:innen ein hohes Ansteckungsrisiko und sind aufgrund ihres Alters und der gehäuften medizinischen Risikofaktoren in besonderem Maße im Hinblick auf schwere Verläufe und Tod gefährdet. Abbildung 8–17die Zahl der Ausbrüche und die Zahl der dabei Infizierten in Deutschland im Verlauf der Pandemie.

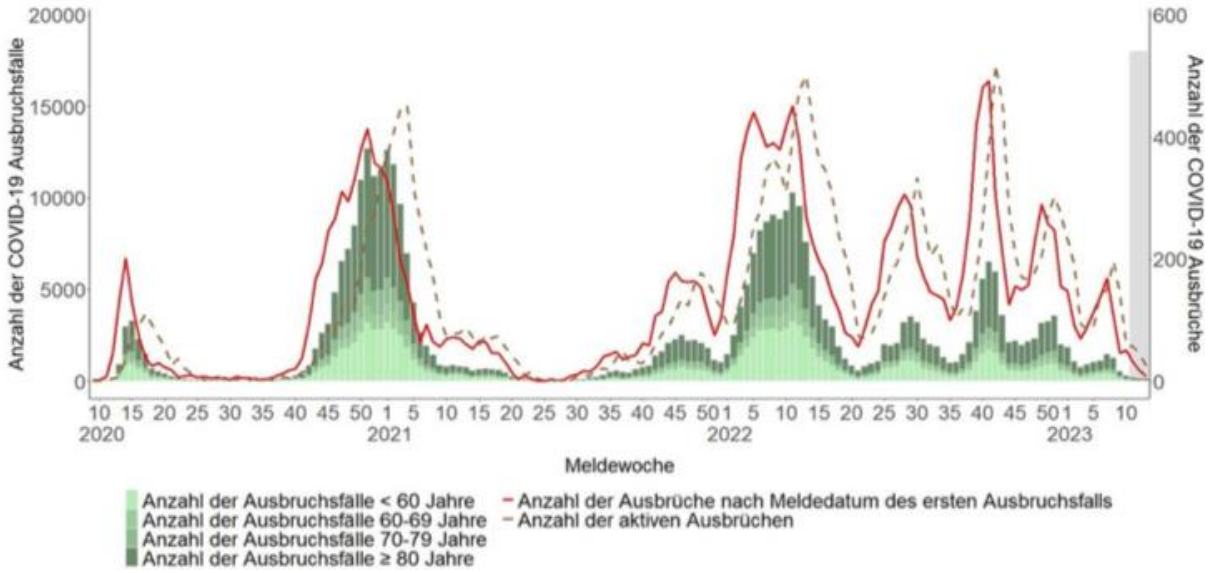


Abbildung 8–17: Gemeldete COVID-19-Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen mit mindestens 2 Fällen nach Meldedatum des ersten Ausbruchsfalls seit MW 10/2020. Die Ausbruchsfälle mit der Angabe <60 Jahre umfassen auch Besucherinnen und Besucher sowie Mitarbeitende der Einrichtungen. Datenstand 3.4.2023. Quelle: RKI. Wöchentlicher COVID-19-Bericht des RKI vom 6.4.2023, S. 8.

In 4 Altenheimen in Frankfurt am Main mit insgesamt 530 Heimplätzen kam es von Beginn der Pandemie bis August 2022 zu 366 SARS-CoV-2-Infektionen. Die Zahl der Infizierten betrug 93 im Jahr 2020, 43 im Jahr 2021 und 230 bis von Januar bis August 2022. 2021 waren 53,5 % mindestens zweimal geimpft, 2022 86 %, von diesen wiederum hatten 85 % eine Auffrischimpfung erhalten. Der Anteil der Hospitalisierungen sank von 24,7 % 2020 auf 18,6 % im Jahr 2021 auf 8,3 % im Jahr 2022. Die Hospitalisierungsrate betrug bei den Ungeimpften 22,1 %, bei den Geimpften 8,1 %, die Todesrate

bei den Ungeimpften 17,2 %, bei den Geimpften 1,8 %. Die COVID-19-Krankheitsverläufe waren somit im Jahr 2022 im Vergleich zu den Vorjahren deutlich leichter (Heudorf et al. 6.12.2022).

In der ersten Welle dürfte ein erheblicher Teil der Ausbrüche und Todesfälle auf anfangs fehlende Schutzkonzepte, das Fehlen persönlicher Schutzausrüstungen, unzureichende Teststrategien und fehlende Abstimmung des Handelns von Landesregierungen, Einrichtungsträgern und Gesundheitsämtern zurückzuführen sein. Durch die seit langem beklagte Personalknappheit in den Heimen haben sich diese Mängel besonders gravierend ausgewirkt. Ein wirksamer Schutz der Heimbewohner*innen ist allerdings auch in der zweiten Welle vielerorts nicht gelungen.

Nach den Zahlenangaben des RKI waren bis Ende bis März 2021von den insgesamt 76.342 im Zusammenhang mit COVID-19 Verstorbenen 12.772 Bewohner von Pflegeeinrichtungen (RKI, Täglicher Lagebericht 31.3.2021). Wegen Datenlücken im Meldeweg könnte dieser Anteil eine Unterschätzung sein.

Die Zahl der gemeldeten COVID-19-Ausbrüche und der von einem Ausbruch Betroffener in Altenheimen untersuchte eine Arbeitsgruppe für den Zeitraum März 2020 bis September 2021 (Woche 10 bis 50/2021) (Suwono et al. 20.2.2022). Von Juli 2020 bis Februar 2021 wurden 4466 Ausbrüche mit durchschnittlich 30 Fällen pro Ausbruch gemeldet, von Februar bis Juni 2021 846 Ausbrüche und Juni bis September 2021 196 Ausbrüche mit jeweils etwa 10 Fällen pro Ausbruch.

Mit etwas längerer Beobachtungszeit (Meldewoche 9/2020 bis 52/2021) zählten dieselbe Arbeitsgruppe 7794 Ausbrüche mit 177.696 Ausbruchsfällen in Alten- und Pflegeheimen (Said et al. 3.5.2022). Der Fall-Verstorbenen-Anteil unter allen Ausbruchsfällen betrug 14,5 %, in der Altersgruppe ab 60 Jahren 19,5 %. Den Verlauf der Ausbruchsfälle zeigt Abbildung 8–18. Der zeitliche Zusammenhang des Abfalls der Zahl der Ausbruchsfälle in Altenheimen mit dem Beginn der Impfkampagne, die prioritär bei alten Menschen und organisiert in Altenheimen durchgeführt wurde, ist deutlich.

(

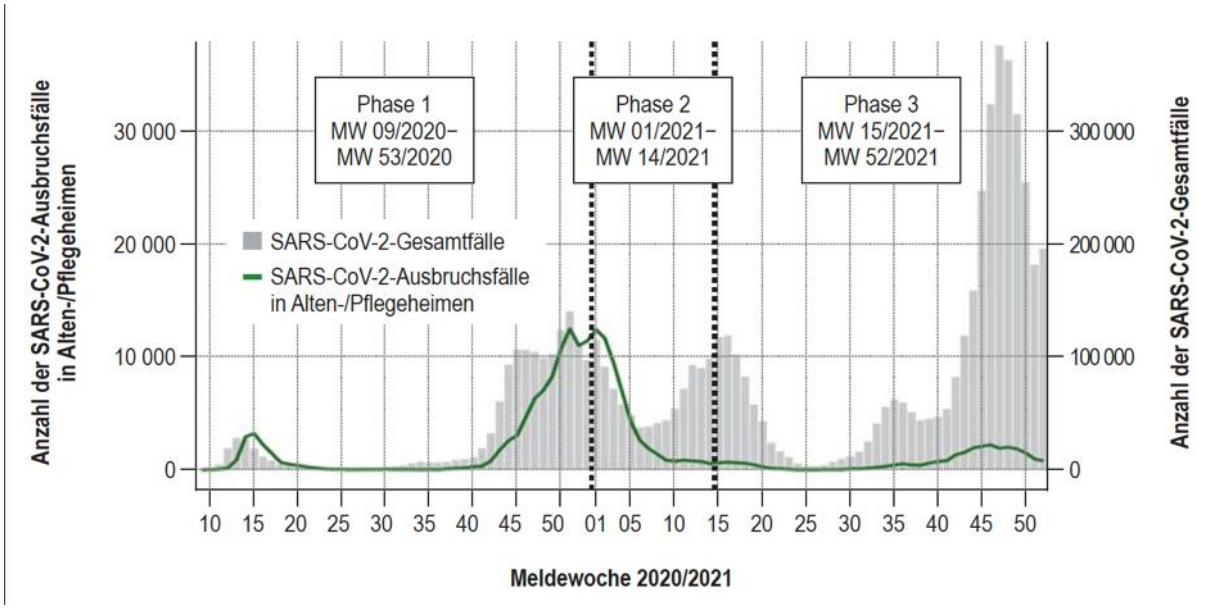


Abbildung 8–18: Ausbruchsfälle in Alten- und Pflegeheimen und der SARS-CoV-2-Fallzahlen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland zwischen MW 09/2020 bis 52/2021. Quelle: Said et al. 3.5.22

Abbildung 8–19: … keine Entschuldigung für die groben Versäumnisse beim Schutz alter Menschen vor dem vermeidbaren Tod an COVID-19.
St.-Marien- und St.-Nikolai-Friedhof, Berlin, Prenzlauer Berg. Eigenes Foto

Den Daten der AOK zufolge lag die Sterblichkeit von Versicherten, die Leistungen für stationäre Pflege erhielten, zwischen dem 6. Und 20.4.2020 20 % höher als im Mittel der Jahre 2015 bis 2019, in der 2. Welle von Oktober bis Dezember um durchschnittlich 30 %. Kurz vor Beginn der COVID-19-Impfkampagne starben 13 von 100 Heimbewohnern, entsprechend einer Übersterblichkeit von 80 % gegenüber dem Mittel der Jahre 2015 bis 2019. Abbildung 8–20 zeigt den Anteil der verstorbenen Heimbewohner*innen im Vergleich der Jahre 2015 bis 2020

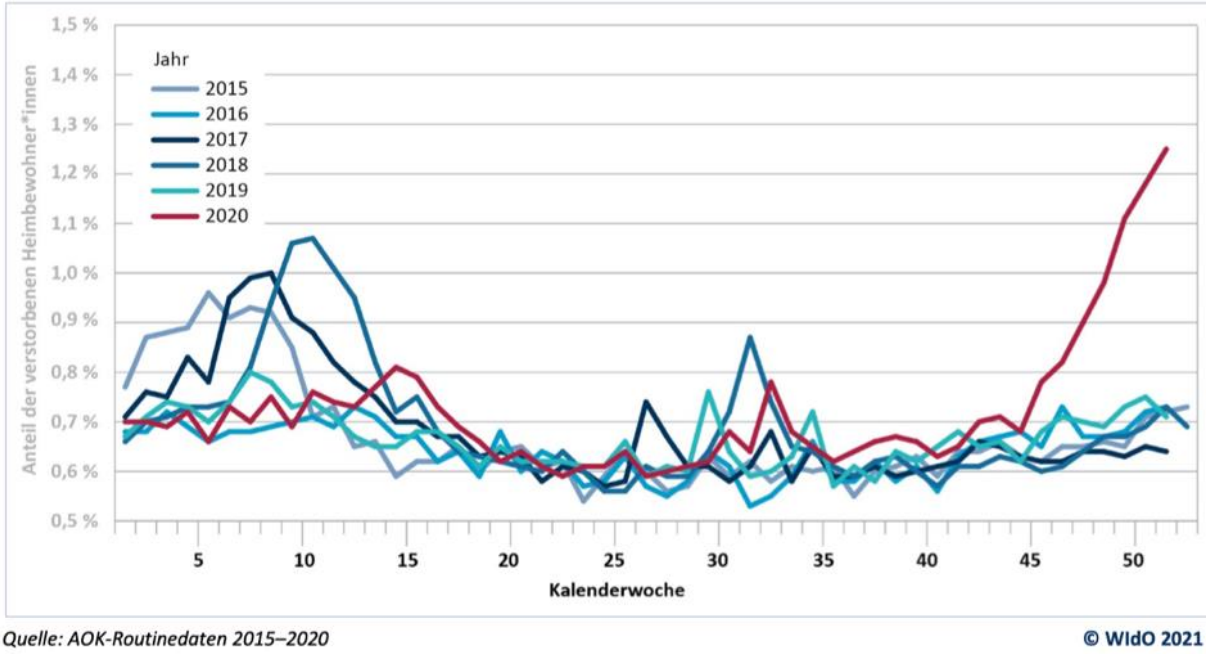


Abbildung 8–20: Sterblichkeit von vollstationär Pflegebedürftigen in den Jahren 2015 bis 2020. Quelle: Pressemitteilung WidO 29.6.2021 https://tinyurl.com/24xj4x7e

Mit Blick in die Zukunft ist nicht nur für die Gruppe der Heimbewohner aufzuarbeiten, welcher Teil der Todesfälle durch eine angemessene Vorbereitung auf eine Pandemie („pandemic preparedness“) hätte vermieden werden können.

8.3.8 COVID-19 und saisonale Influenza – Covid-19 nicht schlimmer als eine Grippe?

Eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 bzw. die Erkrankung COVID-19 sei nicht schlimmer als eine Grippe. Die zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie getroffenen Maßnahmen seien daher nicht verhältnismäßig, lautet eine immer wieder vorgebrachte Aussage.

Eine Schweizer Studie ergab eine höhere Mortalität für im Krankenhaus behandelte Patienten mit COVID-19 unter der Omikronvariante im Vergleich zu Patienten mit Influenza (Portmann et al. 15.2.2023, s. S. 52).

Neue Studien ergeben ein anderes Bild. Im Vergleich aller in Frankreich stationär aufgenommenen COVID-19-Patient:innen (März bis April 2020) mit allen wegen Influenza aufgenommenen Patient*innen (Dezember 2018 bis Februar 2019) war die Sterblichkeit (Fallsterblichkeitsrate) bei COVID-19-Patient*innen fast 3fach erhöht, Komplikationen wie akutes Lungenversagen, Lungenembolie, septischer Schock und akutes Nierenversagen traten häufiger auf (Piroth et al. 17.12.2020).

Eine methodisch ähnliche amerikanische Studie mit den Daten der mehr als 9 Mio. Personen, die über das US Department of Veterans Affairs gesundheitlich versorgt werden, ergab vergleichbare Ergebnisse (Xie et al. 15.12.2020). Verglichen wurden 3641 COVID-19-Patient:innen, die zwischen dem 1.2. und 17.6 2020 ins Krankenhaus aufgenommen wurden mit 12.676 Influenza-Patient:innen zwischen 2017 und 2019. Bei Patient:innen mit der Diagnose COVID-19 war das Sterberisiko um den Faktor 4,97 erhöht, die Wahrscheinlichkeit für mechanische Beatmung 4,01fach und die Wahrscheinlichkeit für die Verlegung auf die ICU 2,41fach (alle Werte für Alter und weitere Einflussfaktoren adjustiert).

Im Vereinigten Königreich starben vom 13.3.2020 bis zum 1.4.2022 laut Todesbescheinigung mehr als 148.606 Menschen als Folge von COVID-19. Infolge Influenza und Pneumonie starben im selben Zeitraum 35.007 Menschen. Bei diesem direkten Vergleich ist jedoch zu bedenken, das Influenza unterdiagnostiziert ist und häufig den Tod an anderen Ursachen, wie z. B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, beschleunigt (ONS 23.5.2022).

Im Zusammenhang mit der für zahlreiche Länder belegten Übersterblichkeit parallel zur ersten und jetzt auch zweiten SARS-CoV-2-Infektionswelle dürfte für die These, COVID-19 sei nicht gefährlicher als eine Grippe bzw. die saisonale Influenza, kein Raum mehr bleiben.

Bedacht werden sollte auch, dass im Zusammenhang mit den NPI die Zahl der akuten Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern in Deutschland drastisch zurückgegangen ist.

8.3.9 Weiterer Verlauf der Pandemie

Bei fallenden Inzidenzen, geringerer Krankheitsschwere und breiter Bevölkerungsimmunität durch Impfung und Infektionen insbesondere durch Omikron, stuft das RKI die Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland insgesamt als moderat ein (Website RKI. Risikobewertung zu COVID-19, Stand 2.2.2023). Der Virologe Drosten bezeichnete das Infektionsgeschehen als erste endemische Welle mit SARS-CoV-2, die Pandemie sei nach seiner Einschätzung vorbei (Tagesspiegel 27.12.2022 https://tinyurl.com/2p87xht9).

Mitte 2021 hatten Kofman et al. (8.7.2021) 4 Szenarien für Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie Szenarien beschrieben:

- Eradikation (Ausrottung): dauerhafte Senkung der SARS-CoV-2-Inzidenz auf Null durch ausreichende und langanhaltende Herdenimmunität auch gegen neu auftretende Virusvarianten vermittelt durch Impfung und natürliche Immunität durch Infektion. Auch die Ansteckung von Menschen durch virustragende Tiere müsste verhindert werden.
- Elimination: Zurückdrängen der Infektion auf ein niedriges Niveau, auf dem Infektketten, Ausbrüche und endemisches Vorkommen (s. S. 259) ausgeschlossen sind.
- Kohabitation / endemischer Zustand: ein „Zusammenleben“ mit dem Virus, bei dem durch Impfimmunität und natürliche Immunität schwere COVID-19-Erkrankungen verhindert, Infektketten unterbrochen und neu auftretende Varianten beherrscht werden. (Kofman et al. 8.7.2021)

Eine Ausrottung des SARS-CoV-2 dürfte nicht möglich sein, weil weder Infektion noch Impfung zu vollständiger (steriler) Immunität führen und es tierische Reservoire gibt. Darüber hinaus erschweren die ständigen Mutationen mit zuletzt erhöhter Übertragbarkeit und vermehrter Immunflucht (S. 21) die Eindämmung durch Impfung und Infektion.

Das wissenschaftliche Beratergremium SAGE (Scientific Advisory Group for Emergencies https://tinyurl.com/y7evd9xr) der englischen Regierung hat im Februar 2022 4 mittelfristige, auf Modellierungen (s. S. 108) beruhende Szenarien entwickelt. Darin fließen Annahmen über die Verbesserung bzw. Verschlechterung von Übertragbarkeit, Immunflucht (s. S. 21) und klinischem Schweregrad der Erkrankung ein. Im günstigsten Szenario (Best-case Szenario) kommt es im Herbst/Winter 2022/23 bzw. in den nächsten 12 bis 18 Monaten zu einem relativ geringen erneuten Anstieg der Inzidenz mit geringem Ausmaß an schweren Erkrankungen. Im ungünstigsten Szenario (Worst-case Szenario) mit erhöhter Übertragbarkeit, vermehrtem Immune escape und höherer Krankheitsschwere kommt es zu einer sehr großen Infektionswelle mit vermehrt schweren Erkrankungen in der ganzen Bevölkerung, wobei weiterhin die nicht-immune Bevölkerung am stärksten betroffen ist (SAGE 11.2.2022).

8.4 Strategien

Als Strategie wird ein Plan notwendiger Handlungen im Hinblick auf komplexe Situationen zur Erreichung eines Ziels oder mehrerer Ziele verstanden (Hillmann 2007, S. 864 f.). Eine Pandemie ist eine solche komplexe und auch dynamische Situation, der mit einer Strategie zu begegnen ist.

Das relativ einfach zu formulierende Ziel lautet, die Pandemie mit nicht-pharmakologischen Interventionen zu unterdrücken oder ihre Ausbreitung zu verlangsamen, bis mit Hilfe einer Impfung Herdenimmunität erreicht werden kann.

Die Maßnahmen einer Strategie lösen erwünschte – Schutz von Leben und Gesundheit – und unerwünschte – „Kollateralschäden“ – Effekte aus. Daher ist eine Güterabwägung von Nutzen und Schäden der Maßnahmen erforderlich.

Zwei grundlegende Strategien sind zu unterscheiden (Imperial Imperial College COVID-19 Response Team 2020):

- **Abschwächung** (engl. „mitigation“) der Ausbreitung mit Fokus auf Verlangsamung der Ausbreitung, um das Gesundheitsversorgungssystems vor Überforderung zu schützen („flattening the curve“) (Abbildung 8–21)
- **Unterdrückung** (engl. „suppression“) mit dem Ziel, die Ausbreitung zu stoppen und die Situation dauerhaft zu beherrschen.

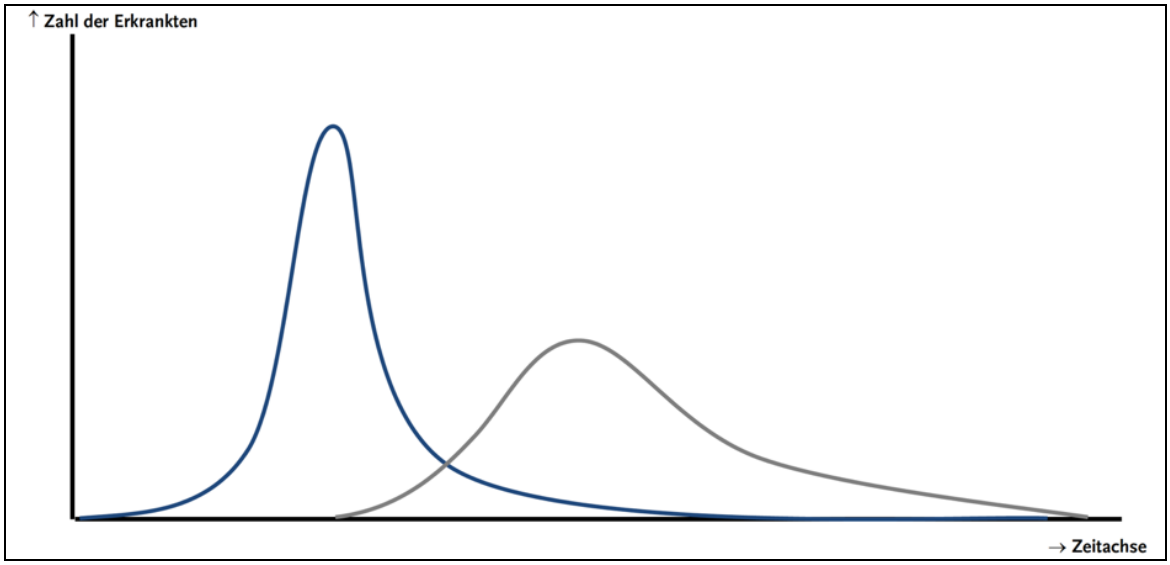


Abbildung 8–21: Strategie der Eindämmung/Verlangsamung – Zeit gewinnen und den Verlauf der Epidemiewelle verlangsamen. (RKI 2020b S. 3)

Abschwächung und Unterdrückung dienen der **Kontrolle der Ausbreitung** einer Epidemie in einer Bevölkerung. Dafür soll die Inzidenz auf ein niedriges Niveau gesenkt werden, auf dem lokale Ausbrüche entdeckt und kontrolliert werden können und generelle Einschränkungen nicht mehr notwendig sind. Dies soll sowohl die Gesundheit der Bevölkerung als auch die Wirtschaft eines Landes schützen. Ziel der Lockdown-Maßnahmen sind neben Verlangsamung der Ausbreitung auch die Minderung der Mortalität und der Schutz medizinischer Versorgungsstrukturen vor Überlastung. Besondere Anstrengungen zum Schutz der am stärksten gefährdeten Personen gelten als unerlässlich, müssen aber Hand in Hand mit mehrgleisigen Strategien auf der Bevölkerungsebene gehen. Zur Minderung der sozialen und ökonomischen Schäden der Lockdown-Maßnahmen beschließt die Politik kompensatorische Förderprogramme.

Zum Begriff Lockdown

Im Zusammenhang mit nicht-pharmakologischen Interventionen, insbesondere mit bewegungseinschränkenden Maßnahmen, hat sich der Begriff Lockdown eingebürgert. Laut Oxford Dictionary bezeichnet Lockdown das Einschließen von Gefängnisinsassen in ihre Zellen zur Rückgewinnung der Kontrolle bei Aufständen. Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie ist Lockdown nicht einheitlich definiert. Gebräuchlich sind Adjektive wie „weich“ und „hart“ oder „Voll-Lockdown“ und „Teil-Lockdown“. Letztlich ist stets ein bestimmtes Bündel einschränkender Maßnahmen im Rahmen einer Strategie gemeint.

Die **Strategie der Herdenimmunität** unterteilt die Bevölkerung in Gefährdete (Risiko für schwere Verläufe und Sterberisiko erhöht) und nicht Gefährdete (Sterberisiko „minimal“ erhöht). Die Gefährdeten sollen in ihrer häuslichen Umgebung bzw. in Alten- und Pflegeheimen gezielt geschützt werden („focused protection“). Unter den Nicht-Gefährdeten soll sich dagegen das SARS-CoV-2 unkontrolliert ausbreiten können, dadurch sinke das Infektionsrisiko für alle, bis schließlich, auch

unterstützt durch Impfung, die Schwelle zur Herdenimmunität überschritten werde. Die nicht Gefährdeten können so ein normales Leben führen. Lockdown-Maßnahmen verursachen in diesem Denkmodell mehr Schäden als Nutzen.

Die Zahl der Gefährdeten schätzt eine Studie aufgrund der im Rahmen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ erhobenen Daten (Studienwebsite https://tinyurl.com/rucdcf47) auf 36,5 Mio., darunter eine Hochrisikogruppe mit 21,6 Mio. Personen (Rommel et al. 24.2.2021). Der Großteil der Gefährdeten nimmt am gesellschaftlichen Leben teil. So lebten im Jahr 2020 96 % der 5,9 Mio. über 65-Jährigen in Deutschland im eigenen Zuhause und nur 4 % in Heimen; selbst bei den über 90-Jährigen lebt ein gerade gutes Drittel (35,4 %) in einer stationären Einrichtung (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 29.9.2021 https://tinyurl.com/ycv9ue93). Ein „gezielter Schutz“ der (Hoch-)Risikogruppe, die mindestens ein Viertel der Gesellschaft ausmacht, erscheint unrealistisch.

Die Strategie der Herdenimmunität ohne jeglichen Lockdown empfahl ein US-amerikanischer Think tank (American Institute for Economic Research, AIER) im Oktober 2020 in der sog. Great Barrington Declaration (https://gbdeclaration.org). Beim AIER handelt es sich um eine marktliberale Denkfabrik, die aus einem Fonds finanziert wird, an dem eine Vielzahl von Unternehmen der amerikanischen Öl- und Tabakindustrie beteiligt sind (s.a. Joseph, Kuhn, Blogbeitrag 15.10.2020 https://tinyurl.com/274fejj3). In Deutschland wird die Deklaration vor allem von prominenten Mitgliedern der Querdenkerbewegung unterstützt.

8.5 Pandemiepläne für Deutschland

Den ersten Pandemieplan für Deutschland erarbeitete eine Expertengruppe am RKI (Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut 2005). Die jetzt gültige Fassung aus dem Jahr 2017 (RKI 2017) wurde im Oktober 2019 durch ein Rahmenkonzept ergänzt („Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen“, RKI 2019) und am 4.3.2020 und 19.3.2020 als Reaktion auf die SARS-CoV2-Epidemie ergänzt (RKI 2020a, b).

Der Nationale Pandemieplan von 2017 soll zur Erreichung folgender übergeordneter Ziele dienen:

- Reduktion der Morbidität und Mortalität in der Gesamtbevölkerung
- Sicherstellung der Versorgung erkrankter Personen
- Aufrechterhaltung essentieller öffentlicher Dienstleistungen
- zuverlässige und zeitnahe Information für politische Entscheidungsträger, Fachpersonal, die Öffentlichkeit und die Medien. (RKI 2017, S. 7)

Die Maßnahmen zielen in Abhängigkeit des Pandemieverlaufs auf

1. frühe Erkennung und Eindämmung/Beeinflussung der Ausbreitungsdynamik („detection & containment“)
2. Schutz vulnerabler Gruppen („protection“)
3. Folgenminderung („mitigation“), z. B. Überlastung des Versorgungssystems verhindern
4. Erholung („recovery“) mit lageabhängiger und situationsangepasster Deeskalation der Maßnahmen. (RKI 2017, S. 23 f.)

Angemerkt sei, dass in einigen Ländern Asiens und Ozeaniens, die aufgrund von etablierten Meldesystemen und funktionierenden Public-Health-Strukturen dazu in der Lage sind, frühzeitig eine konsequente Test-Tracing-Isolation-Strategie (s. S. 90) umzusetzen, eine initiale Unterdrückung der Epidemie gelingen konnte. Im Frühjahr 2021 kam es jedoch im Zusammenhang mit der Deltavariante und erneut Anfang 2022 bei Aufkommen der Omikronvariante zu steilen Anstiegen der COVID-19-Inzidenzen.

Zu den wesentlichen konkreten Maßnahmen zählen nicht-pharmakologische Interventionen wie

- kontaktreduzierende Maßnahmen
- Verhaltensmaßnahmen („Verhalten beim Husten, Niesen und Schnäuzen – Hustenetikette, Einmaltaschentücher –, Händehygiene“)
- Schutzkleidung
- Desinfektionsmaßnahmen

sowie, falls verfügbar, als medizinische Interventionen Impfung und antivirale Arzneimittel (RKI 2017, S. 24). Von Flächendesinfektion wird im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 mittlerweile wegen des sehr geringen Übertragungsrisikos und möglicher Resistenzentwicklungen abgeraten (Kampf und Jatzwauk 4.2.2021).

Dem Öffentlichen Gesundheitsdienst kommt eine Schlüsselrolle zu, u. a. durch

- Aufklärung der Bevölkerung
- Unterbrechung von Infektionsketten durch Anordnung von Maßnahmen/Absonderungsmaßnahmen
- Aussprechen von Tätigkeitsverboten oder Tätigkeitsbeschränkungen
- Beratung und Überwachung der Durchführung infektionshygienischer Maßnahmen in medizinischen Einrichtungen, Gemeinschaftseinrichtungen und Massenunterkünften. (RKI 2017, S. 24 f.)

Interessanterweise hatte eine Arbeitsgruppe von Bundesbehörden unter fachlicher Federführung des RKI bereits 2012 ein Pandemie-Szenario mit einer von Asien ausgehenden weltweiten Verbreitung eines hypothetischen neuen, mit realistischen Eigenschaften versehenen Virus durchgespielt, das als „Modi-Sars“ bezeichnet wurde und als deutlich gefährlicher im Vergleich zum realen SARS-CoV-2 des Jahres 2019 bezeichnet wurde (Deutscher Bundestag 2013 S. 5 f. und S. 85 ff.).

Offensichtlich mangelte es an der Umsetzung, was sich u. a. in Folgendem zeigte:

- fehlende digitale Infrastruktur für Meldung von Fällen und Laborergebnissen
- unzureichende Datenlage zur Risikoanalyse und Risikobewertung
- eklatanter Mangel an Schutzmaterialien in Krankenhäusern, Arztpraxen und Altenheimen
- fehlende Schutzkonzepte für Einrichtungen wie Heime, Kitas und Schulen
- Fehlen einer Teststrategie
- unzureichende personelle Kapazitäten für Kontaktnachverfolgen.

Hervorzuheben ist auch die seit Jahrzehnten andauernde fahrlässige Vernachlässigung der personellen und materiellen Ausstattung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, der für die Bewältigung einer Pandemie eine Schlüsselrolle spielt. So wird beispielsweise an dem „Deutschen

elektronischen Meldesystem für den Infektionsschutz“ (DEMIS) seit 2012 gearbeitet, aber noch 2021 scheint das Ziel einer durchgehend elektronischen Kommunikation von Gesundheitsämtern, Landesbehörden, RKI, Ärzten, Laboren und Gemeinschaftseinrichtungen in weiter Ferne (Website RKI zu DEMIS https://tinyurl.com/y2drf4z9). Bezüglich der Vorbereitung auf eine absehbare und als Szenario bereits 2012 durchgespielte Pandemie-Krisensituation hat die Politik genauso wie die Public-Health-Community in Deutschland versagt.

Vertiefung

- Kuhn J, Wildner M. Corona-Krise und öffentlicher Gesundheitsdienst. GGW. 2020;20(4):15-22. https://tinyurl.com/kmcc2s22

Bemerkenswert

Bemerkenswert

Eine Pandemie – wie die aktuelle durch das SARS-CoV-2 verursachte – war vorhersehbar. Angesichts der Epidemien und Pandemien der letzten zwei Jahrzehnte hätten Professionelle im Gesundheitswesen erkennen können, dass mit erneuten und schwereren Pandemien jederzeit zu rechnen ist. Trotzdem haben sich Experten aus der Public-Health-Praxis und der Public-Health-Forschung nur wenig mit dem Thema befasst.
Angemessen wäre eine Befassung mit Szenarien eines Infektionsgeschehens gewesen, wie es 2020 eintrat. Aus dieser Befassung hätten Vorschläge und Forderungen für eine effektive Vorbereitung folgen können.
Die deutsche Public-Health-Community (zu der sich der Autor selbst zählt), repräsentiert z. B. im Zukunftsforum Public Health, hat hier nicht weniger versagt als die Politik.
Ein Blick in gängige Lehrbücher von Public Health, Gesundheitswissenschaften und Sozialmedizin, die vor 2020 erschienen sind, erbringt ein vorbildliches Kapitel über Infektionskrankheiten, Pandemien und Maßnahmen (Egger et al. Public Health: Sozial- und Präventivmedizin kompakt 3. Auflage), während andere das Thema nur streifen oder gar nicht behandeln (Razum und Kolip, Handbuch Gesundheitswissenschaften 2020; Schwartz et al. Public Health. 3. Aufl. 2012, Trabert und Waller, Sozialmedizin 7. Aufl. 2013; dies gilt auch für mein eigenes Buch: Klemperer, Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften, 4. Auflage 2020).
Dieses Versagen wäre eine vertiefende Auseinandersetzung wert.

8.6 Gesetzliche Grundlagen

Für Maßnahmen gegen „gemeingefährliche oder übertragbare Krankheiten bei Menschen und Tieren“ gilt laut Grundgesetz Artikel 74 Ziffer 19 die konkurrierende Gesetzgebung. Der Bund hat die Gesetzgebungskompetenz für das Infektionsschutzrecht, wie die

Wissenschaftlichen Dienste des Bundestages in einer Expertise bestätigt haben (Deutscher Bundestag 29.3.2021 https://tinyurl.com/576n89bn). Die COVID-1-Schutzmaßnahmen, die Voraussetzungen für ihre Anordnung und die Befugnisse des Bundesministeriums für Gesundheit sind in einer Reihe von Änderungen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) geregelt worden, darunter vier sog. Bevölkerungsschutzgesetzen.

Herbst und Winter 2022/2023

Am 8.9.2022 hat der Bundestag im „Gesetz zur Stärkung des Schutzes der Bevölkerung und insbesondere vulnerabler Personengruppen vor COVID-19“ (Bundesrat https://tinyurl.com/mrxd78hb) Änderungen im IfSG im Hinblick auf Herbst und Winter verabschiedet, der Bundesrat hat dem Gesetz am 16.9.2022 zugestimmt (Bundesrat kompakt 16.9.2022 https://tinyurl.com/56zhz5k5). Das Gesetz sollte flexible Antworten auf die jeweils aktuelle pandemische Lage ermöglichen und speziell vulnerable Gruppen schützen. Die Gültigkeit war auf den 1.10.2022 bis 7.4.2023 beschränkt. Seit dem 8.4.2023 sind alle gesetzlichen Coronaschutzmaßnahmen aufgehoben.

Hygienekonzepte

Eine FFP2-Maskenpflicht galt bundesweit für Krankenhäuser und Pflegeeinrichtungen, verbunden mit einem negativen Schnelltest, der auch zu Hause ohne Aufsicht durchgeführt werden darf. Auch im Fernverkehr mit Bahn und Bus war das Tragen einer FFP2-Maske verpflichtend. Die bis dahin geltende Maskenpflicht in Flugzeugen war mit der Begründung der guten Durchlüftung von Flugzeugen und der kleinen Personenzahl vorerst abgeschafft worden, hätte aber bei verschlechterter Pandemielage kurzfristig wieder eingeführt werden können. Die Länder konnten darüberhinausgehende Schutzmaßnahmen z. B. in öffentlichen Innenräumen oder in Schulen anordnen. Bei Maskenpflicht in Innenräumen waren Ausnahmen für Personen mit negativem Test und für frisch Geimpfte oder Genesene vorzusehen, was über die Einträge in den elektronischen Impfpass kontrolliert werden sollte. Bei verschärfter Pandemielage konnten die Landtage u.a. Abstandsgebote oder Teilnehmerobergrenzen bei Veranstaltungen in Innenräumen beschließen. Lockdowns, Ausgangssperren sowie pauschale Schulschließungen sollte es nicht mehr geben.

Impfkampagne

Als vollständiger Impfschutz gegen SARS-CoV-2 soll auch anerkannt werden, wenn von der WHO gelistete (Emergency Use Listing, s. S. 183), aber von der EMA nicht zugelassenen Impfstoffe angewandt wurden (z. B. Covaxin, Covilo, Convidecia, Coronavac), unter der Bedingung, dass mindestens eine Einzelimpfung mit einem mRNA-Impfstoff erfolgt ist.

Datenerfassung

Die Krankenhäuser sollen künftig Daten zu den nicht intensivmedizinischen Behandlungskapazitäten (Normalstationen und Notaufnahmen) über das elektronische Melde- und Informationssystem DEMIS an das RKI melden (Website RKI https://tinyurl.com/2p8v2cp9). Die Kapazitäten der Intensivstationen werden weiterhin über das DIVI-Intensivregister (Website DIVI https://tinyurl.com/w3jm2pm2)

gemeldet. Das Abwassermonitoring (s. S. 264) wird als Indikator für die Beurteilung der Pandemielage eingeführt.

Frühjahr und Sommer 2022

Am 20.3.2022 hatten Bundestag und Bundesrat Regeln mit Befristung bis zum 23.9.2022 beschlossen. Nach diesen Regeln durften die Länder generell nur noch ausgewählte niedrigschwellige Maßnahmen anordnen, wie etwa Maskenpflicht in medizinischen und Pflegeeinrichtungen und im öffentlichen Personennahverkehr sowie Testpflichten zum Schutz vulnerabler Personen in bestimmten Einrichtungen. Bei lokal begrenzten bedrohlichen Infektionslagen („Hot Spots“) durften die Länder nach Beschluss des jeweiligen Landesparlamentes weitergehende Schutzmaßnahmen anordnen, wie Maskenpflicht, Abstandsgebot und Hygienekonzepte (Bundesrat KOMPAKT 18.3.202 https://tinyurl.com/56tfja75). Auf eine bundeseinheitliche Definition von Hot Spot hatte der Gesetzgeber verzichtet.

Viertes Bevölkerungsschutzgesetz

Das am 22.4.2021 beschlossene Gesetz führte eine bundesweit verbindliche „Corona-Notbremse“ ein, die ohne weitere Umsetzungsakte in Landkreisen und kreisfreien Städten galt, die Sieben-Tage-Inzidenzen von über 100 Infektionen pro 100.000 Einwohnern an drei aufeinanderfolgenden Tagen aufwiesen. Zu den Maßnahmen zählten Kontakt- und nächtliche Ausgangsbeschränkungen von 22 bis 5 Uhr, Restriktionen für Einzelhandel, Gastronomie, Hotels, Kultur-, Dienstleistungs-, Sport- und Freizeiteinrichtungen. Für Schulen und Hochschulen wurde ab einer Inzidenz von 100 Wechselunterricht verpflichtend — ab einer Inzidenz von 165 Distanzunterricht. Arbeitgeber sollten ihren Beschäftigten soweit wie möglich Homeoffice anbieten. Weiterhin erhielt die Bundesregierung die Möglichkeit, weitere COVID-19-Schutzmaßnahmen sowie besondere Regelungen für geimpfte oder negativgetestete Personen durch Verordnung zu regeln.

– Viertes Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 22.4.2021 (Bundesrat KOMPAKT 22.4.2021 https://tinyurl.com/2p8cuaju).

Drittes Bevölkerungsschutzgesetz

Das am 18.11.2020 beschlossene Gesetz konkretisierte die Rechtsgrundlage für grundrechtseinschränkende Maßnahmen der Länder zur Bekämpfung der Covid19-Pandemie. Die bis dahin geltende Generalklausel wurde durch eine beispielhafte Aufzählung zulässiger Maßnahmen im neuen § 28a IfSG konkretisiert. Weiterhin definiert das Gesetz die Voraussetzungen für die Feststellung, Befristung und Aufhebung einer „epidemischen Lage von nationaler Tragweite“ durch den Bundestag.

Epidemische Lage von nationaler Tragweite (§ 5 IfSG)

Eine epidemische Lage von nationaler Tragweite liegt vor, wenn eine ernsthafte Gefahr für die öffentliche Gesundheit in der gesamten Bundesrepublik Deutschland besteht, weil

1. die Weltgesundheitsorganisation eine gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite ausgerufen hat und die Einschleppung einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland droht oder

2. eine dynamische Ausbreitung einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit über mehrere Länder in der Bundesrepublik Deutschland droht oder stattfindet.

Der Maßnahmenkatalog, der bei Vorliegen einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite in Kraft tritt, ist umfangreich:

Schutzmaßnahmen nach § 28a Infektionsschutzgesetz

Im § 28a Infektionsschutzgesetz sind in Abs. 1 folgende Schutzmaßnahmen genannt:

- Anordnung eines Abstandsgebots im öffentlichen Raum,
- Verpflichtung zum Tragen einer Mund-Nasen-Bedeckung (Maskenpflicht),
- Ausgangs- oder Kontaktbeschränkungen im privaten sowie im öffentlichen Raum,
- Verpflichtung zur Erstellung und Anwendung von Hygienekonzepten für Betriebe, Einrichtungen oder Angebote mit Publikumsverkehr,
- Untersagung oder Beschränkung von Freizeitveranstaltungen und ähnlichen Veranstaltungen,
- Untersagung oder Beschränkung des Betriebs von Einrichtungen, die der Freizeitgestaltung zuzurechnen sind,
- Untersagung oder Beschränkung von Kulturveranstaltungen oder des Betriebs von Kultureinrichtungen,
- Untersagung oder Beschränkung von Sportveranstaltungen und der Sportausübung,
- umfassendes oder auf bestimmte Zeiten beschränktes Verbot der Alkoholabgabe oder des Alkoholkonsums auf bestimmten öffentlichen Plätzen oder in bestimmten öffentlich zugänglichen Einrichtungen,
- Untersagung von oder Erteilung von Auflagen für das Abhalten von Veranstaltungen, Ansammlungen, Aufzügen, Versammlungen sowie religiösen oder weltanschaulichen Zusammenkünften,
- Untersagung oder Beschränkung von Reisen; dies gilt insbesondere für touristische Reisen,
- Untersagung oder Beschränkung von Übernachtungsangeboten,
- Untersagung oder Beschränkung des Betriebs von gastronomischen Einrichtungen,
- Schließung oder Beschränkung von Betrieben, Gewerben, Einzel- oder Großhandel,
- Untersagung oder Beschränkung des Betretens oder des Besuchs von Einrichtungen des Gesundheits- oder Sozialwesens,
- Schließung von Gemeinschaftseinrichtungen im Sinne von § 33, Hochschulen, außerschulischen Einrichtungen der Erwachsenenbildung oder ähnlichen Einrichtungen oder Erteilung von Auflagen für die Fortführung ihres Betriebs,
- Anordnung der Verarbeitung der Kontaktdaten von Kunden, Gästen oder Veranstaltungsteilnehmern, um nach Auftreten einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 mögliche Infektionsketten nachverfolgen und unterbrechen zu können.

Zur Orientierung der Schutzmaßnahmen am Infektionsgeschehen gab das IfSG bundesweit einheitliche und feste Schwellenwerte (Indikatoren) auf Grundlage der 7-Tage-Inzidenz an. So waren z. B. bei Überschreitung der 7-Tage-Inzidenz von 50 pro 100.000 Einwohner auf Bundes-, Landes- und Kreisebene abgestimmte Maßnahmen zur Eindämmung des Infektionsgeschehens zu treffen. Wegen der nachlassenden Aussagefähigkeit der Inzidenz bei zunehmendem Anteil Geimpfter in der Bevölkerung wurden diese Indikatoren im September 2021 durch die Hospitalisierungsrate („Anzahl der stationär zur Behandlung aufgenommenen Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind, je 100 000 Einwohner innerhalb von sieben Tagen) ergänzt (Bundestags-Drucksache 19/32275 S. 10 ff. und S. 28 f. https://tinyurl.com/527aypak).

– Drittes Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 18.11.2020 (Bundesrat KOMPAKT 18.11.2020 https://tinyurl.com/2p87njn4)

Erstes und zweites Bevölkerungsschutzgesetz

Die am 27.3. bzw. 19.5.2020 beschlossenen Gesetze erhielten Regelungen u.a. zu Beschränkungen im grenzüberschreitenden Personenverkehr, zur Stärkung der personellen Ressourcen im Gesundheitswesen, zur Entschädigung für Eltern, die wegen der notwendigen Kinderbetreuung Verdienstausfälle erleiden, zur Finanzierung von Tests durch die Krankenkassen, zu einem Pflegebonus für Beschäftigte in der Altenpflege, zur finanziellen Unterstützung der Gesundheitsämter und zur Labormeldepflicht.

– Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 27.3.2020 (Bundesrat KOMPAKT 27.3.2020 https://tinyurl.com/2p8shr34)
– Zweites Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 15.5.2020 (Bundesrat KOMPAKT https://tinyurl.com/2vvvybtp

8.7 Einschränkung von Grundrechten

Die Mitte März 2020 eingeführten flächendeckenden **Grundrechtseinschränkungen** sind in ihrem Ausmaß und ihrer Tragweite für die BRD neuartig. Begründet werden sie mit dem Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit, zu dessen Gewährleistung die Bevölkerung vor dem neuartigen Coronavirus mit geeigneten Maßnahmen zu schützen ist. Die dazu getroffenen Ausgangs- und Kontaktbeschränkungen wirkten sich auf folgende Grundrechte aus:

– Freiheit der Person (Art. 2 Abs. 2 Satz 2 GG)
– allgemeine Handlungsfreiheit (Art. 2 ABS 1 GG)
– Bewegungsfreiheit (Art. 2 Abs. 2 Satz 2 GG)
– Religionsfreiheit und Religionsausübung (Art. 4 Abs. 1 und 2 GG)
– Kunst-, Lehr- und Forschungsfreiheit nach Art. 5 Abs. 3 GG
– Versammlungsfreiheit (Art. 8 Abs. 2 GG)
– Freizügigkeit (Art. 11 Abs. 2 GG)
– Berufsfreiheit (Art. 12 Abs. 1 Satz 2 GG)
– Eigentumsfreiheit (Art. 14 Abs. 1 Satz 2 GG). (Papier 2020

Die Handhabe zu diesen Einschränkungen bietet das Infektionsschutzgesetz (§ 16, § 28 Abs. 1, § 32). Das 3. Bevölkerungsschutzgesetz vom 8.11.2020 zielt darauf, die Rechte des Bundestags zu stärken, die staatlichen Maßnahmen zu konkretisieren und Anhaltspunkte für die Verhältnismäßigkeit zu setzen.

Für jeden staatlichen Eingriff gilt das Prinzip der **Verhältnismäßigkeit**. Daher muss der Staat abwägend prüfen, inwieweit die Gefahrenabwehr- und Vorsorgemaßnahmen angemessen im Verhältnis zur aktuellen Gefahrenlage sind. Da sowohl der Gefährdungsgrad der Bevölkerung als auch die Effektivität konkreter Maßnahmen nicht sicher zu beurteilen sind, ist den staatlichen Entscheidern ein Einschätzungs- und Beurteilungsspielraum zuzugestehen (Papier 2020). Eine wichtige Rolle spielt hier die wissenschaftliche Politikberatung, deren Aufgabe im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie darin besteht, den Politiker*innen die epidemiologische Lage und mögliche wissenschaftlich begründete Vorgehensweisen darzulegen. Die Regierungen des Bundes und der Länder stützen sich dabei u. a. auf staatliche Institutionen – in erster Linie das Robert Koch-Institut –, wissenschaftliche Institutionen wie die Leopoldina, medizinische Fachgesellschaften bzw. ihren Zusammenschluss (AWMF), Arbeitsgruppen von Wissenschaftler*innen wie die Gruppe um Matthias Schrappe und ausgewählte Wissenschaftler*innen.

Abbildung 8–22: Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit vs. Einschränkung von Grundrechten zur Gefahrenabwehr: ein schwieriger Balanceakt.
Skulptur Tor zum Prenzlauer Berg. Hubertus von der Goltz 1999 https://tinyurl.com/yjrnv2ss

Politische Entscheidungen können aber nicht allein wissenschaftlich begründet werden, sie erfordern vielmehr Bewertungen und Abwägungen einer Vielzahl von Aspekten, nicht zuletzt der Akzeptanz der Bevölkerung. Auch ist wissenschaftlich begründetes Wissen nicht wertfrei und selten eindeutig (s. a. Weingart 2021).

In jedem Fall müssen politische Entscheidungen in Deutschland auf einer Rechtsgrundlage beruhen, die auch im Einzelfall gerichtlich überprüfbar ist. Die Zahl der Gerichtsentscheidungen, in denen grundrechtseinschränkende staatliche Maßnahmen oder behördliche Anordnungen aufgehoben wurden, weil ein Verwaltungsgericht die Verhältnismäßigkeit verneinte, ist lang. Nur ein Beispiel ist die Querdenker-Versammlung gegen die Corona-Politik von Bund und Ländern am 29.8.2020 in Berlin, die erst vom Berliner Polizeipräsidenten verboten und anschließend vom Verwaltungs- und Oberverwaltungsgericht unter Auflagen genehmigt wurde (Pressemitteilung OVG Berlin-Brandenburg 29.8.2020 https://tinyurl.com/2eaxpn9y).

Die im Zusammenhang mit der Corona-Krise erlassenen Rechtsakte (Gesetze, Rechtsverordnungen, Allgemeinverfügungen etc.) und Gerichtsentscheidungen sind zahlreich. Kritische Beiträge zu den Grundrechtseinschränkungen von juristischer Seite finden sich z. B. www.verfassungsblog.de (in Suchfunktion „Corona“ eingeben). Mehrere Beiträge auf dem Verfassungsblog beschäftigen sich beispielsweise mit der unzureichenden rechtlichen Basis der Grundrechtseingriffe, aber auch mit dem Missbrauch verfassungsrechtlicher Argumente im Querdenkermilieu.

Die Rolle des Parlaments ist ein anhaltendes Thema in der politischen und verfassungsrechtlichen Diskussion. Zur Stärkung der Rolle des Parlaments wurde ein „Parlamentarisches Begleitgremium Covid-19-Pandemie“ als Unterausschuss des Gesundheitsausschusses eingerichtet (Website Deutscher Bundestag https://tinyurl.com/4u5j3sc3).

Human Rights Watch hat in einem am 11.2.2021 veröffentlichten Bericht festgestellt, dass mindestens 83 Regierungen die COVID-19-Pandemie dazu benutzt haben, die Verletzung der Meinungs- und Versammlungsfreiheit zu rechtfertigen. Behörden hätten Kritiker angegriffen, inhaftiert, strafrechtlich verfolgt und in einigen Fällen getötet, friedliche Proteste aufgelöst, Medien geschlossen und vage Gesetze zur Kriminalisierung der Redefreiheit erlassen, welche vorgeblich die Gesundheit der Bevölkerung bedrohe. Zu den Opfern gehören Journalist*innen, Aktivisten, Mitarbeiter des Gesundheitswesens, politische Oppositionsgruppen und andere, die die Reaktionen der Regierung auf das Coronavirus kritisiert haben (Pressemitteilung Human Rights Watch 11.2.2021 https://tinyurl.com/1bet9f1w). Deutschland zählt Human Rights Watch nicht zu diesen Ländern.

Gegen das Vierte Bevölkerungsschutzgesetz vom 23.4.2021 („Bundesnotbremse“, IfSG § 28b) waren bis zum 31.7.2021 281 Verfassungsbeschwerden beim Bundesverfassungsgericht eingegangen, davon 200 verbunden mit einem Antrag auf den Erlass einer einstweiligen Anordnung sowie 20 isolierte Anträge auf Erlass einer einstweiligen Anordnung. Die Verfassungsbeschwerden richten sich teils gegen sämtliche Regelungen und teils gegen einzelne Vorschriften des Gesetzes, wie Ausgangsbeschränkungen, Kontaktbeschränkungen, Beschränkung von Freizeiteinrichtungen, touristische Beherbergung, Schulschließungen und Testpflicht. Die große Masse der Anträge auf Erlass einer einstweiligen Anordnung („Eilanträge“) hat das Bundesverfassungsgericht unter dem Gesichtspunkt des Lebensschutzes bearbeitet und abgelehnt. Ende November 2021 hat es die Vereinbarkeit der Maßnahmen mit dem Grundgesetz festgestellt. Umfassende Ausgangsbeschränkungen kämen nur in einer äußersten Gefahrenlage in Betracht; diese habe in der konkreten Situation der Pandemie vorgelegen; die Ausgangsbeschränkungen seien durch die

Wirksamkeit der Maßnahmen bezüglich der Gefahren für Leben und Gesundheit begründbar (Bundesverfassungsgericht 2021, Randnummer 305).

In einer Entscheidung zur Masern-Pflichtimpfung entschied das Bundesverfassungsgericht, dass die Pflicht zum Nachweis der Masernimpfung für Kinder als Voraussetzung für die Aufnahme in Kindertageseinrichtungen (IfSG § 20 Abs. 8) bzw. für die Mitarbeiter:innen zur Betreuung der Kinder (IfSG § 20 Abs. 9 Satz 6) verfassungsgemäß ist. Diese Pflichten waren mit dem Masernschutzgesetz vom 10.2.2020 eingeführt worden (Website RKI https://tinyurl.com/3cmn3c7j). In der Abwägung zwischen den Grundrechten der Eltern gegenüber ihren Kindern (GG Artikel 6) und dem Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit (GG Art. 2, Abs.2, Satz 1) sei der Eingriff in die Elternrechte bzw. in die Rechte der Betreuenden verfassungskonform. Das Verfassungsgericht legt dies in seiner Begründung detailliert für die hochansteckenden Masern dar, einer Erkrankung, die zu schweren Komplikationen bis hin zum Tod führen kann (Bundesverfassungsgericht 21.7.2022). Im Unterschied zur COVID-19-Impfung verhindert die Masernimpfung die Übertragung des Virus und bewirkt eine lebenslange sterile Immunität. Daher ist das Urteil nicht ohne Weiteres auf die COVID-19-Impfung übertragbar.

8.8 Verlauf der Pandemie in Deutschland, der EU und den USA

Die Darstellung des Verlaufs der Pandemie in diesem Abschnitt gründet auf den Fällen, die dem RKI nach dem Infektionsschutzgesetz gemeldet werden, den intensivmedizinischen (DIVI-)Fällen und den COVIC-19-Todesfällen.

Den Verlauf der nach Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle zeigt Abbildung 8–23. Bei den gemeldeten Fällen besteht infolge der Lockerung von Testpflichten beim Betreten von Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen sowie der fehlenden Meldepflicht bei positiven Selbsttests eine erhebliche Untererfassung von COVID-19-Fällen. Den Daten der Surveillancesysteme GrippeWeb und SEED^{ARE} zufolge haben sich in Deutschland in KW 13/2023 (bis 2.4.2023) 300.000 bis 500.000 Menschen mit SARS-CoV-2 symptomatisch infiziert (Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 6.4.2023, S. 9).

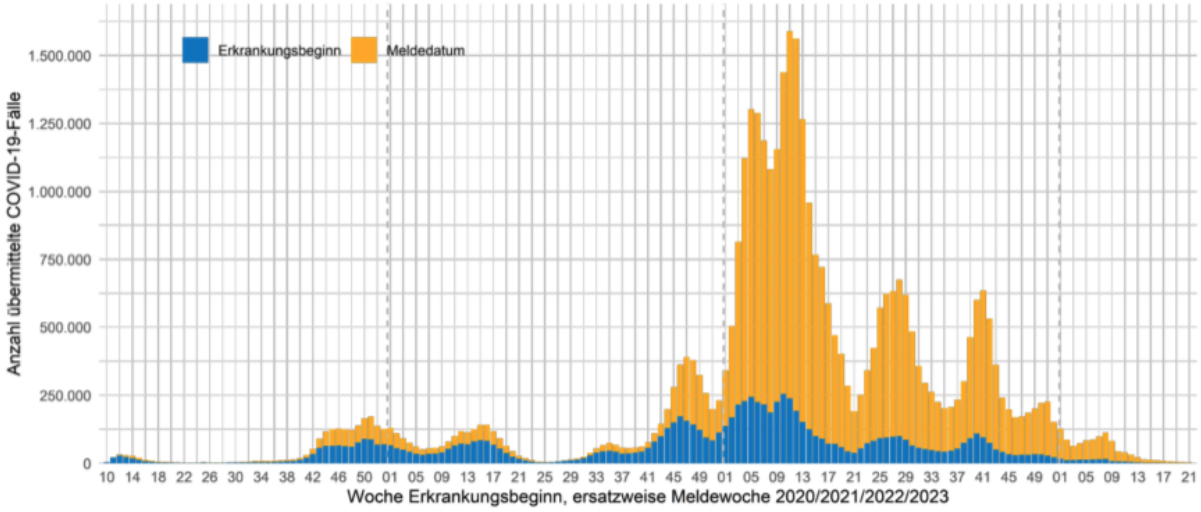


Abbildung 8–23: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle seit Kalenderwoche 10/2020 (2.3.2020). Datenstand: 31.5.2023. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 1.6.2023, S. 4

Die COVID-19-Todesfälle ab September 2020 zeigt

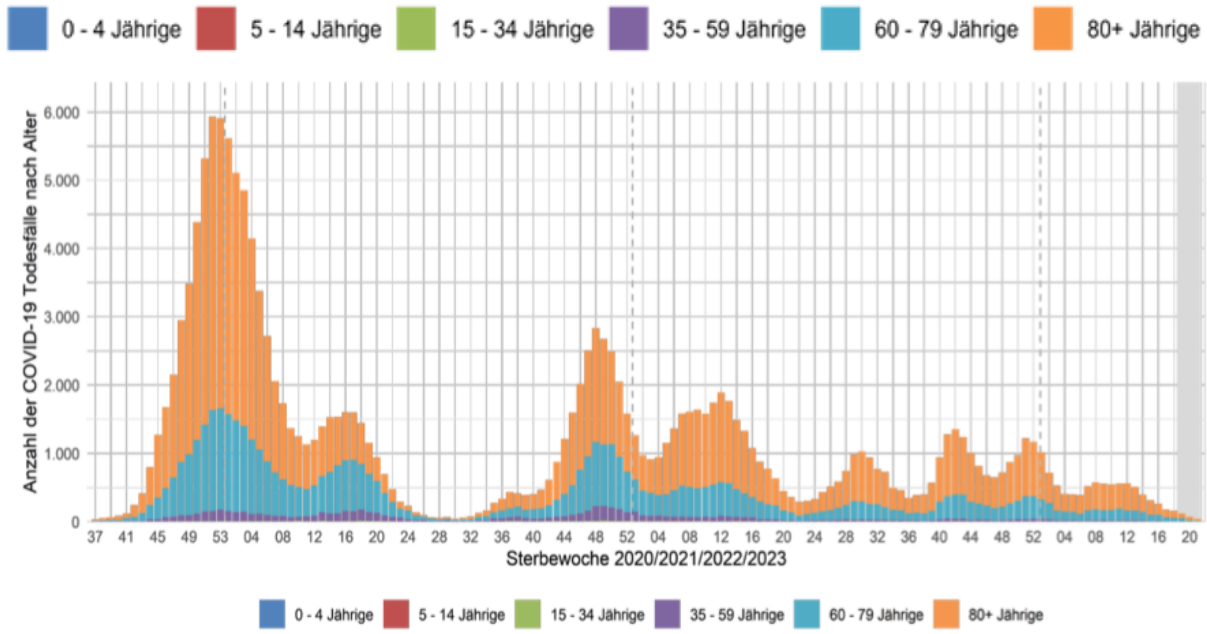


Abbildung 8–24. Zumeist treten die Todesfälle 2 bis 3 Wochen nach der Infektion auf. Etwa 85 % der Verstorbenen waren 70 Jahre und älter, ihr Anteil an den Infektionsfällen dagegen nur 8 %. Der Altersmedian der Verstorbenen lag je nach Pandemiephase zwischen 78 Jahren und 84 Jahren.

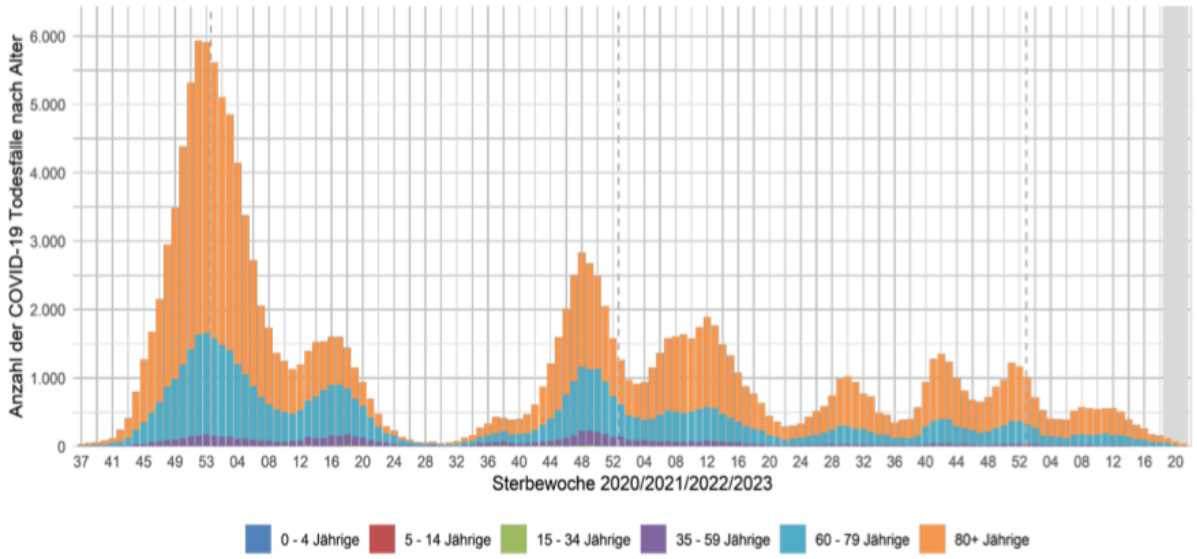


Abbildung 8–24: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Sterbewoche. KW 37/2020 – KW 20/2023: Datenstand 31.5.2023. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 1.6.2023, S. 11

Das RKI hat auf Grundlage der gemeldeten Fälle und weiterer epidemiologischer Parameter den Zeitraum von Januar 2020 bis 15.9.2022 analysiert und eine Unterteilung in 8 Phasen vorgeschlagen (Tabelle 8–2).

Phase	Name	Beginn (KW)	Ende (KW)
0	Auftreten sporadischer Fälle	5/2020	9/2020
1	Erste COVID-19-Welle	10/2020	20/2020
2	Sommerplateau 2020	21/2020	39/2020
	2a	*21/2020*	*30/2020*
	2b	*31/2020*	*39/2020*
3	Zweite COVID-19-Welle	40/2020	8/2021
4	Dritte COVID-19-Welle (VOC Alpha)	9/2021	23/2021
5	Sommerplateau 2021	24/2021	30/2021
6	Vierte COVID-19-Welle (VOC Delta)	31/2021	51/2021
	6a (VOC Delta: Sommer)	*31/2021*	*39/2021*
	6b (VOC Delta: Herbst/Winter)	*40/2021*	*51/2021*
7	Fünfte COVID-19-Welle (VOC Omikron BA.1/BA.2)	52/2021	21/2022
	7a (Omikron-Sublinie BA.1)	*52/2021*	*8/2022*
	7b (Omikron-Sublinie BA.2)	*9/2022*	*21/2022*
8	Sechste COVID-19-Welle (VOC Omikron BA.5)	22/2022	*

Tabelle 8–2: Phaseneinteilung zur Beschreibung der SARS-CoV-2- Pandemie in Deutschland bis September 2022. VOC: variants of voncern; KW Kalenderwoche. Quelle: Tolksdorf et al. 22.9.2022

Abbildung 8–25 stellt dar

- die 7-Tagesinzidenz des RKI (dunkelblau)
- die Anzahl intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Fälle in etwa 1300 Akut-Krankenhäusern in Deutschland (DIVI-Fälle, orange) als Mittelwert über 7 Tage.
  (Quelle: DIVI-Intensivregister https://tinyurl.com/y2tk6nzm)

Todesfälle pro 1 Mio. Einwohner als gleitender Mittelwert über jeweils 7 Tage (rot)
(Quelle: Täglicher Lagebericht des RKI https://tinyurl.com/v3wrm38, ab 1.4.2023 GitHub https://github.com/orgs/robert-koch-institut/repositories).

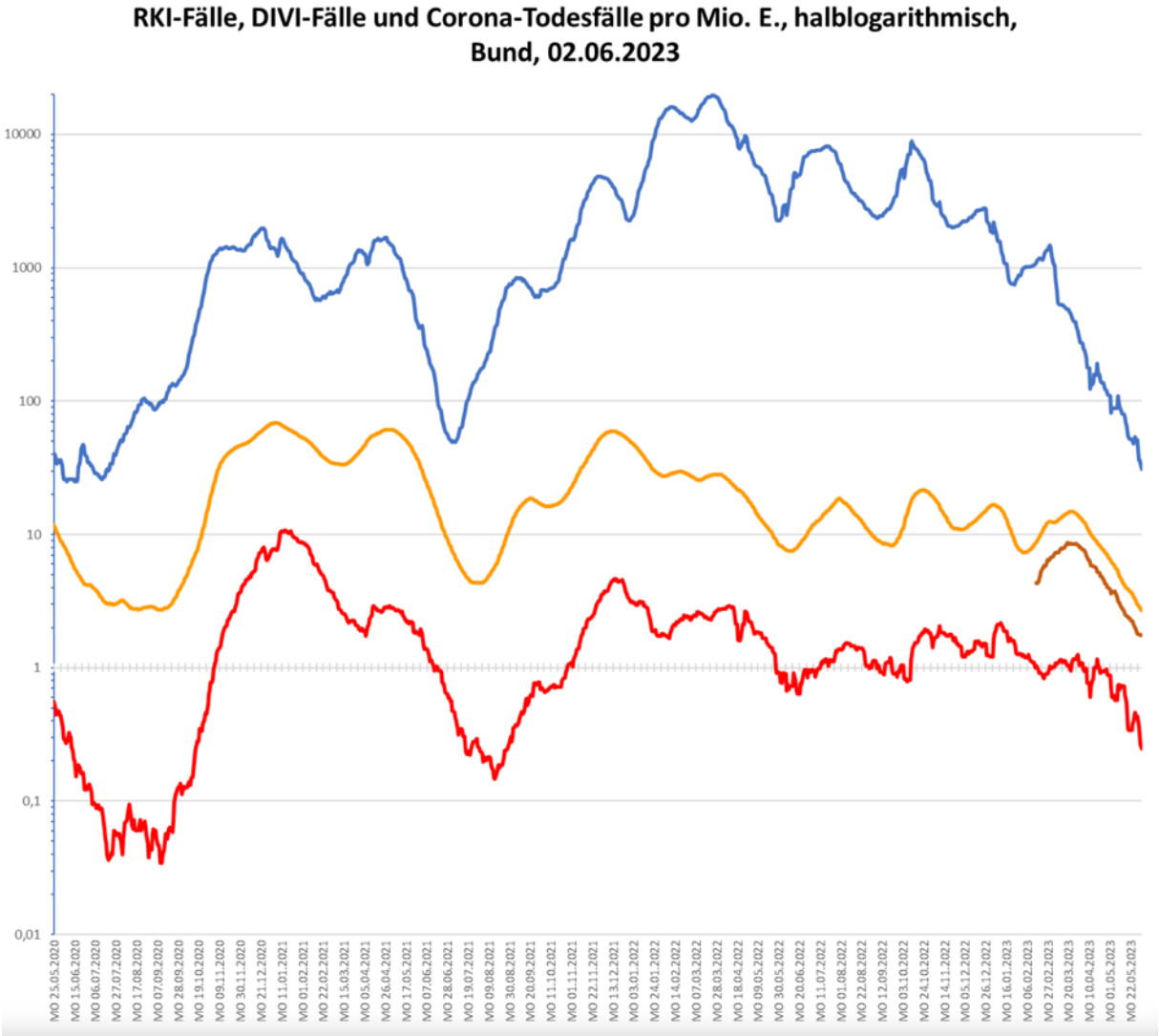


Abbildung 8–25: Covid-19 Deutschland 24.5.2020 bis 2.6.2023
7-Tage-Inzidenz (blau), 7-Tage-Mittelwert der intensivmedizinischen (DIVI-)Fälle (orange), davon Fälle mit Covid-19 Manifestation (braun) und der Todesfälle (**rot**) – jeweils pro Mio. Einwohner. Darstellung halblogarithmisch. Seit dem 1.10.2021 berücksichtigt die Darstellung der Inzidenz auch nachgemeldete Fälle. Bei den Angaben der letzten Tage ist noch mit Nachmeldungen zu rechnen. Darstellung und Copyright: Prof. Dr. med. Bernt-Peter Robra, M.P.H.

8.9 Verlauf der Pandemie weltweit

Die Pandemie wirkt sich in den unterschiedlichen Weltregionen unterschiedlich aus. Abbildung 8–26 zeigt die COVID-19-Inzidenz in den WHO-Regionen seit Beginn der Pandemie. Die Daten sind u.a. wegen Unterschieden in der Fallerfassung, der Teststrategien, der Berichtspraktiken und zeitlicher Verzögerungen von Meldungen mit Vorsicht zu interpretieren.

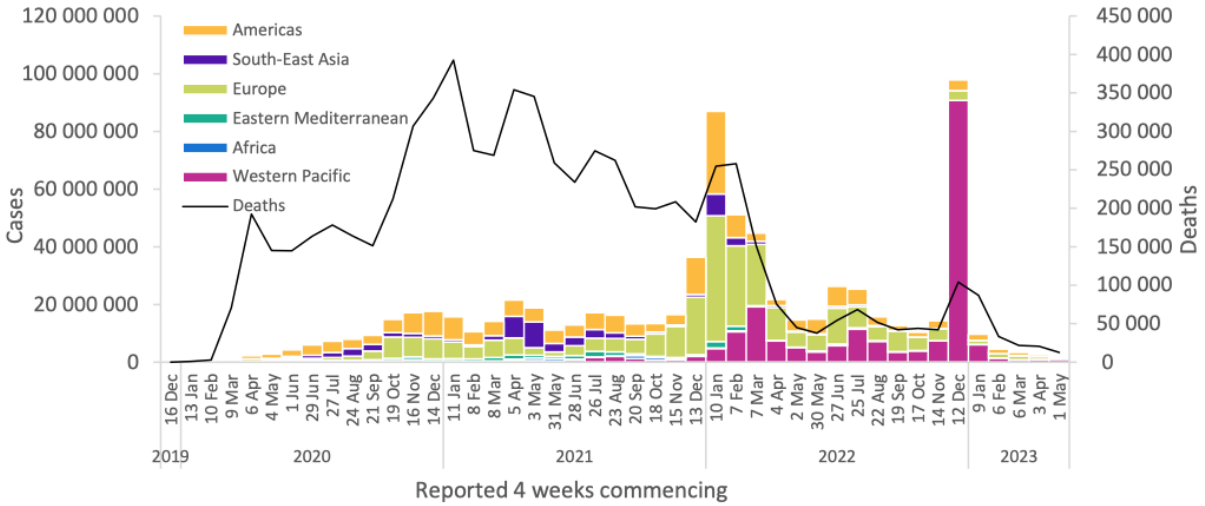


Abbildung 8–26: Der WHO gemeldete COVID-19-Fälle und Tote in 28-Tage-Intervallen. Datenstand 26.2.2023. Quelle: WHO COVID-19 Weekly Epidemiological Update 1.6.2023, S. 1 https://tinyurl.com/4h5utfuj

Weltweit wurden der WHO bis zum 31.3.2023 767.364.883 SARS-CoV-2-Infektionen gemeldet, mehr als 6.938.353 Mio. Menschen sind an COVID-19 verstorben gemeldet (WHO COVID-19 Dashboard 2.6.2023 https://covid19.who.int). Wie die im Folgenden dargestellten Studien zeigen, dürfte diese Zahl aus verschiedenen Gründen zu niedrig sein.

Die von der WHO kalkulierte weltweite Übersterblichkeit beträgt für den Zeitraum vom 1.1.2020 bis 31.12.2022 14,91 Mio. Fälle. Die WHO definiert die Übersterblichkeit als die Sterblichkeit, die über dem Wert liegt, der auf der Grundlage der krisenfreien Sterblichkeitsrate in der betreffenden Bevölkerung zu erwarten wäre (WHO 5.5.2022).

Deutlich mehr Menschen, nämlich 18,3 Mio., seien an COVID-19 in den Jahren 2020 und 2021 verstorben, lautet das Ergebnis einer Studie mit auf Grundlage der Daten des World Mortality Dataset (Website https://tinyurl.com/2p8epx4v). Berechnet wurde die Gesamtsterblichkeit an COVID- 19 für 191 Länder und Regionen. Als mögliche Gründe für die Diskrepanz zu der WHO-Angabe von 5,94 COVID-19-Toten für denselben Zeitraum nennen die Autoren Unterdiagnose aufgrund unzureichender Tests, Probleme bei der Berichterstattung und eine unerwartet hohe Sterblichkeit aufgrund anderer Krankheiten infolge pandemiebedingter Verhaltensänderungen und einem eingeschränkten Zugang zur Gesundheitsversorgung und zu anderen wichtigen Dienstleistungen (Wang et al. 10.3.2022).

Die ungleichen weltweiten COVID-19-Sterberaten zeigt Abbildung 8–27

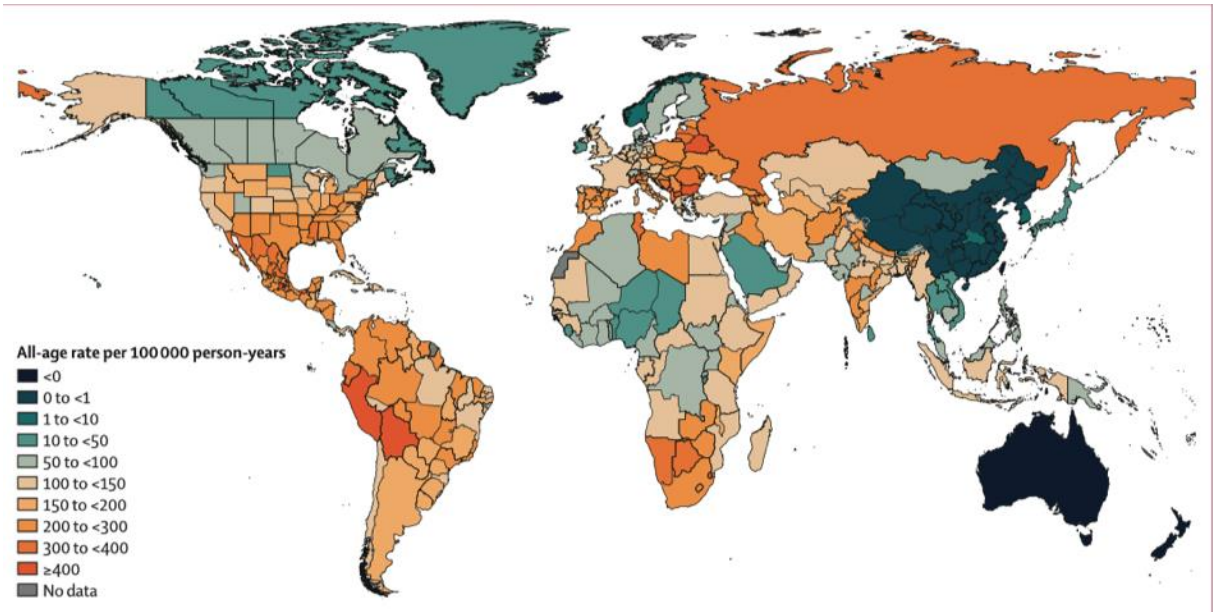


Abbildung 8–27: Weltweite Verteilung der geschätzten Übersterblichkeitsrate aufgrund der COVID- 19-Pandemie für den Zeitraum 2020-21 Quelle: Wang et al. 10.3.2022

Hinweise für eine erhebliche Unterschätzung der Zahlen für Afrika gibt eine Studie aus dem University Teaching Hospital in Lusaka, Sambia (Klinikwebsite http://www.uth.gov.zm). Ein niedriger Anteil der im Zusammenhang mit COVID-19 Verstorbenen erhielt die Diagnose zu Lebzeiten. Dies ist darin begründet, dass etwa 80 % außerhalb des Krankenhauses versterben, wo mit wenigen Ausnahmen COVID-19-Tests nicht verfügbar sind. Im Krankenhaus wurde knapp die Hälfte getestet, häufig aber mit dem im Vergleich zum PCR-Test weniger sensitiven Antigen-Schnelltest. Diese Ergebnisse beruhen auf der Auswertung der Daten einer Kohorte von 1118 zwischen Januar und Juni 2021 Verstorbenen im Alter von 1 bis 102, die nach ihrem Tod mit einem SARS-CoV-2-PCR-Test untersucht wurden. 573 waren im Krankenhaus und 543 außerhalb des Krankenhauses verstorben. Die Kohorte stellte ein knappes Fünftel aller in diesem Zeitraum in Lusaka Verstorbenen dar. Im Krankenhaus waren vor ihrem Tod knapp die Hälfte auf COVID-19 getestet worden, außerhalb des Krankenhauses nur 1,8 %. COVID-19 wurde in 24,8 % der im Krankenhaus Verstorbenen festgestellt und in 34 % der außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen (Gill et al. Preprint 8.3.2022).

8.10 Auswirkungen der Pandemie auf die gesundheitliche Versorgung

Im Jahr 2020 stiegen die Ausgaben für Gesundheit im Vergleich zum Vorjahr um 26,8 Mrd. Euro (6,5 %) auf 440,6 Mrd. Euro, entsprechend 5298 Euro pro Einwohner:in (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 7.4.2022 https://tinyurl.com/2fdkvxzw). Der Anteil der Gesundheitsausgaben am Bruttoinlandsprodukt (BIP) stieg um 1,2 % auf 13,1 %, gleichzeitig sank das BIP um 3 %. Die Gesundheitsausgaben aus öffentlichen Haushalten stiegen um 13,0 Mrd. Euro (73,4 %) auf 30,7 Mrd. Euro.

18,2 Mrd. Euro wurden im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie als laufende Kosten ausgegeben, darunter 14,0 Mrd. Euro für Ausgleichszahlungen für pandemiebedingte Einnahmeausfälle beispielsweise der Krankenhäuser, Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen oder Heilmittelerbringer sowie Corona-Prämien sowie 1,37 Mrd. Euro für Tests im Sinne der Coronavirus-Testverordnung oder Tests in Teststellen, Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen und Praxen. Weiterhin wurden 2,65 Mrd. Euro für die Ende Dezember 2020 begonnene Impfkampagne sowie 700,6 Mio. Euro für Ausgleichszahlungen an die Krankenhäuser für die Bereitstellung von intensivmedizinischen Betten und Beatmungsgeräten bereitgestellt.

Die Inanspruchnahme von ambulanter wie stationärer gesundheitlicher Versorgung nahm während der Pandemie ab (s. u.). Dass dies nicht zu einem Rückgang der Gesundheitsausgaben führte, ist nicht allein auf die COVID-19-spezifischen Ausgaben zurückzuführen, sondern darauf, dass Leistungserbringern der pandemiebedingte Rückgang an Leistungen durch Ausgleichszahlungen zumindest teilweise erstattet wurde.

In der nicht-repräsentativen Studie CORONA-MONITORING lokal (CoMoLo) wurden 9002 Personen an 4 Orten zeitlich versetzt zwischen Mai und Dezember 2020 befragt, welche Leistungen des gesundheitlichen Versorgungssystems sie absagten, nicht in Anspruch nahmen oder aufschoben (Heidemann et al. 16.3.2022). Zwei Drittel haben auf keine Leistung verzichtet bzw. verzichten müssen. Mehr als ein Drittel der Befragten gab an, auf mindestens eine Maßnahme verzichtet zu haben, am häufigsten genannt wurden die Absage zahnärztlicher Kontrolltermine (15,2 %), fachärztlicher Kontrolltermine (11,8 %), Verschiebung physio-, ergotherapeutischer oder logopädischer Behandlungen (6,1 %), Absage hausärztlicher Kontrolltermine (5,8 %), Verschiebung psychotherapeutischer Behandlungen (2,0 %) und geplanter Krankenhausbehandlungen (1,8 %) sowie der Verzicht, eine Notaufnahme aufzusuchen (0,7 %) (Abbildung 8–28).

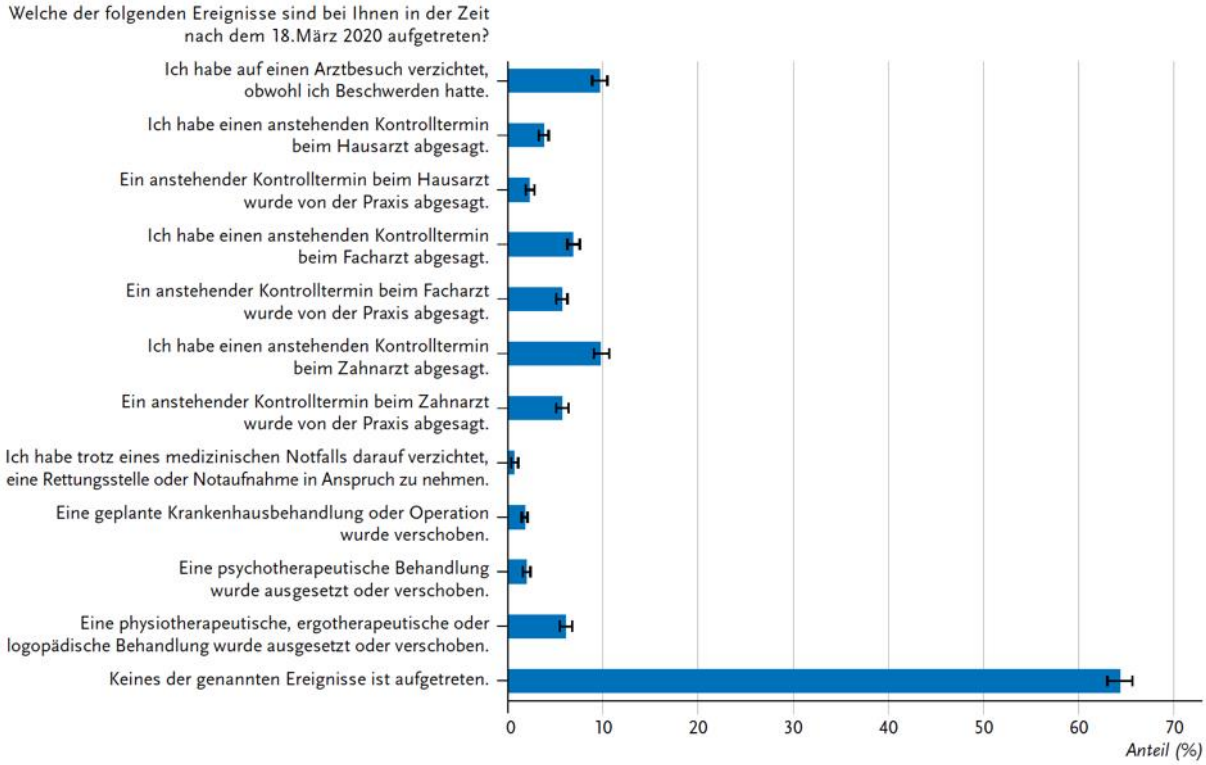


Abbildung 8–28: Nichtinanspruchnahme von gesundheitlichen Versorgungsleistungen. Quelle: (Heidemann et al. 16.3.2022).

8.10.1 Ambulante Versorgung

Pandemiebedingt lag im Jahr 2020 die Gesamtzahl der Behandlungsfälle von GKV-Patienten 3,8 % unter der von 2019, im Jahr 2021 dagegen bereits wieder 0,9 % über der von 2019. Abbildung 8–29 zeigt die absoluten Zahlen der Behandlungsfälle für die Jahre 2019 (blaue Linie), 2020 (grüne Linie) und 2021 und Abbildung 8–30 die relativen Veränderungen zu 2019 (Nulllinie).

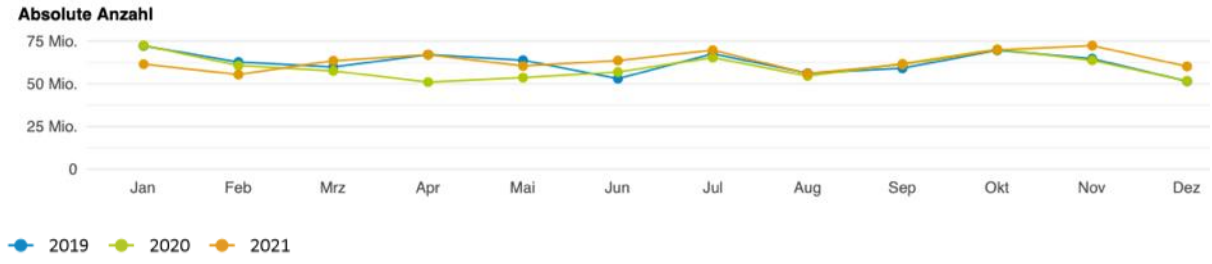


Abbildung 8–29: Behandlungsfälle in den Jahre 2019 bis 2021 in absoluten Zahlen

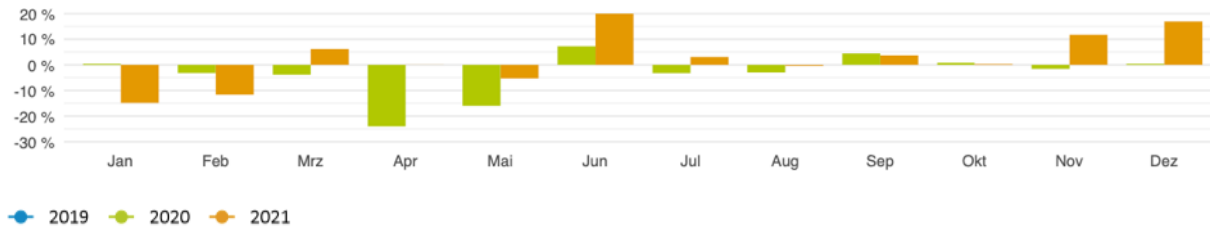


Abbildung 8–30: Relative Veränderung der Anzahl an Behandlungsfällen nach Versorgungsbereich. Quelle: Mangiapane et al. 8.6.2022, S. 34.

8.10.2 Stationäre Versorgung

Ab 16.3.2020 sollten die Krankenhäuser planbare Aufnahmen, Operationen und Eingriffe auf unbestimmte Zeit verschieben, soweit medizinisch vertretbar. Dies wirkte sich deutlich auf zentrale Indikatoren der Krankenhausentwicklung aus (Abbildung 8–31).

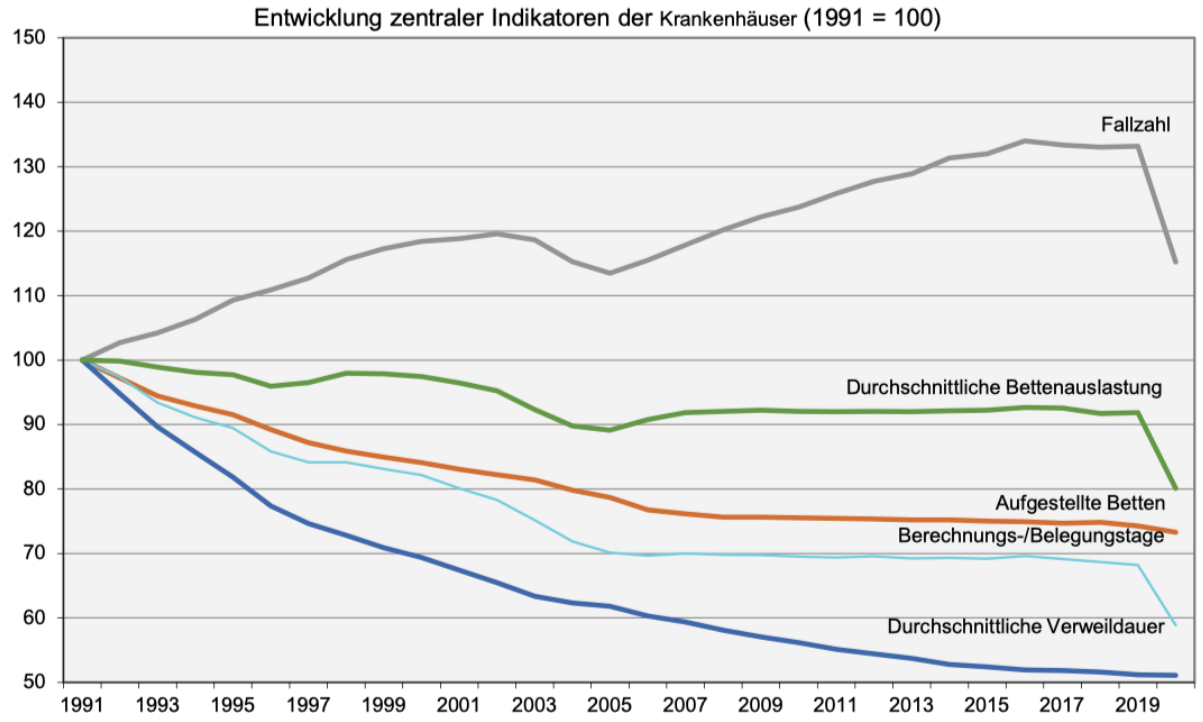


Abbildung 8–31: Entwicklung zentraler Indikatoren der Krankenhäuser von 1991 bis 2020. Quelle: Statistisches Bundesamt 7.4.2022, S. 9

Die Zahl der im Jahr 2020 im Krankenhaus behandelten Patienten („Fallzahl“) nahm im Vergleich zu 2019 um 2,6 Mio. auf 16,8 Mio. ab. Bei nur geringfügig verminderter Bettanzahl sank die Bettenauslastung um 9,9 % von 77,2 % im Jahr 2019 auf 67,3 % im Jahr 2020.

Die Zahl der Operationen nahm im Vergleich der Jahre 2019 und 2020 um 690.000 auf 6,4 Mio. ab.

176.100 Patient:innen wurden wegen COVID-19 stationär behandelt, ein Drittel war über 80 Jahre, ein weiteres Drittel 60 bis 80 Jahre alt (Abbildung 8–32).

Die stärksten Fallzahlrückgänge verzeichneten im Har 2020 die Rheumatologie (-21,5 %), die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (- 1,2 %) und die Pädiatrie (-20,5 %) (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 22.9.2021 https://tinyurl.com/dj4rdnyc).

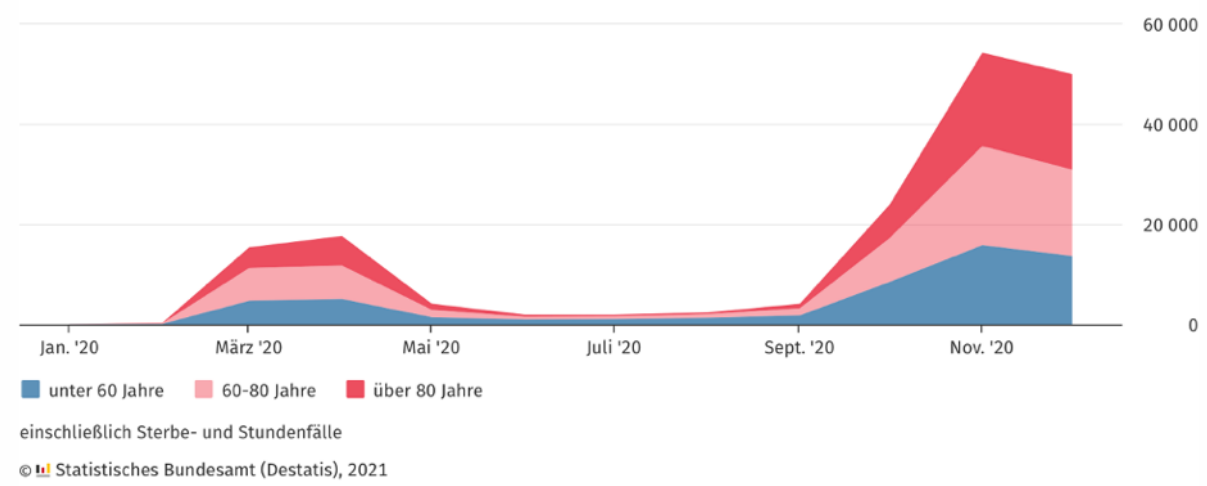


Abbildung 8–32: Patient:innen mit nachgewiesener COVID-19-Infektion in Krankenhäuser 2020. Quelle: Statistisches Bundesamt 22.9.2021

In den Jahren 2021 und 2022 sank die Zahl Krankenhausfälle in der Somatik jeweils noch etwas stärker im Vergleich zum Prä-Pandemiejahr 2019. In der Psychiatrie war der Rückgang im Jahr 2022 im Vergleich zu 2019 etwas geringer (Abbildung 8–33).

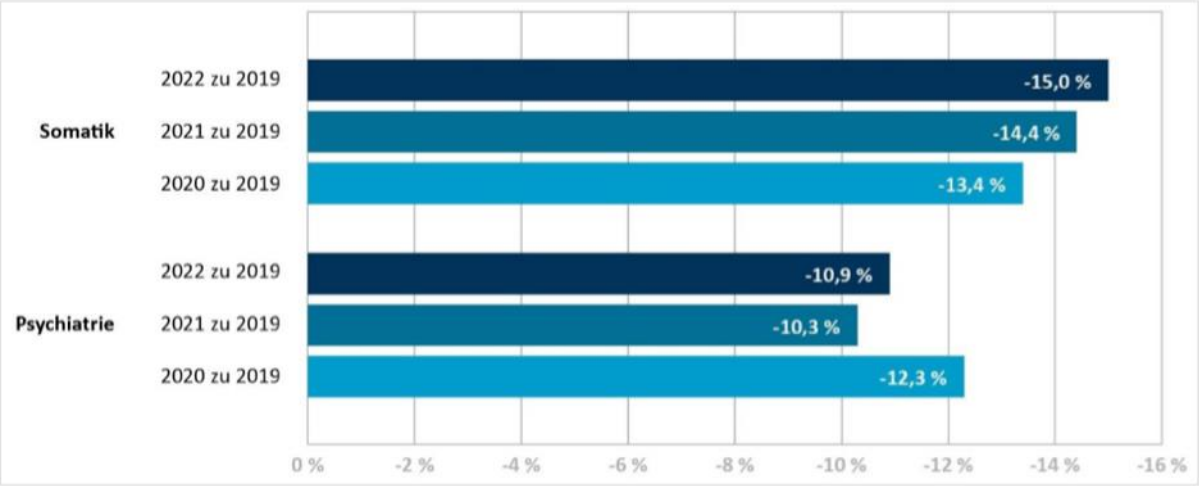


Abbildung 8–33: Vergleich Fallzahlen der Jahre 2020 bis 2022 mit 2019, Veränderung in Prozent. Quelle: WidO 6.3.2023

Abbildung 8–34 zeigt die Fallzahlrückgänge in den Jahren 2020, 2021 und 2022 nach Behandlungsanlass. Der Rückgang der ambulant sensitiven Behandlungen, also der Behandlungen, die eher nicht im Krankenhaus, sondern von niedergelassenen Ärzt:innen durchgeführt werden sollten, erscheint zweckmäßig. Der Rückgang bei Notfallbehandlungen ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Patienten mit leichten Symptomen eher nicht ins Krankenhaus gelangten.

Behandlungsanlass	2020 zu 2019	2021 zu 2019	2022 zu 2019[1]
Notfall-Behandlungen			
Herzinfarkt	↘ -7 %	↘ -9 %	↓ -13 %
ST-Hebungsinfarkt (STEMI)	→ -3 %	→ -4 %	↘ -8 %
Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)	↘ -9 %	↓ -11 %	↓ -15 %
Schlaganfall (Hirninfarkt/-blutung)	↘ -5 %	↘ -7 %	↓ -11 %
Zerebrale transitorische Ischämie (TIA)	↓ -13 %	↓ -14 %	↓ -16 %
Krebs-Operationen			
Operative Entfernung von Brustkrebs	↘ -5 %	→ -1 %	→ -5 %
Operative Entfernung von Darmkrebs	↘ -10 %	↓ -12 %	↓ -16 %
Planbare, weniger dringliche Operationen			
Hüftprothesenimplantation bei Arthrose	↓ -11 %	↓ -10 %	→ -2 %
Gebärmutterentf. bei gutartiger Neubildung	↓ -14 %	↓ -16 %	↓ -15 %
Mandelentfernung	↓ -33 %	↓ -49 %	↓ -35 %
Ambulant-sensitive Behandlungen			
Herzinsuffizienz	↓ -14 %	↓ -13 %	↓ -14 %
Chronisch obstr. Lungenerkrankung (COPD)	↓ -29 %	↓ -34 %	↓ -28 %
Bluthochdruck	↓ -18 %	↓ -26 %	↓ -35 %
Diabetes mellitus	↓ -16 %	↓ -19 %	↓ -21 %
Rückenschmerzen	↓ -29 %	↓ -33 %	↓ -35 %

Abbildung 8–34: Vergleich Fallzahlen nach Behandlungsanlass der Jahre 2020 bis 2022 (Oktober) mit 2019, Veränderung in Prozent. ↓ Rückgang um mehr als -10%, ↘ Rückgang zw. -5 % und -10 %, → Änderung zw. -5 % und +5 %. Quelle: WidO 6.3.2023

Ein internationaler Vergleich von 16 Ländern zeigt erhebliche Unterschiede in der Versorgung mit Akutkrankenhausbetten und Intensivbetten (ICU-Betten) (Abbildung 8–35). In den meisten Ländern wurde die Zahl der ICU-Betten in der ersten Pandemiewelle (28.2. bis 30.7.2020) erhöht. Deutschland, das Land mit den meisten Akutkrankenhausbetten, lag bereits vor der Pandemie auch bei den ICU-Betten mit 33,4 pro 100.00 Einwohner an der Spitze, steigerte die Zahl aber weiter um 18 % auf 39,5. Alle anderen Länder kamen mit deutlich weniger ICU-Betten aus. Die durchschnittliche Zahl der Krankenhaustage pro SARS-CoV-2-Fall lag zwischen 1,3 (Norwegen) und 11,8 Frankreich. Der Anteil der SARS-CoV-2-Fälle, die stationär behandelt wurden, lag zwischen 11 % (Norwegen) und 57 %, (Frankreich). Die durchschnittliche Zahl an ICU-Tagen in Verbindung mit SARS-CoV-2 lag zwischen 0,3 (Irland) und 1,1 (Niederlande). Der Anteil der SARS-CoV-2-Infizierten, die ICU-Behandlung erhielten lag zwischen 1,7 (Irland) und 5,4 % (Deutschland und Niederlande)
(Berger et al. 16.12.2021). Diese unterschiedlichen Versorgungsintensitäten zeigen keinen konsistenten Zusammenhang zur SARS-CoV-2-Inzidenz. Andere Faktoren, wie Teststrategien, Patientenmerkmale, Versorgungsstrukturen, Behandlungspfade und Finanzierung sind vermutlich bedeutsam

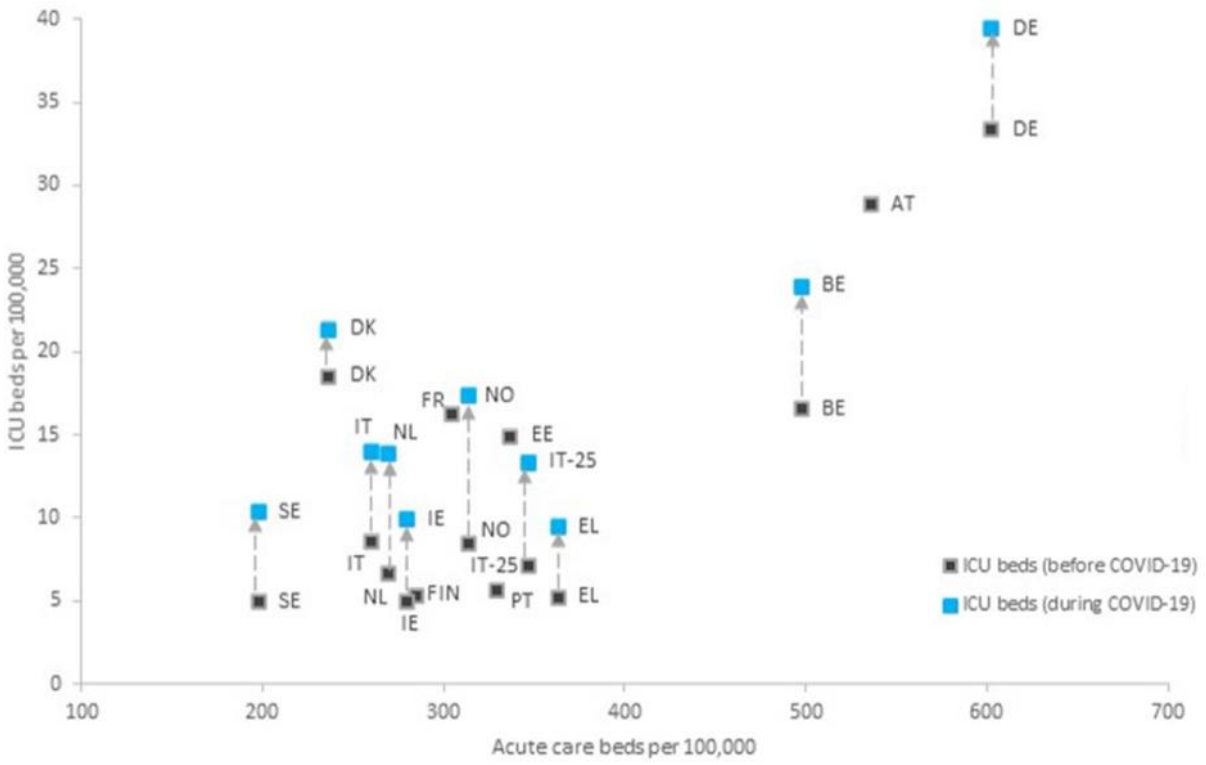


Abbildung 8–35: Krankenhausbetten pro 100.000 Einwohner (x-Achse) und Intensivbetten pro 100.000 Einwohner (y-Achse) vor und während der 1. Welle der der COVID-19-Pandemie. AT Österreich, BE Belgien, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, FIN Finnland, EL Griechenland, IE Irland, IT Italien, IT-25 Lombardei, NL Niederlande, NO Norwegen, PT Portugal, SE Schweden. Quelle: Berger et al. 16.12.2021

Gesundheitliche Folgen der verminderten medizinischen Versorgung

Über die gesundheitlichen Folgen von geringerer Inanspruchnahme und Aufschieben medizinischer Leistungen ist erst wenig bekannt. Leistungen mit medizinisch dringlicher Indikation wurden offensichtlich in geringerem Ausmaß verschoben als nicht dringliche und planbare (elektive) Leistungen. Eine Untersuchung mit Daten der AOK zeigte für die Appendektomie (Blinddarmentfernung) eine insgesamt deutlich niedrigere Häufigkeit im ersten Lockdown 2020 im Vergleich zu den Jahren 2019 und 2018. Der Rückgang bezog sich allein auf die leichteren Formen, die Operationen bei schweren Formen blieben konstant (Maneck et al.6.12.2020).

Einladungen zum mammographischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramm wurden vorübergehend ausgesetzt. Die Inanspruchnahme von Darmspiegelungen zur Früherkennung von Darmkrebs ging zurück.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zur Inanspruchnahme von Screening auf Brustkrebs, Darmkrebs und Gebärmutterhalskrebs bezog 39 Studien aus Nordamerika, Europa, Südamerika, Asien ein, die zwischen dem 1.1.2020 und 12.12.2021 erschienen. Im Vergleich zur Präpandemiezeit minderte sich während der hier untersuchten Pandemiephase (Januar bis Oktober 2020) die Inanspruchnahme des Screenings für

– Brustkrebs um 46,7 %
– Darmkrebs um 44,9 %
– Gebärmutterhalskrebs um 51,8 %.

Den zeitlichen Verlauf von Januar bis Oktober 2020 zeigt Abbildung 8–36. Bis April 2020 kam es zu Rückgängen bis 80 %, in der Folge nahm die Screening-Tätigkeit wieder zu, ohne aber bis Ende Oktober 2020 das Ausgangsniveau wieder zu erreichen (Teglia et al. 7.7.2022). Allgemein wird der Nutzen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen – Minderung der Krebssterblichkeit – überschätzt, während die Schäden – falsch-positive Ergebnisse, möglicherweise fehlender Nutzen der früheren Erkennung, Überdiagnosen – unterschätzt werden (Robra 2021).

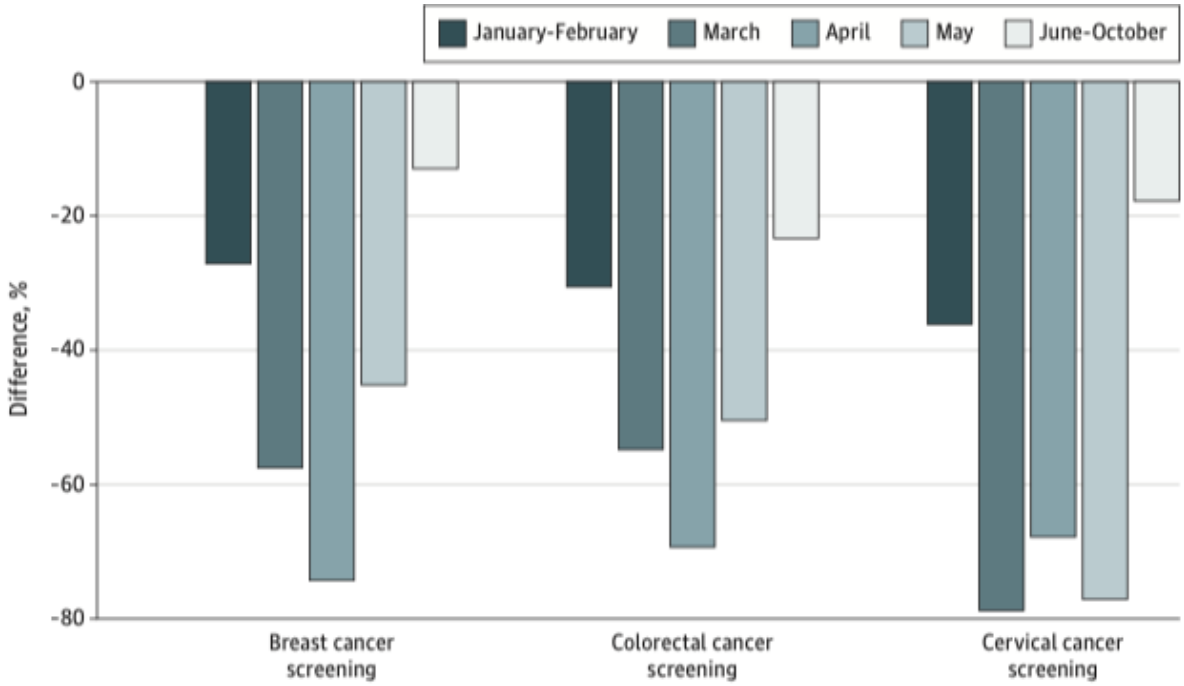


Abbildung 8–36: Gewichtete durchschnittliche Abweichung der von Januar bis Oktober 2020 durchgeführten Früherkennungsuntersuchungen im Vergleich zum Zeitraum vor der Pandemie, nach Krebsart und Zeitraum. Quelle: Teglia et al. 7.7.2022

Eine Auswertung der Daten des bayerischen Krebsregisters zeigten einen Rückgang der Krebsneuerkrankungen für 2020 im Vergleich zu 2019. Bei den Operationen ging die Zahl der Patient:innen im Frühstaium I um insgesamt 3,2 % zurück, für Darmkrebs um 71 %, für Brustkrebs um 1 %, für Lungenkrebs um 6 % (Voigtländer et al. 2021).

Eine Studie aus der kanadischen Provinz Ontario zeigte einen Rückgang von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen um 41 % im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019 sowie eine Verzögerung der Diagnostik nach auffälligem Befund insbesondere bei alten Menschen, Personen aus Regionen mit niedrigem Einkommen sowie First Nation-Reservaten (Walker et al. 2021).

Eine Modellierungsstudie schätzt, dass eine dreimonatige Unterbrechung von Screening-Programmen in Kanada im Zeitraum 2020 bis 2029 bei Brustkrebs zu 310 zusätzlichen Fällen von fortgeschrittener

Erkrankung und 110 zusätzlichen Todesfällen führt, bei sechsmonatiger Unterbrechung zu 670 Fällen von fortgeschrittener Erkrankung und 250 zusätzlichen Todesfällen. Bei Darmkrebs schätzen die Autoren einen Anstieg der Inzidenz von 2200 Fällen und 960 zusätzlichen Todesfällen von 2020 bis 2029 (Yong et al. 2021). Kanada hat rund 38,7 Mio. Einwohner:innen.

Im deutschen Gesundheitssystem bestehen neben der bedarfsgerechten Versorgung auch Über- und Unterversorgung mit medizinischen Leistungen (DEGAM 2019). So besteht auf der einen Seite die Frage, welche Schäden durch das Aufschieben oder die Nicht-Durchführen bedarfsgerechter medizinischer Interventionen entstanden sind; auf der anderen Seite ist zu untersuchen, welche Schäden durch Nichterbringung überflüssiger – und damit schädlicher – Interventionen vermieden wurden.

Ein Vergleich der Anzahl von Tonsillektomien (TE, Mandeloperationen) pro Woche in Deutschland wurde in den Zeiträumen vor der Pandemie (1.1.2019 bis 15.3.2021), während des ersten Lockdowns (16.3. bis 3.5.2021) und nach dem ersten Lockdown (4.3. bis 26.9.2021) durchgeführt. Dabei wurde ein Verfahren der Zeitreihenanalyse (Interrupted Time Series Analysis) angewandt, die zur Messung des Effekts einer Intervention, wie z. B. eines Lockdowns, angewandt wird, wenn keine Kontrollgruppe verfügbar ist (Wikipedia englisch https://tinyurl.com/bz9s9rw6). Vor dem Lockdown wurden in Deutschland in allen Altersgruppen 556,1 Tes pro Woche durchgeführt, während des Lockdowns 110,7 und in der Phase nach dem Lockdown 326,0. Dem starken Abfall während des Lockdowns folgte ein Anstieg, der unter dem Niveau vor der Pandemie blieb. Dieses Muster zeigte auch die TE bei Abszess, die zumeist einen Notfall darstellt (165,3 / 107,3 / 98,1). Auch in der Altersgruppe der 0- bis 17-Jährigen zeigte sich dieses Muster (357,2 / 88,1 / 184,8). Die Minderung der Operationszahlen ging mit deutlich niedrigeren Zahlen von Arztkontakten wegen Halsschmerzen einher. Zu den möglichen Ursachen werden die Minderung an Infektionen aufgrund der Befolgung der AHA-Regeln sowie die Vermeidung von überflüssigen Operationen genannt (Windfuhr und Günster 2022).

8.10.3 Rehabilitation

Im Hinblick auf mittel- und längerfristige Covid-19-Folgen, wie z. B. das Post-COVID-Syndrom (s. S. 65) gewinnen Rehabilitationsmaßnahmen an Bedeutung. Schwere Verläufe führen häufig zu Schäden und Funktionseinschränkungen an Organen, wie Lunge, Herz, Gefäße, Gehirn und peripheren Nerven, Leber, Niere und Muskulatur. Auch psychische Folgen wie Depressivität und Angst können auftreten.

Eine AWMF-S2k-Leitlinie zur (Früh-)Rehabilitation bei COVID-19 enthält Empfehlungen zu rehabilitativen Aspekten der während der Akut- und Intensivbehandlung, Frührehabilitation während Krankenhausbehandlung, Anschluss-Rehabilitation und medizinische Heilverfahren nach einer SARS-CoV2-Infektion sowie der Rehabilitationsbehandlung und -nachsorge im ambulanten Bereich (Platz et al. 1.11.2022).

8.11 Zeitweise erfolgreiche Strategien in Asien und Ozeanien

Anfang 2022 und bereits vorher im Frühjahr 2021 kam es zu unerwarteten Anstiegen der COVID-19 der Fallzahlen in Ländern Asiens und Ozeaniens, die bis dahin mit einer konsequenten Test-Tracing-Isolation-Strategie (s. S. 79) sehr erfolgreich gegen die Pandemie vorgegangen waren. Zu diesen Ländern zählen Taiwan, Vietnam und Südkorea, Australien und Neuseeland. Der Anstieg der Inzidenz im Frühjahr 2021 dürfte mit dem Nachlassen der Schutzmaßnahmen, der Verbreitung der stärker ansteckenden indischen Variante Delta (s. S. 27) und niedrigen COVID-19-Impfraten zusammenhängen. Der Anstieg in den ersten Monaten des Jahres 2022 betrifft in erster Linie Hongkong und China und dürfte wesentlich auf die weiterhin niedrigen Impfraten, den schnell nachlassenden Schutz der Impfung vor Infektion, die im Vergleich zu mRNA-Impfstoffen weniger effektiven chinesischen Impfstoffe, wie z. B. CoronaVac (s. S. 218), und die leichter übertragbare Omikronvariante zurückzuführen sein (Taylor 17.3.2022).

Im Herbst 2020 wiesen diese Länder sehr niedrige Inzidenzen und Mortalitätsraten auf, während sich viele Länder mit hohen Inzidenzen, hoher Auslastung von Intensivstationen und hohen Sterberaten auseinandersetzten mussten (Tabelle 8–3).

Tabelle 8–3: COVID-19-Neuinfektionen und Todesfälle in ausgewählten Ländern im Oktober 2020

	Einwohner	Neuinfektionen Oktober 2020	Neuinfektionen pro 100.000 E Oktober 2020	Todesfälle Oktober 2020	Todesfälle pro 1.000.000 E Oktober 2020
Vereinigtes Königreich	65.800.000	683.684	1039	10.284	156
USA	336.000.000	3.687.419	1097	32.361	96
Deutschland	83.190.000	524.116	654	4101	51
Schweden	10.200.000	99.326	974	476	47
Taiwan	23.600.000	63	0	0	0
Vietnam	98.700.000	158	0	50	1
Südkorea	51.800.000	5035	10	0	0
Australien	25.500.000	345	1	2	0,1
Neuseeland	4.900.000	105	2	0	0

Quelle John Hopkins Coronavirus Resource Center https://coronavirus.jhu.edu
Quelle für Einwohnerzahl: CIA The World Factbook https://tinyurl.com/jwhzzjj für Deutschland 30.9.2020: Statistisches Bundesamt

Die Ursachen für die günstige Situation im Herbst 2020 sind noch nicht umfassend erklärt, jedoch sind einige Merkmale erkennbar, die zumindest jeweils für die meisten der erfolgreichen Länder zutreffen (Pollack et al. 30.6.2020, Booß-Bavnbek und Krickeberg 24.11.2020):

- starke Regierung und öffentliche Verwaltung (Exekutive)
- gut entwickeltes Public-Health-System mit entsprechender Infrastruktur
- Erfahrungen mit
  - SARS-Pandemie 2002 bis 2003
  - Vogelgrippe (Influenzavirus A/H5N1) 2004 bis 2010
  - Schweinegrippe-Pandemie (Influenzavirus A/H1N1) 2009 bis 2010
  - MERS-Infektion seit 2012
- umgehende Reaktion bei ersten Fällen
- frühe Schließung der Grenzen
- konsequente Strategie von Testen, Kontaktnachverfolgung und Quarantäne („testing, tracing, isolation“), teils bis zu Kontaktpersonen III. Grades
- strikte Quarantäne, teils in staatlichen Einrichtungen oder umgewidmeten Hotels, teils Kontrolle des Aufenthaltsortes über Handy-App oder direkte Handy-Ortung
- strikte Handhabung der Quarantänevorschriften für Einreisende aus dem Ausland
- Schließung von Binnengrenzen
- südliche Lage mit entsprechender Sonneneinstrahlung.

Hervorzuheben ist, dass eine anfängliche Beherrschung der Pandemie nicht allein in einem diktatorischen Staat wie China möglich war, in dem naturgemäß eine starke Exekutive besteht mit Möglichkeiten auch drakonischer Eingriffe und Überwachungsmöglichkeiten, die mit demokratischen Grundsätzen nicht vereinbar sind. Erfolgreiche Strategien sind ebenso in demokratisch verfassten Ländern entwickelt und umgesetzt worden.

Ende März 2022 führte die Stadt Shanghai bei Zunahme der Infektionszahlen unter der Omikronvariante die in China aufrecht erhaltene Null-COVID-Strategie mit drastischen Lockdownmaßnahmen, Massentestungen, Ausgangssperren, Abriegelung von Wohngebieten und Lieferungen von Lebensmitteln durch Kurierdienste fort (aerzteblatt 28.3.2022 https://tinyurl.com/2zjmnxyh).-Der Kongress der Kommunistischen Partei Chinas bestätigte im Oktober 2022 die Null-Covid-Strategie. Die wiederholten regionalen Lockdowns gingen mit drastischen Einschränkungen des Alltagslebens einher, wurden mit rigiden polizeilichen Methoden durchgesetzt, behinderten das Funktionieren der Wirtschaft und führten zu sozialer Unzufriedenheit. Trotz offensichtlicher Ineffektivität hielt die KP Chinas die Maßnahmen lange Zeit aufrecht. Erst nach Protesten in einer Reihe von Großstädten entschloss sich die chinesische Regierungen im Dezember 2022 zur Beendigung der Null-COVID-Strategie. Bei relativ geringem Immunschutz der chinesischen Bevölkerung, insbesondere der alten Menschen, kam es erwartbar zu einer starken Infektionswelle

nicht nur in den Großstädten mit geschätzten Spitzenwerten von 4,8 Mio. Neuinfektionenn und bis zu 36.000 Toten pro Tag (aerzteblatt.de 25.1.2023 https://tinyurl.com/yckkvkw3).

8.12 Lehren aus der Pandemie und Ausblick

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie gibt es Diskussionen über die Ziele und die geeigneten Maßnahmen zur Kontrolle der Ausbreitung des Virus. An dieser Stelle sollen lediglich einige Anmerkungen gemacht und einige Studien und Berichte genannt werden, die einer weiterführenden Diskussion dienlich sind.

Grundsätzlich scheint zu gelten, dass kein einzelnes Land in jeder Phase der Pandemie über eine optimale Strategie verfügte. Die anfänglich in einigen Ländern erfolgreiche Unterdrückungs-Strategie mit konsequenter Fallverfolgung und Isolation (s. S. 289) in Ländern wie Vietnam, Korea, Taiwan (Tabelle 8–3) und wohl auch China funktionierte spätestens beim Aufkommen der leichter übertragbaren Omikronvariante nicht mehr. Dazu dürften die niedrigen Impfquoten in diesen Ländern insbesondere bei alten Menschen wesentlich beigetragen haben.

Die Hocheinkommensländer unterschieden sich in ihren Maßnahmen eher graduell. Die von den Regierungen jeweils geschnürten Bündel von einschränkenden Maßnahmen unterschieden sich in ihrer Eingriffstiefe und der Dauer ihrer Gültigkeit. Die Frage, welche Elemente in welcher Phase der Pandemie in welchem Land bzw. welche Region welche Effekte erzielt haben, ist naturgemäß nicht leicht zu beantworten. Hier stellen sich auch Fragen nach den Messparametern für den Erfolg und nach der Zuverlässigkeit der Daten.

Eine stärkere Umsetzung demokratischer Prinzipien scheint mit einer besseren Bewältigung der Pandemie einherzugehen. Dies ist das Fazit einer Studie, in der die Ausprägung der Demokratie in 78 Ländern mit Hilfe der V-Dem Democracy Indices gemessen wurde und mit der Übersterblichkeit ins Verhältnis gesetzt wurde. Höhere Indexwerte für Demokratie korrelierten mit niedrigerer Übersterblichkeit. Die Frage nach der Ursächlichkeit kann die Studie nicht beantworten. Ein Aspekt dürfte aber sein, dass die demokratische Legitimierung von eingreifenden Schutzmaßnahmen zu deren Befolgung durch die Bevölkerung beiträgt (Jain et al. 29.6.2022).

Eine umfassende Evaluation der COVID-19-Politiken in 50 Ländern und Regionen von Dezember 2020 bis November 2021 anhand von 10 Indikatoren kommt zum – wenig überraschenden – Ergebnis, dass in der 1. Phase vor Einführung der Impfung der frühe Einsatz von NPIs vorteilhaft war, in der 2. Phase mit Impfbeginn der Anteil Geimpfter bei Beibehaltung von NPIs (Tsou et al. 2022).

Interessant sind auch Fragen danach, wie Entscheidungen über Strategien und Maßnahmen zustande gekommen sind, welche Rolle dabei die Wissenschaft spielte und inwieweit staatliche Public Health-Institute und andere beratende Institutionen wissenschaftlich frei waren oder ihre Beratung den politischen Zielen der Regierungen anpassten.

Bilanz?

Eine Bilanz zu ziehen, steht an, ist aber aus mehreren Gründen schwierig:

- Aus funktioneller Sicht hatten wir es in den letzten drei Jahren mit mehr als einem Virus zu tun.
- Die Immunitätslage der Bevölkerung hat sich durch Infektionen, Impfungen, Booster, Abschwächung der humoralen und (vermutlich) Aufbau einer zellulären Immunität ständig geändert.
- Auswirkungen der Kontrollmaßnahmen von eigenverantwortlicher Verhaltensänderung bis Grundrechtseinschränkungen lassen sich analytisch schwer voneinander trennen.
- Maßnahmen waren zum Teil proaktiv, zum Teil reaktiv, ihre Wirkung sind kontextabhängig: früh wirken sie stärker als spät, die Anzahl verhüteter Ereignisse hängt wesentlich vom Infektionsdruck in der jeweils umgebenden Bevölkerung ab, Risikogruppen werden schwer erreicht, der Grenz- oder Zusatznuten ist daher in Raum und Zeit unterschiedlich.
- Die Evidenz hat sich stark verbessert und wächst weiter. Klagen über die Datenlage sind trotzdem nicht unberechtigt - wir stützen uns auf (interpretationsfähige) Evidenzsynthesen aus multiplen (imperfekten) Datenquellen.
- Epidemiologische, makroökonomische und auch rechtliche (Verhältnismäßigkeit) Bewertungen brauchen ein kontrafaktisches Modell - was wäre passiert und welchen Preis hätten wir gezahlt, wenn (wann, wie) wir weniger oder gar nichts gemacht hätten?
- Wo waren vermeidbare Defizite und was hat sich "gelohnt", was sollte also als erworbene Erfahrung begründet in den zu aktualisierenden Pandemieplan und ein modernisiertes IfSG überführt und was zur Stärkung von Institutionen unternommen werden (eine für die Zukunft wohl wichtigere Aufgabe als gegenseitiges Verzeihen)?
- Und was gehört als Gesundheitskompetenz und Hygienepraxis in die allgemeine Lebenswelt?

Vertiefung

- Deutscher Ethikrat. Vulnerabilität und Resilienz in der Krise – Ethische Kriterien für Entscheidungen in einer Pandemie. Stellungnahme. Berlin 4.4.2022. https://tinyurl.com/3437w3yc
- Agarwal RI, Farrar JW, Gopinath GI, Hatchett RC, Sands PGF. A Global Strategy to Manage the Long-Term Risks of COVID-19. 5.4.2022. https://tinyurl.com/2p9ac3hk
- Brusselaers N, Steadson D, Bjorklund K, Breland S, Stilhoff Sörensen J, Ewing A, et al. Evaluation of science advice during the COVID-19 pandemic in Sweden. Humanities and Social Sciences Communications. 2022;9(1):91. https://tinyurl.com/s3ahsuk

  In diesem Aufsatz analysieren die Autor:innen die Pandemiepolitik der schwedischen Regierung im ersten Jahr der Pandemie. Sie kommen zu dem Schluss, dass Regierung und Parlament auf die Entwicklung einer Strategie und eigenes Krisenmanagement verzichteten, die Verantwortung abschoben und Entscheidungen im Wesentlichen der Public Health Agency (vergleichbar dem RKI) überließen. Eine ergebnisoffene wissenschaftliche Diskussion habe nicht stattgefunden.

8.13 Evaluation der Pandemiemaßnahmen in Deutschland

In einer gesellschaftlichen Krise ohne Erfahrungsbasis, wie der Corona-Pandemie, müssen öffentliche wie individuelle Entscheidungsträger umsichtig und schnell handeln, können sich dafür aber nicht

immer auf eine abgesicherte Evidenzgrundlage stützen. Daher hat der Bundestag im März 2021 beschlossen, einen Sachverständigenausschuss mit der externen Evaluation der Auswirkungen der im Infektionsschutzgesetz (IfSG) enthaltenen Regelungen zur Pandemie und der Frage der Reformbedürftigkeit des Gesetzes zu beauftragen. Diese Aufgabe wurde über das „Gesetz zur Fortgeltung der die epidemische Lage von nationaler Tragweite betreffenden Regelungen“ (EpLaFoG, http://tinyurl.com/4xwj4tdm)“ in § 5 Abs. 9 des IfSG aufgenommen. Der ursprünglich schon für Ende 2021 vorgesehene Bericht des Ausschusses liegt seit dem 30.06.2022 vor (Website BMG http://tinyurl.com/tx6e7zf3).

Der Bericht illustriert die Schwierigkeit, bevölkerungsbezogene Maßnahmen der Pandemiekontrolle im Nachhinein („ex post“) ohne hinreichende vorbereitende und begleitende Datengrundlage (s. Abschnitt 8.2 Monitoring und Berichterstattung) zu bewerten. Dazu trägt bei, dass die Intensität der Kontrollmaßnahmen über die Zeit mehrfach reaktiv oder proaktiv in unterschiedlicher Richtung geändert worden ist, um dem Pandemieverlauf zu entsprechen. Die Ausprägung der „Strenge“ der Maßnahmen erfolgte in den Bundesländern teils unterschiedlich (Abbildung 8–37). Im „Strenge-Index“ werden verhängte Maßnahmen, wie Ausgangssperren, Schulschließungen oder Maskenpflicht, mit Punkten bewertet, aufaddiert und einer Skala zugeordnet, die von null (keine Maßnahmen) bis 100 reicht.

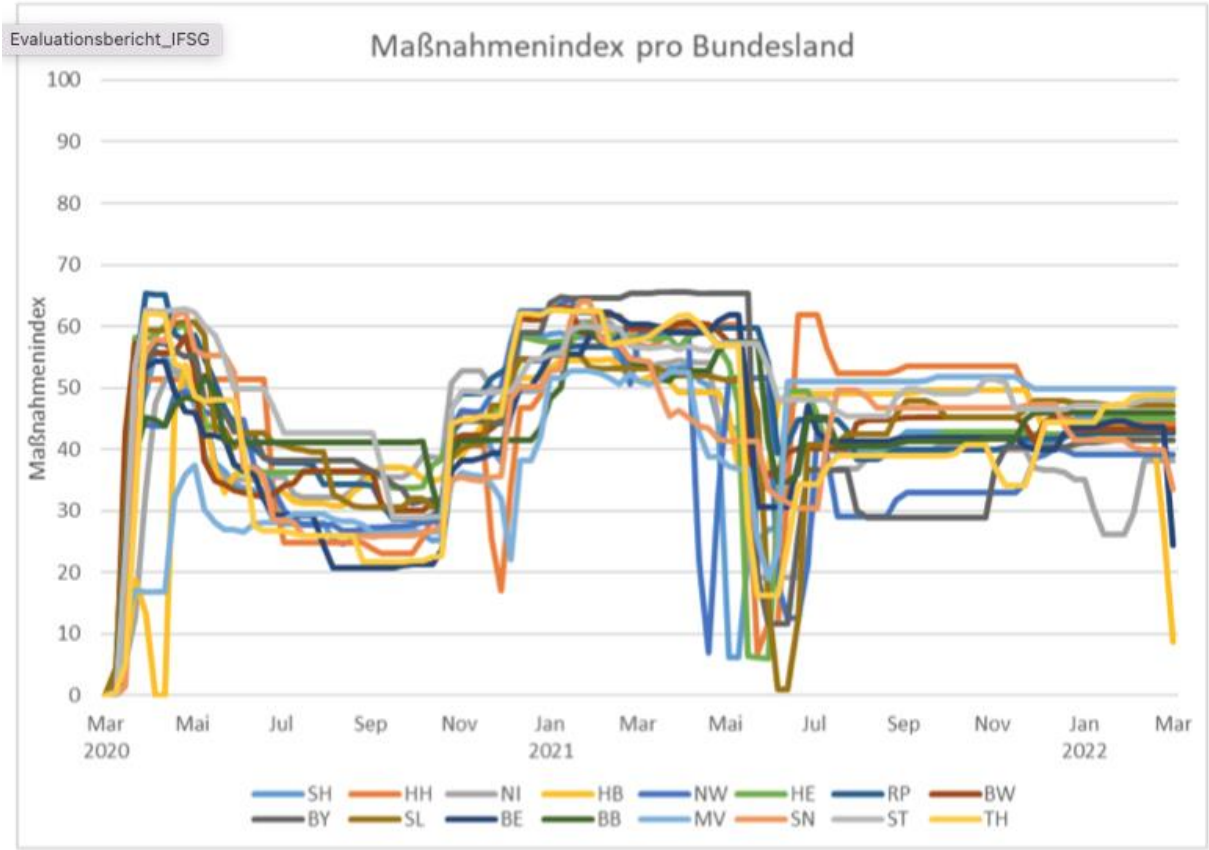


Abbildung 8–37: Corona-Strenge-Indices der Bundesländer von März 2020 bis März 2022. Quelle: Sachverständigenausschuss 30.6.2022, S. 77

Hier einige erste und kritische Anmerkungen zu dem Bericht:

- Das Fehlen eines Begleitforschungskonzepts wird zurecht beklagt. Konkrete Studien fordert der Ausschuss jedoch nicht.
- Die Wirkungsforschung wird im Lehrbuch-Stil dargelegt. Dabei wird die Diskussion zur Evaluation komplexer Interventionen in der Prävention (z. B. RKI und LGL 2012) nicht berücksichtigt.
- Die Forderung nach einer Verbesserung der Forschungsdateninfrastruktur, die im Pandemiefall genutzt werden kann, ist berechtigt (s. S. 260).
- Die Ausführungen zur Risikokommunikation berücksichtigen nicht, dass Vertrauen in die Risikokommunikation nicht isoliert im Pandemiefall aufgerufen werden kann, sondern ein soziales Kapital darstellt, dass Staat und Politik fortlaufend und explizit pflegen und vermehren sollten.
- Die Wirksamkeit der Impfung wird „aus Gründen der Komplexität“ nicht behandelt. Dies überrascht, weil alle Themen des Berichts sehr komplex sind.
- Die Hinweise auf die Variabilität der Wirkungen von Lockdowns nach Zeitpunkt, Alter oder Bevölkerungsdichte sind für künftige Maßnahmen relevant.
- Masken werden zwar für grundsätzlich geeignet gehalten, aber da die Schutzwirkung von vielen Faktoren abhängt, gibt es keine generelle Empfehlung für FFP2, eine systematische Literaturrecherche wird angeregt. Die aktuelle Studienlage verweist unseres Erachtens deutlich auf die Überlegenheit korrekt getragener FFP2-Masken im Vergleich zu korrekt getragenen medizinischen (chirurgischen) Masken (s. S. 94).
- Wirtschaftliche Ausgleichsmaßnahmen werden positiv bewertet.
- Die Ausführungen zu den Rechtsvorschriften sind kritisch und konstruktiv.

9 Wissenschaftlichkeit in Medizin und Public Health

Wissenschaftlich begründete Bewertungen und Entscheidungen in Medizin und Public Health gründen auf der Integration des Wissens aus Studien, die sich mit den entsprechenden Problemen bzw. Forschungsfragen befassen (s. Kasten) und auf Erfahrungen der Behandler:innen (Medizin) bzw. der praktischen Erfahrungen und der Expertise der relevanten Fachleute (Public Health).

In der Medizin hat sich das Verständnis von Wissenschaftlichkeit im Lauf der Geschichte gewandelt. Soweit zurückverfolgbar und bis weit ins 20. Jahrhundert hinein galt die Meinung und der Konsens von Expert:innen aufgrund ihrer beruflich-praktischen Erfahrung mit Patient:innen als ausreichende Grundlage für medizinisches Handeln. Eddy (1982) bezeichnete diesen alleinigen Konsens von Expert:innen als unzureichend und forderte eine umfassende Bewertung der gesamten Evidenz aus Studien zu Nutzen und Risiken für medizinische Maßnahmen. Die meisten Ärzt:innen gründeten ihr Handeln auf überholtes Wissen, ungeprüfte Therapien und falsche Theorien, äußerte in ähnlichem Sinne in den 1980er-Jahren eine Arbeitsgruppe der McMaster University in Hamilton (Kanada); eines ihrer Mitglieder prägte im Jahr 1990 den Begriff „Evidence-based Medicine“ (EBM) für eine Vorgehensweise zur Integration von Studienwissen bzw. den bestverfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnissen, Erfahrung der Behandler:in und Werte und Präferenzen der Patient:in (Klemperer 2020, S. 103).

Evidence-based Public Health (EBPH) beschreibt ein analoges Konzept für Interventionen, die auf ganze Gesellschaften oder Gruppen von Menschen zielen, wie z. B. nicht-pharmakologische Interventionen in der SARS-CoV-2-Pandemie. Hier geht es um die Integration der bestverfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse mit der praktischen Erfahrung und Expertise relevanter Fachleute und Stakeholder und der Werte und Präferenzen der betroffenen Bevölkerung (von Philipsborn und Rehfuess 2021, S. 305).

9.1.1 Forschungsfragen

Wissenschaftliches Wissen wird in Studien gewonnen. Ausgangspunkt von Studien sind Forschungsfragen. Wissenschaftlich begründete Aussagen erfordern Studien mit einer klaren Forschungsfrage, angemessenem Untersuchungsdesign, wissenschaftlichen Datenerhebungsmethoden, und – wenn es um Personen geht – einer passenden Untersuchungspopulation (Döring und Bortz, 2016. S. 5).

Beispiele für Forschungsfragen

Ausgangspunkt jeder Studie ist ein Problem oder eine Frage.

Unterschieden wird zwischen PICO- und PECO-Fragen.

P Problem

I Intervention / **E** Exposition, Merkmal

C Vergleich, Kontrolle, Comparison

O Outcome, Endpunkt, Ergebnis

PICO fragt nach dem Zusammenhang zwischen einer Intervention (z.B. Impfung) mit einem Outcome (z. B. Schutz vor Infektion), also dem Vergleich der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.

PECO fragt nach dem Zusammenhang eines oder mehrerer Merkmale mit einem Outcome.

Beispiele für Forschungsfragen nach dem PICO-Schema

COVID-19-Impfstoff (BioNTech/Pfizer)

P Gesunde ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion

I Impfstoff 18.198 Proband:innen

C Placebo 18.325 Proband:innen

O COVID-19-Fälle (Impfgruppe 8, Placebogruppe 162)

„Mindert die Impfung die Zahl der COVID-19-Fälle im Vergleich zu Placebo?“

COVID-19-Medikament)

P an COVID-19 schwer erkrankte Patient*innen

I Arzneimittel

C kein Arzneimittel/Placebo

O Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen.

„Senkt bei schwer erkrankten COVID-19-Patient:innen ein bestimmtes Arzneimittel die Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen im Vergleich zu Placebo?“

Wiedereröffnung einer Sportstätte

In Norwegen wurde die Folgen der Wiedereröffnung von Sportstätten auf das Infektionsgeschehen folgendermaßen untersucht (Helsingen et al. 2021):

P Wiedereröffnung von Sportstätten, 3764 Personen wurden randomisiert

I 1896 Personen, die Sportstätten wieder besuchen dürfen

C 1868 Personen, die Sportstätten noch nicht wieder besuchen dürfen

O SARS-CoV-2-Inzidenz (Interventionsgruppe 0 / Kontrollgruppe 1).

„Ist unter Besuchern von wiedereröffneten Sportstätten die Sars-Cov-2-Inzidenz höher als unter Nichtbesuchern?“

Von den insgesamt 3016 PCR-Tests, die 2 Wochen nach Studienbeginn durchgeführt wurden, war einer positiv – der Teilnehmer kam aus der Vergleichsgruppe und hatte sich die Infektion am Arbeitsplatz zugezogen. Diese Studie ergab also keinen Anhalt dafür, dass sich die Infektion über den Besuch von Sportstätten (in denen natürlich Schutzmaßnahmen vorgeschrieben waren) weiterverbreitet.

Beispiele für Forschungsfragen nach dem PECO-Schema

P Sozioökonomischer Status (SES) und Sterblichkeit an COVID-19 von beatmeten Patient:innen

E niedriger SES

C hoher SES

O Sterblichkeit (im unteren Fünftel um fast 80 % höher als im oberen Fünftel)

„Steht der sozioökonomische Status im Zusammenhang mit der Sterblichkeit von beatmeten Patient:innen?“ Diese Frage wurde von Lone et al. (2020) bearbeitet.

Zum Begriff Endpunkt

Endpunkt (Synonym: outcome) bezeichnet das Ergebnis einer Studie, an dem die Wirksamkeit bzw. der Erfolg der untersuchten medizinischen oder nicht-pharmakologischen Intervention (NPI) beurteilt wird. Die Begriff Outcome, Ergebnisvariable und abhängige Variable sind gleichbedeutend. Patientenrelevante Endpunkte beziehen sich auf die Lebensdauer, die Lebensqualität und ggf. die Belastung durch die Intervention. Patientenrelevante Endpunkte bei Impfungen sind Ansteckung, Hospitalisierung, schwere Krankheitsverläufe und Tod. Der genaue Blick auf die verschiedenen Endpunkte ist wichtig, weil z. B. bei den COVID-19-Impfstoffen die Wirksamkeit auf die Ansteckungsfähigkeit innerhalb von Monaten deutlich nachlässt, jedoch die sehr gute Wirksamkeit auf die bedeutsameren Endpunkte Hospitalisierung, schwere Krankheitsverläufe und Tod weitgehend erhalten bleibt. Bei NPIs beziehen sich die relevanten Endpunkte letztlich auf die Vermeidung von Krankheit und Tod. Dies soll über die Eindämmung der Erregerausbreitung erfolgen, die sich z.B. als 7-Tage-Inzidenz oder R-Wert messen lässt.

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat viele Fragen aufgeworfen (Tabelle 9–1), die wir in diesem Buch mit Studienwissen zu beantworten suchen.

Tabelle 9–1: Kleine Auswahl von Fragen, für die dieses Buch wissenschaftlichen Antworten sucht

Ist das SARS-CoV-2-Virus gefährlicher als das Influenzavirus?
Ist die Deltavariante gefährlicher als die Alpha-Variante und letztere gefährlicher als die Omikron-Variante?
Wie verlässlich sind PCR-Tests und Antigen-Schnelltests?
Wie unterscheiden sich die Infektions- und Erkrankungsrisiken von Kindern und Erwachsenen?
Was ist das Post-COVID-Syndrom und wie häufig kommt es vor?
Wie wirksam sind Medikamente bei COVID-19?
Wie nützlich und schädlich sind die COVID-19-Impfstoffe?

Sind die von Impfstoffherstellern initiierten und finanzierten Studien vertrauenswürdig?
Wie wirksam sind die nicht-pharmakologischen Infektionsschutz–Interventionen?

9.2 Studienformen und Evidenzpyramide

9.2.1 Evidenzpyramide

Die Studienformen unterscheiden sich in ihrer Zuverlässigkeit, den ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Maßnahme und ihren Auswirkungen zu erfassen. Je höher eine Studienform in der Pyramide, desto besser ist sie zur Untersuchung eines kausalen Zusammenhangs geeignet.

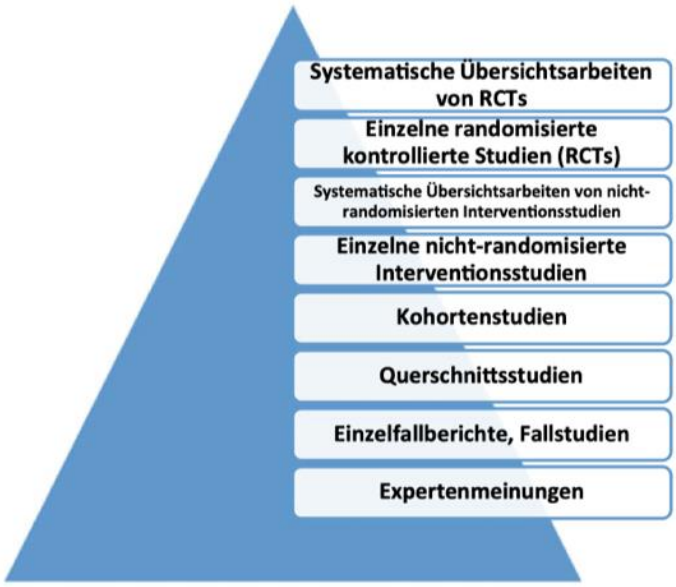


Abbildung 9–1: Evidenzpyramide zur Untersuchung des kausalen Zusammenhangs zwischen Intervention und Outcome. Quelle: von Philipsborn und Rehfuess 2021, S. 313

Fairer Vergleich und Störfaktoren

Studien zur Kausalität von Ursache und Wirkung erfordern einen fairen Vergleich zwischen einer Interventionsgruppe und einer Kontrollgruppe. Damit ist gemeint, dass die Voraussetzungen in beiden Gruppen gleich sind. Würde man z. B. ein Medikament gegen Seekrankheit in einer Studie testen, in der die Besatzung die Interventionsgruppe bildet und die Passagiere die Kontrollgruppe, wären die Voraussetzungen offensichtlich ungleich: wer leicht unter Seekrankheit leidet, wird keinen Beruf auf einem Schiff ergreifen – der Vergleich wäre unfair, die Ergebnisse irreführend. Eine Zufallszuteilung (Randomisierung) aller Personen auf dem Schiff in Interventionsgruppe und

Kontrollgruppe würde zwei gleichartige Gruppen und damit einen fairen Vergleich erbringen. Die randomisierte kontrollierte Studie (bzw. die Zusammenfassung mehrerer RCTs) steht daher an der Spitze der Evidenzpyramide. In Beobachtungsstudien werden die Gruppen aufgrund von definierten Merkmalen gebildet, wie z. B. Geimpfte vs. Nicht-Geimpfte, Maske vs. keine Maske, Migrationshintergrund vs. kein Migrationshintergrund. Als Störfaktor (Confounder) werden Merkmale bezeichnet, die in beiden Gruppen ungleich verteilt sind, sich aber auf das Ergebnis auswirken können. Häufige Störfaktoren sind Alter, Geschlecht und sozialer Status. Diese Störfaktoren sollten in Beobachtungsstudien erfasst und mit statistischen Methoden angeglichen („adjustiert") werden. Dadurch wird der Vergleich „fairer" und die Ergebnisse zuverlässiger. Qualitativ hochwertige Beobachtungsstudie gleichen Störfaktoren bestmöglich an und werden deshalb in der aktuellen, verfeinerten Evidenzpyramide bezüglich der Ergebnissicherheit höher bewertet als Beobachtungsstudie ohne diese Angleichung (Abbildung 9–2).

In der SARS-CoV-2-Pandemie lagen – allein wegen der Neuartigkeit des Erregers – zu vielen Fragen keine Studien aus den oberen Bereichen der Evidenzpyramide vor, insbesondere mangelte es an randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). RCTs sind für Public Health-Fragen bisweilen schwierig oder auch unmöglich durchzuführen, sie sind aber auch nicht immer erforderlich.

Eine differenziertere Darstellung der Kriterien für die Ergebnissicherheit berücksichtigt Faktoren, die sowohl RCTs als auch Beobachtungsstudien mehr oder weniger sicher erscheinen lassen. So können RCTs wie auch Beobachtungsstudien mit einer Reihe von Biasrisiken einhergehen, die die Ergebnissicherheit beeinträchtigen, aber auch mit Merkmalen, die das Vertrauen in die Ergebnisse erhöhen; zu den vertrauensfördernden Merkmalen zählen starke Effekte, eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung", Berücksichtigung aller plausiblen Störfaktoren (Abbildung 9–2). Dies kann zu einer stärkeren Gewichtung von Beobachtungsstudien führen, nicht nur aber auch bei Fragen, zu denen keine, wenige oder widersprüchliche RCTs vorliegen, wie z. B. zur Frage der Wirksamkeit von Masken während der SARS-CoV-2-Pandemie.

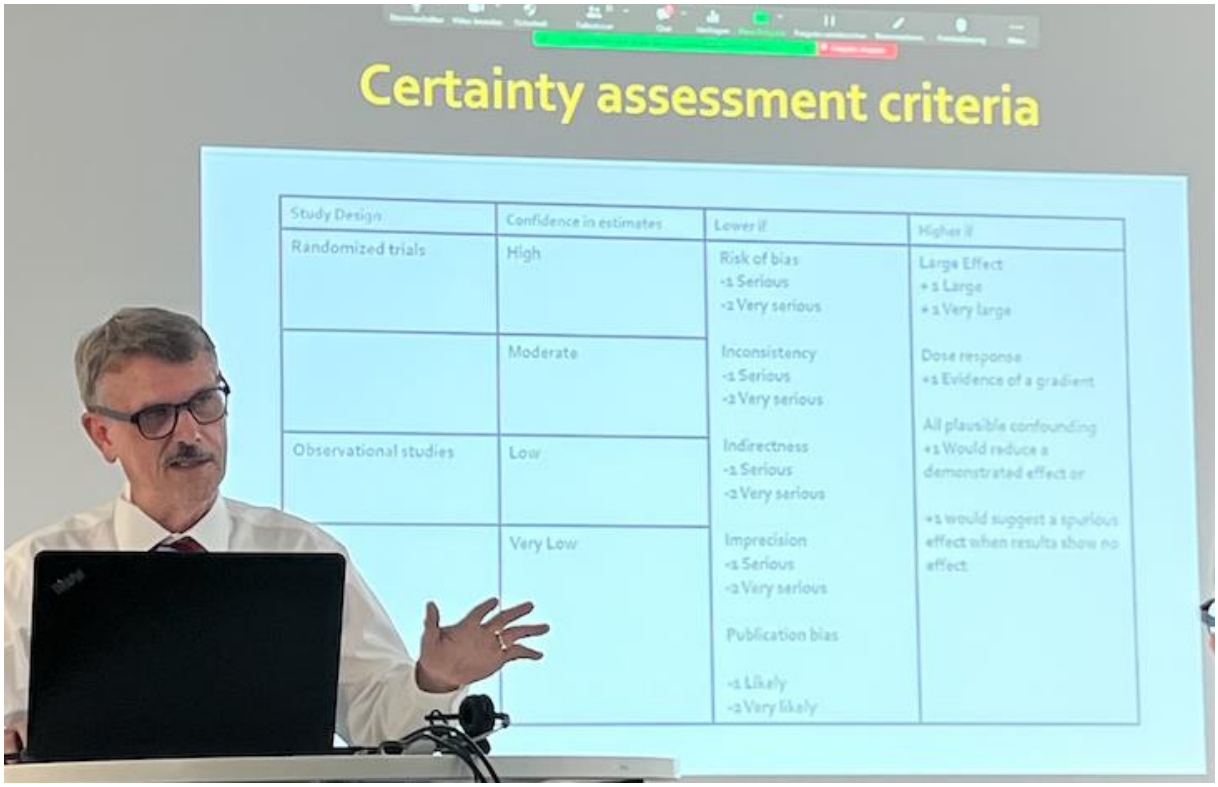


Abbildung 9–2: Kriterien für die Ergebnissicherheit. Präsentation von Gordon Guyatt, Berlin, 30.5.2023

Randomisierte kontrollierte Studien nicht immer erforderlich oder ethisch vertretbar.

Manche Public Health-Fragen sind auch ohne RCTs mit ausreichender Sicherheit beantwortbar. Dies gilt z. B. für die Auswirkungen von Tempolimits in Wohngebieten oder auf Autobahnen auf Unfallgeschehen, Gesundheit, Luftqualität und Lärmbelästigung. Ethisch nicht vertretbar wären RCTs zur Frage der gesundheitlichen Folgen von Tabakrauchen gewesen – Mitte der 1950er-Jahre lag Evidenz aus Serien von Einzelfällen, Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien vor, die ausnahmslos in dieselbe Richtung wiesen, so dass der Effekt der gesundheitlichen Schädigungen als ausreichend gesichert gilt (Klemperer 2020, S. 147 ff.).

Ob RCTs für die Frage des Effektes von Mund-Nase-Schutz (MNS) auf Übertragung und Krankheitsverlauf in der SARS-CoV-2-Pandemie RCTs zwingend erforderlich waren, ist umstritten. Bedauerlich ist in jedem Fall, dass Möglichkeiten für RCTs und Cluster-RCTs nicht genutzt wurden. Darüber hinaus mangelte es in Deutschland auch an Beobachtungsstudien von der Qualität der englischen REACT-Studien (S.260).

Beobachtungsstudien werden zwar in der Evidenzhierarchie zurecht als wenig beweiskräftig für die Ursächlichkeit einer Exposition für einen Effekt eingeordnet, da sie – anders als RCTs – keinen „fairen Vergleich“ darstellen, sondern lediglich Korrelationen bzw. statistische Zusammenhänge ergeben. Es

ist aber durchaus möglich, systematisch zu analysieren, ob eine statistische Korrelation mit mehr oder wenig großer Wahrscheinlichkeit kausal (oder nicht kausal) ist. Für diese Analyse hat der englische Epidemiologie Bradford Hill die im Kasten dargestellten 9 Anhaltspunkte entwickelt (Hill 1965).

Hill's Anhaltspunkte für Kausalität bei Beobachtungsstudien

Hill war an wegweisenden Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs beteiligt. In seinem berühmten Aufsatz „Environment and disease: Association or causation?" stellte er fest, dass der ursächliche Zusammenhang durch eine Beobachtungsstudie kaum jemals zweifelsfrei zu beweisen sei. Er entwickelte deshalb 9 Anhaltspunkte für ein kritisches Nachdenken darüber, ob Kausalität als mehr oder weniger wahrscheinlich anzunehmen ist:

- Stärke des statistischen Zusammenhangs
- Konsistenz
- Spezifität
- Zeitlicher Zusammenhang
- Biologischer Gradient / Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Biologische Plausibilität
- Kohärenz
- Experiment
- Analogie

Hill 1965, Klemperer 2020, S. 127 f.

Beobachtungsstudien und Evidenzhierarchie

„Aber würde Hills ursprünglicher Gedanke nicht nahelegen, dass, wenn eine Intervention im Bereich von Public Health in verschiedenen Settings und Ländern, unter verschiedenen Umständen und zu verschiedenen Zeiten ähnliche Wirkungen zeigt und von verschiedenen Forschern unter Verwendung einer Vielzahl von Studiendesigns gemessen wird, das Evidenzniveau angehoben werden sollte?" (Rehfuess et al. 2011)

Wegen des Ausschlusses von Beobachtungsstudien und weiterer Einschränkungen der einbezogenen Studien erscheint die Evidenzlage, wie sie in der Cochrane Review von Jefferson et al. (31.1.2023, S. 97) dargelegt wird, zu Unrecht als unzureichend bewertet.

Bezogen auf den MNS ist eine Filterwirkung für SARS-CoV-2-haltige Aerosole experimentell erwiesen (S. 94 ff.), die Ergebnisse mehrerer methodisch hochwertiger Quasi-experimenteller Studien und Beobachtungsstudien sind konsistent und damit ein kausaler Zusammenhang von MNS und Minderung des Infektionsrisikos und schwerer Verläufe hinreichend gut belegt, um Empfehlungen auszusprechen.

Während der SARS-CoV-2-Pandemie gewannen neuere nicht-experimentelle Studienformen, wie Unterbrochene-Zeitreihen-Studien (engl. interrupted time series studies) und kontrollierte Vorher-Nachher-Studien (engl. controlled before-after studies bzw. difference-in-differences studies) an Bedeutung (Craig et al. 2017).

9.2.2 Studienformen

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie werden vor allem folgende Studienformen genutzt:

Interventionsstudien

Interventionsstudien werden auch als experimentelle Studienbezeichnet. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass Probanden aktiv einer Interventionsgruppe (erhält die Intervention, z.B. COVID-19-Impfung) oder einer Kontrollgruppe (erhält die Intervention nicht, sondern z. B. Placebo) zugeteilt werden (z. B. Zulassungsstudie BioNTech/Pfizer-Impfstoff, S.196) erfolgt zur besseren Vergleichbarkeit die Zuteilung mit einem Zufallsverfahren, handelt es sich um eine **randomisierte kontrollierte Studie** (RCT; engl. Random = Zufall). Um RCTs handelt es sich beispielsweise bei den Zulassungsstudien für Impfstoffe (Abschnitt 3.3, S. 182) und COVID-19-Arzneimittel (Abschnitt 3.8, S. 247). In **cluster-randomisierten Studien** werden nicht Individuen, sondern Gruppen, soziale oder geographische Einheiten randomisiert. Ein Beispiel ist die Studie zum Mund-Nase-Schutz, in der 600 Dörfer randomisiert wurden (Abaluck et al. 3.12.2021, s. S. 84).

Natürliche Experimente

ergeben sich beispielsweise, wenn eine Intervention in einer Region durchgeführt wird und in einer anderen nicht oder auch, wenn Interventionen zeitlich versetzt begonnen werden.

Beobachtungsstudien

In der COVID-19-Pandemie haben Studien an Bedeutung gewonnen, die auf den Daten der elektronischen Patientenakten von Versicherungsgesellschaften der Gesundheitseinrichtungen (z. B. USA, Israel, skandinavische Länder) oder Bevölkerungsregistern (z. B. Schweden) beruhen. Manche dieser Register umfassen mehrere Millionen Personen. Da die Daten bereits vorliegen, sind zeitnahe Untersuchungen z. B. über die Effektivität von Impfungen durch den Vergleich Geimpfter und Ungeimpfter möglich. Die in Beobachtungsstudien gebildeten Gruppen unterscheiden sich – anders als die durch Randomisation gebildeten Gruppen – in zahlreichen Merkmalen; durch statistische Verfahren bemüht man sich um eine Angleichung (Adjustierung), die immer nur näherungsweise erfolgen kann. Das Risiko für Bias ist daher in Beobachtungsstudien stets zu beachten.

Eine *Kohortenstudie* untersucht, ob bei einem gegebenen Merkmal (Exposition, z. B. Rauchen) ein Krankheitsereignis (Outcome) häufiger auftritt als bei Fehlen dieses Merkmals. Kohortenstudie können prospektiv (Daten werden im Verlauf erhoben) oder retrospektiv (vorhandene Daten werden ausgewertet) angelegt sein. Ein Beispiel für eine prospektive Kohortenstudie ist die Studie von Lowe et al. (2021, S. 49), in der Raucher:innen (Exposition Rauchen) mit Nicht-Raucher:innen im Hinblick auf das Risiko für schwere Verläufen von COVID-19 (Outcome) untersucht wurden. Eines von zahlreichen Beispielen für eine retrospektive Kohortenstudie in diesem Buch ist die Studie von Fell et al. (24.3.2022, S. 221), in der das Risiko von Geburtskomplikationen (Outcome) bei Frauen mit COVID-19-Impfung (Exposition) im Vergleich zu nicht-geimpften Schwangeren untersucht wurde;

hierzu wurden Daten des Geburtenregisters und des Impfregisters der kanadischen Provinz Ontario zusammengeführt.

Fall-Kontroll-Studien untersuchen bei einem bereits eingetretenen Krankheitsereignis (Outcome) mögliche Ursachen (Expositionen). Zur Durchführung eines Vergleichs wird jedem Erkrankten eine oder mehrere Personen mit vergleichbaren Merkmalen (z. B. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) zugeordnet („matching"). Ein klassische Studie zeigte, dass der Anteil von Rauchern unter an Lungenkrebs Erkrankten hoch und unter den zugeordneten Gesunden niedrig war (Müller 1940). Eine besondere Form der Fall-Kontroll-Studie ist das „test-negative design". Hier werden Personen mit einem negativen Testergebnis (z. B. PCR-Test) mit Personen verglichen, die ein positives Testergebnis haben. Ein Beispiel dafür ist die Studie von Altarawneh (9.2.2022, S. 168), in der die COVID-19-Inzidenz bei Genesen (natürliche Immunität) mit der Inzidenz bei Geimpften und Nicht-Geimpften untersucht wurde.

Systematische Übersichtsarbeiten

berichten zusammenfassend über mehrere Originalstudien zu einer Fragestellung, es handelt sich sozusagen um eine „Studie über Studien". Recherche, Auswahl und Bewertung der Studien sollen transparent und nachvollziehbar sein, um die Verlässlichkeit bzw. Validität des zusammenfassenden Ergebnisses zu gewährleisten. Sind die Einzelstudien bezüglich der Probandenmerkmale und der Erhebung und Auswertung der Daten ähnlich, können die Ergebnisse zusammengefasst („gepoolt") und mit statistischen Methoden gemeinsam analysiert („*Meta-Analyse*") werden. Durch die Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Studien zur gleichen Frage sollen Aussagekraft und Ergebnissicherheit erhöht werden. Von der Cochrane Collaboration (s. S. 349) herausgegebene systematische Übersichtsarbeiten werden als *Cochrane Reviews* bezeichnet und gelten wegen ihrer strengen Methodik als besonders vertrauenswürdig. Ein Beispiel ist die Cochrane Review von Jefferson et al. (31.1.2023) zur Frage der Effektivität von nicht-pharmakologischen Interventionen.

Modellierungsstudien

werden zur Abschätzung des künftigen Verlaufs des Infektionsgeschehens und zur Abschätzung der Wirkung von Eindämmungsmaßnahmen eingesetzt. Unter Nutzung vorliegender Daten können Szenarien entwickelt werden, z. B. zu den Auswirkungen von NPIs oder von Impfkampagnen. Bei unsicherer Datenlage können unterschiedliche Annahmen in die Berechnungen eingehen, so z.B. für die Dunkelziffer von COVID-19-Infektionen bei der Berechnung der Reproduktionszahl R (s. S. 267) (Priesemann et al. 30.7.2021). Die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse von Modellierungsstudien hängt von der Validität der eingehenden Daten und der Problemangemessenheit des Modells ab. Ein Beispiel sind die Studien von Brauner et al. (2021) und Sharma et al. (30.10.2021) zur Effektivität unterschiedlicher NPIs. Viel Beachtung haben einige der auf Modellierungen beruhenden COVID-19-Berichte des Imperial College COVID-19 response team gefunden (Website COVID-19 reports https://tinyurl.com/m5ybuydz).

Laborexperimente

werden beispielsweise zur Frage der Dauer der Immunität nach Infektion oder Impfung durchgeführt, wenn die Fähigkeit der Antikörper von Probanden im Reagenzglas geprüft wird, Viren unschädlich zu machen („In-vitro-Neutralisierungsstudien“). Um ein Laborexperiment handelt es sich auch bei der Studie zur Tröpfchendurchlässigkeit unterschiedlicher Typen von Mund-Nase-Schutz (Fischer et al. 2020; s. S. 102).

Fragebogen- und Interviewstudien

zur SARS-CoV-2-Pandemie erfassen z. B. die Befolgung von präventiven Verhaltensweisen (SOEP-CoV-Studie, s. S. 350), COSMO-Studie s. S. 349), Angst und Besorgnis (COSMO-Studie s. S. 349) und zum Impfverhalten (COVIMO-Studie, s. S. 350, COSMO-Studie s. S. 349).

9.3 Qualität von COVID-19-Studien

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat zu außerordentlich hohen Forschungsaktivitäten im Zusammenhang mit hohen Investitionen in die Forschungsförderung und zu einer hohen Zahl von wissenschaftlichen Publikationen geführt. Die zu PubMed gehörige Datenbank LitCovid verzeichnet seit dem 30.12.2019 bis zum 5.3.2023 335.087 Veröffentlichungen in etwa 8000 Fachzeitschriften (

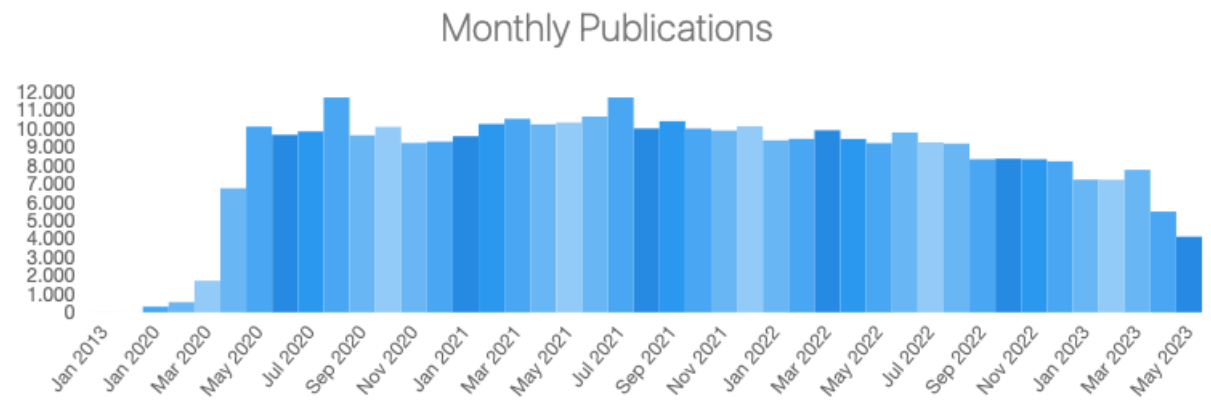


Abbildung 9–3).

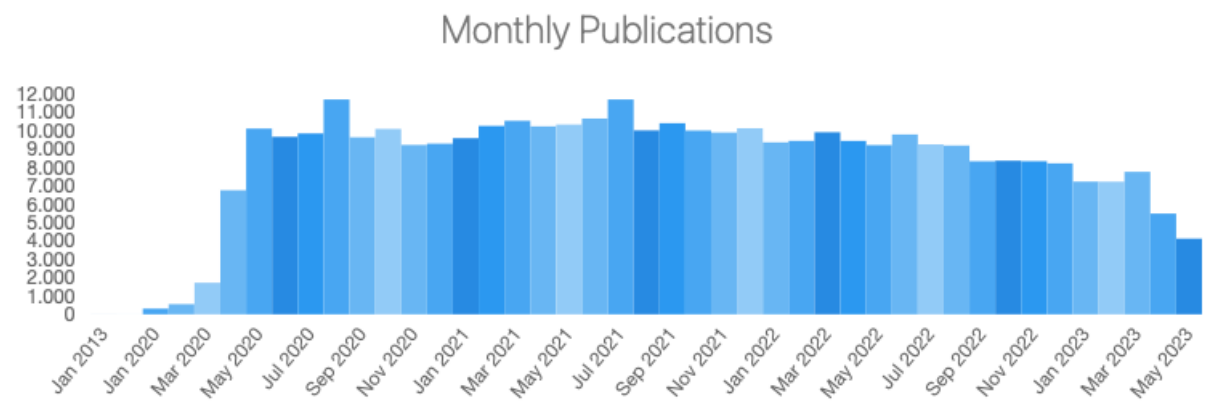


Abbildung 9–3: Monatliche Anzahl von Veröffentlichungen in der LitCovid-Datenbank, abgerufen am 2.6.2023 https://tinyurl.com/sytmvw2y

Llanaj und Muka (2022) beschreiben anhand von Beispielen Fehler und Ungenauigkeiten in einigen Metaanalysen zu den Themen asymptomatische Übertragung von COVID-19, Mund-Nase-Schutz und Ivermectin. Dazu zählen Einbezug methodisch fragwürdiger Einzelstudien, Nicht-Einbezug relevanter Einzelstudien und fragwürdige methodologische Vorgehensweisen, wie Vermischung von Daten aus heterogenen Studiendesigns und unangemessene Vorgehensweisen bei der statistischen Auswertung.

Zur Beurteilung der Studienqualität stehen eine Reihe von Prüfinstrumente zur Verfügung, wie z. B. GRADE (Sicherheit der Evidenz und Stärke der Empfehlungen in systematischen Übersichtsarbeiten), CONSORT und SIGN (Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse und Berichtsqualität randomisierter kontrollierter Studien), AMSTAR und PRISMA 2020 (Methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten), AGREE II (Entwicklungsprozess und Berichtsqualität von Leitlinien).

Vertiefung

- CEBM – Centre for Evidence-Based Medicine. Resources: Finding the evidence / Critical Appraisal tools / Study designs https://www.cebm.ox.ac.uk/resources
- Cochrane Collaboration. Evidence Essentials (Videos). Modul 1: Evidenzbasierte Medizin, Modul 2: randomisierte kontrollierte Studien, Modul 3 Einführung in systematische Reviews, Modul 4: Systematische Reviews verstehen und nutzen. https://training.cochrane.org/de/essentials
- Klemperer D. Evidenzbasierte berufliche Praxis, Kapitel 3 in Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften, 4. Auflage 2020, S. 99-136

9.4 Sicherheit wissenschaftlicher Aussagen

Zu den Leitideen von Wissenschaftlichkeit zählt, dass alle wissenschaftlichen Erkenntnisse vorläufig und unvollständig sind und durch neue Erkenntnisse korrigiert oder modifiziert werden können. Unterscheidbar ist jedoch ein jeweiliger Grad der Sicherheit. Die Beurteilung der Sicherheit beruht auf einer systematischen Bewertung der Qualität und Übereinstimmung der Studienevidenz. Die darauf folgenden Grad der (Un-)Sicherheit zeigt Tabelle 9–1. Dieses Konzept wurde für den Weltklimarat (Intergovernmental Panel on Climate Change) erarbeitet.

Tabelle 9–2: (Un-)Sicherheit des Urteils von Expert:innen (Mach et al. 2017)

virtually certain	praktisch sicher	99-100 %
extremely likely	extrem wahrscheinlich	95-100 %
very likely	sehr wahrscheinlich	90-100
likely	wahrscheinlich	66-100 %

more likely than not	eher wahrscheinlich als nicht	>59-100 %
about as likely as not	so wahrscheinlich wie nicht	33-66 %
unlikely	unwahrscheinlich	0-33 %
very unlikely	sehr unwahrscheinlich	0- 10 %
extremely unlikely	extrem unwahrscheinlich	0-5 %
exceptionally unlikely	außergewöhnlich unwahrscheinlich	0-1 %

9.5 Querdenkertum

Querdenken hatte bis vor kurzem eine positive Bedeutung im Sinne von eigenständigem und originellem Denken und von neuen Ideen, die ihrer Zeit voraus sind und oft nicht verstanden oder akzeptiert werden. Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie bezeichnet Querdenker jedoch Anhänger bzw. Sympathisanten der politischen Bewegung „Querdenken“, die sich insbesondere gegen staatliche Maßnahmen zur Eindämmung der Coronapandemie und gegen Impfungen richtet und dabei auch Verschwörungserzählungen verbreitet (Website Duden https://tinyurl.com/yvbpnedn).

Als Querdenker werden in einer repräsentativen Befragung diejenigen kategorisiert, die die folgende Frage nach Verschwörungserzählungen bejahen: „Die sozialen Medien sind voll von Geschichten, die behaupten, die Corona-Pandemie sei ein einziger Schwindel und die Schutzmaßnahmen eine hysterische Überreaktion. Glauben Sie solche Geschichten?“. Während bei der ersten Erhebung im April/Mai 2020 noch 14 % der Befragten Verschwörungserzählungen Glauben schenkten, fiel der Anteil bei der zweiten Erhebung auf im Februar/März 2021 auf 9 % (Spöri und Eichhorn 2021).

Die Querdenker, soweit sie sich auf Demonstrationen, in Interviews und digitalen Kanälen wie YouTube und Telegram äußern, eint weder ein politisches Programm noch eine gemeinsame politische Ideologie. Gemeinsamer Nenner ist vielmehr die Ablehnung der Infektionsschutzmaßnahmen der Regierungen von Bund und Ländern sowie ein grundlegendes Misstrauen gegenüber den politisch Handelnden, ihren wissenschaftlichen Ratgeber:innen sowie den etablierten Medien. Konzepte der Aneignung eines „Gegenwissens“ zur Coronapandemie beruhen im Wesentlichen auf der Orientierung an Autoritäten, zu denen Ärzt:innen (z. B. Sucharit Bhakdi, Wolfgang Wodarg), Jurist:innen (Viviane Fischer, Reiner Fuellmich) und andere Akademiker:innen zählen. Die gruppenintern erfolgende wechselseitige Bestätigung vermittelt den Querdenker:innen das Gefühl, über ein höheres Wissen zu verfügen, das den fehlgeleiteten „Schlafschafen“ abgeht (Holzer et al. 2021).

Querdenker:innen: kleinster gemeinsamer Nenner

Bestreiten der Gefährlichkeit des Virus und damit Verhältnismäßigkeit der Maßnahmen (Amlinger und Nachtwey 2022, S. 275)

In den ersten Wochen und Monaten der Corona-Pandemie lag wenig empirisches Wissen zu zahlreichen zentralen Fragen vor, wie z. B. der Gefährlichkeit des SARS-CoV-2 im Vergleich zum Influenzavirus, zum Stellenwert des PCR-Tests, zur Übersterblichkeit durch COVID-19 und zu Nutzen und Schäden der politisch verordneten Infektionsschutzmaßnahmen. Weltweite Forschungsaktivitäten erbrachten im Verlauf jedoch einen verbesserten Stand wissenschaftlichen Wissens. So dürfte beispielsweise die Sicherheit der Aussage, dass COVID-19 gefährlicher als die Influenza ist, im Bereich „sehr wahrscheinlich“ bis „praktisch sicher“ liegen (Tabelle 9–2).

Abbildung 9–4: Kritisches Hinterfragen?

Mit Andersdenkenden im Gespräch bleiben

Haltungskonflikt wird definiert als eine grundlegende Intoleranz gegenüber Differenzen zu den Haltungen und Annahmen einer anderen Person, einhergehend mit negativen Rückschlüssen auf deren Moral, Intelligenz und Realitätsbezug. Zumeist besteht eine mangelnde Bereitschaft zur Auseinandersetzung mit diesen Haltungen und Annahmen, insbesondere mit solchen, die man als konträr zu seinen wichtigsten und identitätsrelevanten Überzeugungen betrachtet. Bei der Auseinandersetzung von Menschen mit derartigen Meinungsverschiedenheiten laufen eine Reihe kognitiver, affektiver und verhaltensbezogener Prozesse ab, die den Austausch stören oder verhindern können. Gelingende Kommunikation erfordert eine Empfänglichkeit für andere oder neue Ideen und Meinungen („receptiveness). Diese Empfänglichkeit signalisiert man der gegenüberstehenden Person u. a., indem man zuhört, nicht unterbricht, den Standpunkt des bzw. der Anderen mit eigenen Worten wiedergibt und vertiefende Fragen stellt (Minson und Chen 2022).

Das Protestpotential in der Bevölkerung erfasst eine repräsentativen Online-Befragung vom Januar 2022. Dabei gaben 4,3 % der Befragten an, sich mindestens einmal an Protesten gegen staatliche Schutzmaßnahmen beteiligt zu haben, 11,1 % sind auf jeden Fall oder eher bereit, an diesen

Protesten teilzunehmen, weitere 7,1 % gaben an, teilweise mit dem Gedanken zu spielen (Lamberty et al. 17.2.2022). Die Zuordnung zu den politischen Parteien zeigt Abbildung 9–5.

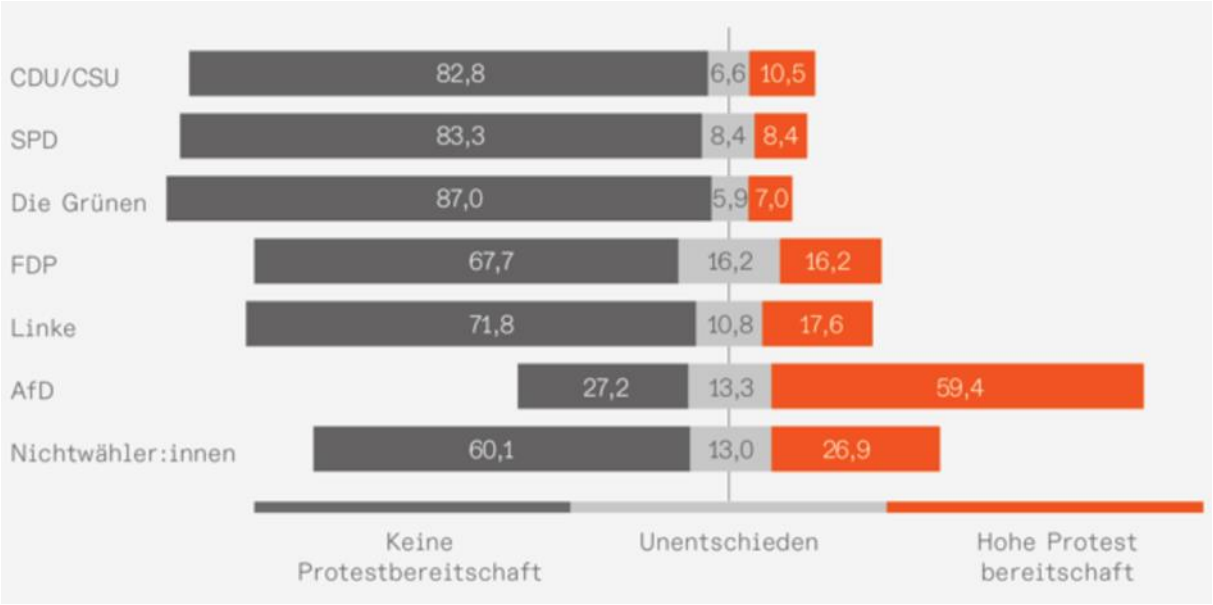


Abbildung 9–5: Protestbereitschaft und Wahlabsicht. Quelle: Lamberty 17.2.2022

Behauptungen von Querdenker:innen

Zur Grundausstattung der Querdenkerbewegung zählen eine Reihe von Aussagen, deren wissenschaftliche Widerlegung zwei Jahre nach Beginn der Pandemie leicht zu recherchieren ist. Auf einige dieser Aussagen geht dieses Buch explizit ein. Joseph Kuhn, Gesundheitswissenschaftler und Mitautor dieses Buches, hat 25 typische Behauptungen von Querdenker:innen mit einigen ironisch gemeinten Zusatzpunkten zusammengestellt.

Tabelle 9–3: 25 typische Behauptungen von Querdenker:innen.
Kuhn J. Blog Gesundheits-Check,17.8.2021 https://tinyurl.com/jf5rkxep

1. Es gibt keine Pandemie.
2. Es gab keine zweite Welle (Zusatzpunkt in Kombination mit: Es gab noch bei keiner Epidemie eine zweite Welle).
3. Der PCR-Test sagt gar nichts aus.
4. Die Inzidenz hängt nur vom Testen ab.
5. Corona ist nicht schlimmer als eine kleine Grippe (Zusatzpunkt in Kombination mit der Quellenangabe „Bolsonaro“).
6. Es gibt keine Übersterblichkeit.
7. Es sterben nur Menschen mit schweren Vorerkrankungen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Trump hat die Infektion auch überlebt).
8. Für Kinder ist die Infektion gar nicht schädlich.

9. Die Kontaktbeschränkungen helfen nichts.
10. Masken haben keinen Nutzen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Das Virus fliegt durch die Maschen).
11. Kinder sterben, weil sie Masken tragen müssen.
12. Die Impfstoffe sind nicht getestet (Zusatzpunkt in Kombination mit: Der „Stöcker-Impfstoff“ ist besser).
13. Die Impfung verhindert weder schwere Verläufe noch Sterbefälle.
14. Die Impfung wird alle krank machen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Sucharit Bhakdi hat es gesagt).
15. Der Impfstoff verursacht Covid-19.
16. In Ländern mit hohen Impfquoten steigt die Zahl der Infizierten bzw. der Impftoten.
17. Wer gesundheitsbewusst lebt, wird nicht krank (Zusatzpunkt in Kombination dem Verweis auf die eigene Gesundheit)
18. Mit der Impfung wird uns Gift gespritzt (Zusatzpunkt in Kombination mit: Gates will uns Chips einimpfen).
19. Die Impfung soll die Weltbevölkerung reduzieren.
20. Bei Corona darf man nur noch sagen, was Merkel will, sonst gilt man als Nazi.
21. Die amtlichen Statistiken sind alle gefälscht (Zusatzpunkt in Kombination mit: Gute Informationen gibt es bei Reitschuster/Tichy/Rubikon usw.).
22. Drosten, Wieler und Co. sind gekauft.
23. Hinter allem steht die Pharmaindustrie (alternativ: Gates/die jüdische Weltverschwörung …).
24. Die Medien sind alle gleichgeschaltet.
25. Alles ist Teil des “Great-Reset“-Plans.

In mehr oder weniger modifizierter Form werden viele dieser Aussagen auch von Personen mit akademischem Hintergrund vertreten, teils in Büchern, die zu Bestsellern wurden (z. B. Reiss und Bhakdi 2020, 2021; Wodarg 2021). Deren – aus Sicht der Autoren dieses Buches – Fehleinschätzungen sind Ergebnis unzulänglicher Anwendung oder Missachtung wissenschaftlicher Prinzipien, wie sie im Konzept des Denialism (Diethelm und McKee 2009, McKee und Diethelm 2010) zusammengefasst sind. Wissenschaftlicher Konsens wird dabei als das Ergebnis einer Verschwörung dargestellt.

Die Fehleinschätzungen der Akademiker:innen unter den Querdenker:innen sind im Wesentlichen Folge von

– selektivem Zitieren von Studien, die eigene Standpunkte bestätigen
– Ignorieren von Studien, die den eigenen Standpunkten widersprechen
– unkritischem Einbezug von Studien minderer Qualität

– unzulässigen Verallgemeinerungen und Pauschalierungen
– Zitieren von Expertenmeinungen als alleinige Belege für Aussagen
– Darstellung kontroverser Aussagen als gesichert
– Angriffen auf Personen statt sachlicher Kritik ihrer Standpunkte.

Dies führt dazu, dass eine eigene Wirklichkeit, ein geschlossenes Gedankengebäude entsteht, in dem sich falsche Aussagen wechselseitig zu bestätigen scheinen. Es handelt sich um eine „antiautoritäre Revolte gegen die Wissenschaft“ (Bogner 2021, S. 17).

Abbildung 9–6: Querdenker: Die unpassende Realität abschaffen und eine eigene schaffen

The greatest obstacle to discovering the truth is being convinced that you already know it.

© Ashley Brilliant https://tinyurl.com/ynays6br

Häufig anzutreffen sind bei akademischen Querdenker:innen auch folgende Phänomene:
– keine Korrekturen oder Richtigstellungen von eigenen Aussagen, die sich im Verlauf eindeutig als falsch erwiesen haben
– keine Distanzierung von eindeutig falschen Aussagen anderer Querdenker:innen
– Nähe zu oder fehlende Distanzierung von antidemokratischen, rechtsradikalen, neonazistischen, rassistischen und antisemitischen Meinungen, Haltungen und Gruppierungen in der Querdenker:innenszene

Psychologische Aspekte

Querdenkertum zeichnet sich dadurch aus, dass der auf Forschungsergebnissen beruhende wissenschaftliche Konsens im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 und der COVID-19-Pandemie nicht geteilt wird. Stattdessen werden Annahmen propagiert, die dem wissenschaftlichen Konsens widersprechen (s. Tabelle 9–3). Einem vorherrschenden wissenschaftlichen Konsens zu

widersprechen, kann Wissenschaft entscheidend voranbringen. Voraussetzung dafür ist aber, den Widerspruch wissenschaftlich zu begründen.

Querdenkertum hingegen gründet im Wesentlichen auf der selektiven Würdigung wissenschaftlicher Evidenz in Mustern, die zu den Werten der Gruppe passen („kulturelle Kognition“, Kahan et al. 2011). Dies äußert sich als Opposition zu einem weitgehend vorhandenen wissenschaftlichen Konsens, z. B. in Fragen von Abstandsregeln und Maskentragen sowie zum Impfen. Das Teilen der oppositionellen Standpunkte stellt ein verbindendes Element dar und vermittelt die Zugehörigkeit zur Querdenker:innen-Gemeinschaft. Ein Abrücken von den geteilten Standpunkten dieser Gemeinschaft dürfte stets mit dem Verlust der Gruppenzugehörigkeit einhergehen, was die Korrektur falscher Standpunkte erschwert.

Eine amerikanische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen oppositionellen Haltungen zu wissenschaftlichen Fragen im Zusammenhang mit Themen wie Klimakrise, Evolution und Homöopathie und auch COVID-19-Impfstoff und zu COVID-19-Schutzmaßnahmen. Gefragt wurde nach der (fehlenden) Übereinstimmung mit dem wissenschaftlichen Konsens, nach dem Faktenwissen zum jeweiligen Thema und nach der subjektiven Einschätzung des eigenen Wissens. Es zeigte sich, dass die Ablehnung des wissenschaftlichen Konsenses umso stärker war, je geringer das objektive Wissen war, jedoch einhergehend mit hoher subjektiver Überzeugtheit vom eigenen Wissen (Light et al. 20.7.2022). Die Überschätzung der eigenen Fähigkeiten geht mit der fehlenden metakognitiven Fähigkeit einher, diese Überschätzung zu erkennen – ein Phänomen, das als Dunning-Kruger-Effekt bezeichnet wird (Kruger und Dunning 1999).

Menschliche Informationsverarbeitung und ihre vielfältige Beeinflussbarkeit und Störanfälligkeit sind ein zentrales Arbeitsgebiet der Psychologie und ihres Teilbereichs Sozialpsychologie. Beim Verständnis von Querdenken und Wissenschaftsfeindlichkeit im Allgemeinen spielen Themen wie Vertrauen in Experten, Vertrauen in Institutionen, Gruppendenken, Bestätigungs-Bias und Reaktanz eine wichtige Rolle.

„Gekränkte Freiheit – Aspekte des libertären Autoritarismus“

Die Sozialwissenschaftler:innen Carolin Amlinger und Oliver Nachtwey haben Einstellungen, Gefühlswelt und Kritikformen der Querdenker:innen und Coronarebellen im Herbst 2020 mit einem Mix von Methoden untersucht: sie haben Online-Kommunikation beobachtet, 1150 Online-Interviews und 45 Tiefeninterviews ausgewertet und auch Demonstrationen besucht; bereits 2017 hatten sie Interviews mit Personen geführt, die sich einst politisch links engagiert hatten und dann plötzlich rechtspopulistische Positionen vertraten. Ihr Fazit lautet:

„Uns ist aufgefallen, dass dort eine Vorstellung von sich selbst von der eigenen Freiheit, von der selbstbestimmten Lebensführung vorgetragen wird, die mit der Abwertung jeglicher Form von Beschränkung, auch von Sozialität einhergeht. Also Freiheit ist für diese Menschen eben ein ganz unbedingter, absoluter Wert, der eben nicht relational mit anderen Menschen ausgehandelt wird, sondern gegen andere vorgetragen wird. Und insofern ist dieser Freiheitsbegriff auch autoritär, weil er eben diejenigen abwehrt, die eben die individuellen Freiheitsrechte missachtet, einschränkt.“ (Interview im Deutschlandfunk 9.10.2022 https://tinyurl.com/bdepmsrx). Diesen sozialen Typus bezeichnen sie als „libertären Autoritaristen“.

Die Studie ist als Buch erschienen: Amlinger C, Nachtwey O. „Gekränkte Freiheit – Aspekte des libertären Autoritarismus“. Berlin: Suhrkamp; 2022.

Abbildung 9–7: Plakat auf einer Querdenkerdemonstration mit Aussagen, das neben politischen Forderungen auch Aussagen enthält, deren Grundlagen mit hoher Wahrscheinlichkeit ohne Substanz sind. Eigenes Foto, Querdenkerdemonstration in Berlin am 29.8.2020.

Verschwörungserzählungen

Vorbemerkung: Wir benutzen den Begriff Verschwörungserzählung und nicht den Begriff Verschwörungstheorie. „Theorie bezeichnet – im Sinne des griechischen Wortes theoreo – die Tätigkeit des Anschauens, Betrachtens und Erwägens zu Erkenntniszwecken.“ (Gessmann, 2009, S. 713). Von „Anschauen, Betrachten und Erwägen zu Erkenntniszwecken“ kann bei den Verschwörungserzählungen im Zusammenhang mit COVID-19 keine Rede sein. Hier geht es nicht um das Erklären von Wirklichkeit, sondern um das Erzählen von mehr oder weniger fantasievollen und nicht selten absurden Geschichten.

Verschwörungserzählungen behaupten, dass „eine im Geheimen operierende Gruppe, nämlich die Verschwörer, aus niederen Beweggründen versucht, eine Institution, ein Land oder gar die ganze Welt zu kontrollieren oder zu zerstören.“ (Butter 2018, S. 13) Die Erzählungen beruhen auf Annahmen wie „nichts geschieht durch Zufall“, „nichts ist, wie es scheint“ und „alles ist miteinander verbunden“; Verschwörer:innen sind böse, handeln im Geheimen und verfolgen einen Plan, mit dem sie unschuldigen Menschen schaden wollen (Butter 2018, S. 13 ff.). Diese Art von Erzählung bezog sich im 18. Jahrhundert auf die Freimaurer und die Illuminati, im faschistischen Deutschland in vielfältiger Form auf die Juden und nach dem 2. Weltkrieg in den USA – befördert durch Senator McCarthy – auf die Kommunisten (Evans 2020, S. 2). In der Jetztzeit handelt es sich darüber hinaus u.a. um

Erzählungen eines alles lenkenden „deep state“ oder um das geheime Wirken von Machteliten, zu denen Personen wie Bill Gates und George Soros zählen (s.a. The Great Reset, S. 339). Die Gruppe Qanon erzählt von weltweiten pädophilen Netzwerken von Luziferianern und Satansanbetern, die Kinder entführen, foltern, vergewaltigen und opfern (Qanon 2019, S. 39).

Im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Pandemie werden neue Desinformationen und Verschwörungserzählungen erschaffen und bekannte fortgeschrieben.

Relevante Minderheiten halten Verschwörungserzählungen zu COVID-19 für wahr. Einer repräsentativen Befragung in Großbritannien, Irland, Mexiko, Spanien und den USA im Frühjahr 2020 zufolge halten 13 % bis 22 % die Aussage, das Coronavirus sei Teil der weltweiten Bemühungen, eine Impfpflicht durchzusetzen, für eher zutreffend, 8 % bis 16 % meinen, das neue 5G-Netz mache uns möglicherweise anfälliger für das Coronavirus, und 22 % bis 37 % glauben, dass das Coronavirus von Forschern in einem Labor in Wuhan biotechnologisch erzeugt wurde. Besseres Abschneiden im Zahlenverständnistest sowie Vertrauen in Wissenschaftler gehen in allen 6 Ländern mit einer geringeren Anfälligkeit für Falsch- und Fehlinformationen und Verschwörungserzählungen einher. Größere Empfänglichkeit für Falsch- und Fehlinformationen und Verschwörungserzählungen steht auch im Zusammenhang mit geringerer Befolgung von Public-Health-Maßnahmen und geringerer Impfbereitschaft (Roozenbeek et al. 14.10.2020).

Die Attraktivität von Verschwörungserzählungen besteht darin, dass sie Erklärung und Handlungsfähigkeit bieten, Sinn und Identität stiften und – gerade auch wegen ihrer Stigmatisierung – das Gefühl von Opposition und Überlegenheit gegenüber der breiten Masse erzeugen, die nichts von der angenommenen Verschwörung ahnt (Butter 2018, S. 83). Anhänger*innen von Verschwörungserzählungen betrachten sich als Teil einer Wissenselite, die – anders als die große Mehrheit der „Schlafschafe“ – die „wahren“ Ursachen z. B. der SARS-CoV-2-Pandemie kennt.

Die jeweilige Verschwörungserzählung wird somit zu einem Teil des Selbstbildes, was durch die Zugehörigkeit zu der Gruppe Gleichgesinnter noch verfestigt wird. Gespräche können am ehesten bei denjenigen zur Minderung des Vertrauens in Verschwörungserzählungen führen, die in ihrer Überzeugung noch nicht verfestigt sind. Gesprächstechnisch ist eine respektierende Haltung mit einer eher fragenden Vorgehensweise sinnvoll. Anklagende und beleidigende Bezeichnungen („Covidioten“, „Corona-Leugner“) sind hingegen nicht zielführend. Der Schwerpunkt sollte auf wenigen Argumenten einer Gegenerzählung liegen. Die Verschwörungserzählung sollte eher kurz angesprochen werden, weil das ausführliche Gespräch darüber zu einer Verfestigung der falschen Überzeugungen führen kann.

Einen Eindruck der Verbreitung des Glaubens an Verschwörungserzählungen unter den Protestierenden und Protestbereiten gibt Abbildung 9–8 (s. a. 332).

Abbildung 9–8: Zustimmung zu Verschwörungserzählungen und Protestbereitschaft. Quelle: Lamberty et al. 17.2.2022

Abbildung 9–9: Viele von ihnen vergleichen die staatlichen Corona-Maßnahmen mit der Zeit des Nationalsozialismus und glauben an dunkle Mächte. Querdenkerprotest Berlin, Prenzlauer Berg am 12.3.2022. Eigenes Foto

The Great Reset

The „Great Reset“ (Der große Umbruch) ist eine Agenda des World Economic Forum (WEF, Weltwirtschaftsforum). Das WEF wurde 1971 vom deutschen Wirtschaftswissenschaftler Klaus Schwab als Stiftung gegründet. Der Stiftung gehören etwa 1.000 Mitgliedsunternehmen an, in der Regel globale Unternehmen (transnationale mit einem Umsatz von mehr als 5 Milliarden Dollar (Website WEF https://tinyurl.com/2s44phcm). Seit seiner Gründung verfolgt das WEF das Konzept

des „stakeholder capitalism“ (stakeholder hier mit der Bedeutung Interessengruppe), demzufolge Unternehmen angeblich nicht allein die Interessen der Aktionäre (Shareholder-Kapitalismus) sondern die Interessen aller Menschen und des Planeten im Blick haben (Stakeholder-Kapitalismus).

Die Agenda des WEF reiht sich in Bestrebungen ein, transnationalen Konzernen (transnational coprorations, TNCs) mehr Einfluss zu verschaffen, indem sie unter Begriffen wie „multi-stakeholder partnerships“ und „public private partnerships“ in die Lenkungs- und Entscheidungsstrukturen zwischenstaatlicher Akteure (wie z. B. UNO, WHO) einbezogen werden. Dies geschieht im Rahmen einer Ideologie, die alle Beteiligten zu Partnern mit gemeinsamer Zielsetzung erklärt. TNCs bzw. ihre finanzstarken Zusammenschlüsse (wie z. B. das WEF) und philanthropische Stiftungen (wie z. B. Gates Foundation, Wellcome Trust) werden zu legitimen Mitentscheidern aufgewertet, zivilgesellschaftliche, gemeinwohlorientierte Organisationen, die in der Regel über eher geringe Ressourcen verfügen, werden zurückgedrängt (Richter 2004). Das Kernproblem besteht darin, dass die Interessen und die Handlungsweisen der TNCs und der philanthropischen Stiftungen häufig nicht mit dem Allgemeinwohl übereinstimmen. Ein aktuelles Beispiel ist die vom Generaldirektor der WHO unterstütze Forderung nach vorübergehender Aufhebung der Vorschriften zum Schutz des geistigen Eigentums für alle COVID-19-Technologien, die von philanthropischen Stiftungen und Organisationen (GAVI, Bill and Melinda gates Foundation) und großen Pharmafirmen abgewehrt wurde (Wecke 16.8.2021). Die Richtung geben in diesem Beispiel privatwirtschaftliche Akteure ohne demokratische Legitimation an, während die demokratisch legitimierte WHO machtlos ist.

Diese gezielte Übereignung von Entscheidungsmacht weg von demokratisch legitimierten staatlichen und zwischenstaatlichen Akteuren hin zu demokratisch nicht legitimierten TNCs und philanthropischen Stiftungen geschieht nicht im Geheimen, wie es bei einer Verschwörung zu erwarten wäre, sondern programmatisch ganz offen, z. B. in der 600-seitigen Publikation zum „Global Redesign“ (WEF 2010) wie auch in „The Great Reset“ (Schwab 2020). Die Entwicklung erfolgt seit Jahrzehnten – teils – unter den Augen der Weltöffentlichkeit. Krisensituationen, wie die globale Finanzkrise ab 2007 und die Corona-Pandemie ab 2020, sieht die WEF als Beschleuniger für die Umsetzung ihrer Agenda. Die Diskussionen, wie man Machterweiterung des Einflusses der WEF-Mitgliedsfirmen und ihrer Einflussnetzwerke eindämmt, dauern an, werden aber wegen ihrer Komplexität oft nicht ausreichend wahrgenommen (Gleckman 2018). Bill Gates spielt in diesen Entwicklungen u. a. durch seine häufig eigennützige, industriefreundiche und den Prinzipien von „Health for All“ entgegengesetzte Einflussnahme auf die WHO über finanzielle Zuwendungen seiner Stiftung eine herausragende Rolle und bietet damit Anknüpfungspunkte für weitergehenden Verschwörungserzählungen (Richter 2022).

So bilden „Global Redesign“ und „The Great Reset“ den Ausgangspunkt für ein buntes Spektrum von Verschwörungserzählungen. Der Kern dieser Erzählungen lautet, dass es sich bei der COVID-19-Pandemie um die Verschwörung einer globalen Elite von Milliardären, TNCs und philanthropischen Stiftungen handelt, die die Pandemie irgendwie geplant und gesteuert haben („Plandemie“), mit der Absicht, eine Krise herbeizuführen, in der sie ihre Macht, ihren Reichtum und ihre Kontrolle dramatisch ausweiten.

Die Erzählungen sind teils widersprüchlich, so wird beispielsweise in der einen Erzählung die Abschaffung der freien Marktwirtschaft als Ziel des Reset behauptet, in anderen Erzählungen geht es dagegen um die Durchsetzung neoliberaler Reformen mit Reprivatisierungen öffentlicher Einrichtungen und Organisationen.

In Deutschland verbreiten in erster Linie rechtsgerichtete Journale (z. B. compact) und Verlage (z. B. Kopp) Great-Reset-Verschwörungserzählungen. Die AfD bezeichnet die Great-Reset-Agenda in ihrem Programm zur Bundestagswahl 2021 als Anleitung zum radikalen, freiheitsbedrohenden Umbau von Industrie und Gesellschaft (AfD 2021, S. 174). Auch Personen, die sich als dem linken politischen Lager zugehörig bezeichnen, verbreiten „The Great Reset“ als Verschwörungserzählung, in der die Bevölkerung, durch Angst gelähmt, keinen Widerstand gegen die Machtübernahme einiger Reicher und Geldmächtiger leistet, die eine „plutokratischen Weltherrschaft“ errichten wollen (Wodarg 2021).

Abbildung 9–10: Für die Great-Reset-Theorie gilt frei nach Einstein: Theorien sollten so einfach wie möglich sein, aber nicht einfacher.
Eigenes Foto. Jerusalem, Hebrew University, The Edmond J. Safra Campus. 28.9.2022

Auch rechtskatholische Kreise greifen The Great Reset auf. So sieht der US-amerikanische Erzbischof Carlo Maria Viganò den Great Reset als einen im Gange befindlichen globalen Plan einer globalen Elite, die die gesamte Menschheit einer Gesundheitsdiktatur unterwerfen will und dabei die westliche Kultur und ihre christliche Seele morden wolle, wie er am 30.10.2020 in einem Offenen Brief, der auch als „Vigano-Appell“ bezeichnet wird“, an den damaligen Präsidenten der USA, Donald Trump, schreibt, den er mit seinen Anhängern als letzte Garnison gegen die Weltdiktatur bezeichnet (Catholic Family News 30.10.2021 https://tinyurl.com/2p8e4m5n). Der deutsche Kardinal Ludwig Müller hat einen im Tenor ähnlichen Aufruf von Vigano im Mai 2020 unterzeichnet (Website kath.net 7.5.2020 https://www.kath.net/news/71579). Vigano wie Müller knüpfen an kulturpessimstische Ideologien und Vorstellungen an, die im Katholizismus bis ins 19. Jahrhundert zurückverfolgbar sind und eine vom

Antichrist beförderte Entwicklung zu einer „globalistischen Weltordnung ohne Gott“ kommen sehen (Bednarz 2022).
Verschwörungserzählungen enthalten unaufgelöste Widersprüche , wie z. B. das Veröffentlichen von Bestsellerbüchern zur Nichtexistenz der Pandemie bei gleichzeitiger Behauptung, die Meinungsfreiheit werde unterdrückt, oder auch die Durchführung großer Demonstrationen gegen Infektionsschutzmaßnahmen, auf denen das Vorhandensein einer Diktatur und die Beseitigung der Meinungsfreiheit in Deutschland behauptet wird. Erwähnenswert ist auch der Umstand, dass Donald Trump in seiner Ablehnung von Infektionsschutzmaßnahmen Teilen der Querdenkerbewegung als natürlicher Verbündeter erschien, ohne dass sie erwähnen, dass gerade Trump derjenige war, der die schnellstmögliche Entwicklung von Impfstoffen förderte, um ihre Entwicklung noch als Erfolg in den Präsidentschaftswahlen im Herbst 2020 verbuchen zu können.

Problematisch ist daran nicht allein die – als Teil der Meinungsfreiheit selbstverständlich – zulässige Verbreitung „mit hoher Sicherheit“ falscher Standpunkte. Gefährlich erscheint vielmehr die Diskreditierung demokratischer Institutionen sowie das Untergraben wissenschaftlicher Prinzipien. Die Leugnung der Gefährlichkeit von COVID-19 wie auch der Wirksamkeit von COVID-19-Impfungen und von Schutzmaßnahmen, wie z.B. Mund-Nase-Schutz, dürfte für nicht wenige Personen, nicht nur aus der Querdenkerszene, zu Erkrankung und Tod geführt haben.

Problematisch sind natürlich auch die rechtsradikalen, rassistischen, antisemitischen, antidemokratischen und verfassungsfeindlichen Tendenzen, die Teil der Querdenkebewegung sind.

Vertiefung Multistakeholder Global Governance

- Gleckman H. Multistakeholder Governance and Democracy: A Global Challenge. London: Routledge; 2018 https://tinyurl.com/yey7347h
- Depoorter C, Marx A, Otteburn K, Global Governance and the European Union: Future Trends and Scenarios (GLOBE). Multistakeholder Governance. 2021. https://tinyurl.com/yc376a65
- BUKO Pharma-Kampagne. Interessenkonflikte und der Schutz der öffentlichen Gesundheit. Interview mit Judith Richter, 2021. https://tinyurl.com/3d3rnhzx

Vertiefung Verschwörungserzählungen

- Butter M. »Nichts ist, wie es scheint« - Über Verschwörungstheorien. Kindle. Berlin: Suhrkamp; 2018.
- Kuhn J. Der „Fall Corona“: Annäherungen an eine notwendige Differenzierung zwischen Gesellschaftskritik und Obskurantismus. Forum Wissenschaft. Heft 4/2020. https://tinyurl.com/y5wfgrfm
- U.S. Surgeon General. Confronting Health Misinformation: The U.S. Surgeon General’s Advisory on Building a Healthy Information Environment. U.S. Department of Health & Human Services / HHS.gov; 2021 July 15, 2021 https://tinyurl.com/2kfhabaj

9.6 Berichterstattung in den Nachrichtenmedien

Im Pressekodex verpflichten sich Verleger, Herausgeber und Journalisten, ihre publizistische Aufgabe fair, nach bestem Wissen und Gewissen, unbeeinflusst von persönlichen Interessen und sachfremden Beweggründen wahrzunehmen. Oberste Gebote seien die die Achtung vor der Wahrheit, die Wahrung der Menschenwürde und die wahrhaftige Unterrichtung der Öffentlichkeit. Recherche sei ein unverzichtbares Instrument journalistischer Sorgfalt, Informationen seien mit der nach den Umständen gebotenen Sorgfalt auf ihren Wahrheitsgehalt zu prüfen und wahrheitsgetreu wiederzugeben (Deutscher Presserat 2019).

Die SARS-CoV-2-Pandemie stellte die Medien vor große Herausforderungen. Zum Verständnis der Pandemie und zur Beurteilung der Infektionsschutzmaßnahmen ist ein vertieftes Wissen in Bereichen wie Virologie, Public Health, Psychologie, Ökonomie und Verfassungsrecht erforderlich, das zu Beginn der Pandemie sicherlich nicht allen Redaktionen in ausreichender Tiefe zur Verfügung stand. Darüber hinaus war die Studienlage zu Nutzen und Schäden der Infektionsschutzmaßnahmen schmal, widersprüchlich und somit unsicher. In solchen Krisensituationen neigen Medien dazu, sich an offiziellen Quellen und der Ausrichtung anderer Medien zu orientieren, was zu einer „medienübergreifende Konsonanz der Berichterstattung“ führen kann. Dieser anfängliche Gleichklang löst sich erfahrungsgemäß im Verlauf einer Krise auf. Für die Medien kann es dann attraktiv werden, gegenläufigen Positionen publikumswirksam Raum zu geben (Reimann et al. 2021, S. 14).

Der Corona-Berichterstattung der Medien wurde ein eigener Gegenstand öffentlicher Debatten, ihr wurde mangelnde Meinungs- und Expertenvielfalt, fehlende analytische Tiefe, mangelnde Einordnung von Zahlen bis hin zu Regierungs- und Expertenhörigkeit, Hofberichterstattung zugunsten der Regierungen, Dramatisierung, Panikmache und mediale Konsonanz, und pauschal eine weitgehende Einheitlichkeit in der Berichterstattung vorgeworfen (Reinemann et al. 2021, S. 5).

Die Studie „Einseitig, unkritisch, regierungsnah?“ zur Qualität der journalistischen Berichterstattung über die Corona-Pandemie (Reinemann et al. 2021) zeichnet ein differenziertes Bild. Ausgewertet wurden die Beiträge von 11 Leitmedien, davon 7 Online-Nachrichtenangebote (faz.net, sueddeutsche.de, welt.de, bild.de, piegel.de, focus.de, t-online.de) und 4 Fernsehnachrichtenformate (ARD Tagesschau, ARD Extra zur Corona-Pandemie, ZDF heute, RTL aktuell) von Januar 2020 bis April 2021. Die Inhaltsanalyse wurde mit mithilfe von 50 inhaltlichen Merkmalen zur Messung von Medienqualität auf den Dimensionen Relevanz, Vielfalt, Sachlichkeit/Neutralität, Richtigkeit/Sachgerechtigkeit, Ausgewogenheit und Einordnung/Kontextualisierung durchgeführt. Die Intensität der Berichterstattung war in der ersten Welle am höchsten, in Welle 2 und 3 niedriger trotz höherem Infektionsgeschehen. 5295 Beiträgen befassten sich mit der Bewertung der Corona-Maßnahmen, 44 % bezeichneten sie als angemessen, 31 % als nicht weitgehend genug und 26 % als zu weitgehend. Die Kompetenz der Politiker wurde in 70 % der Beiträge negativ, die der Wissenschaft in 75 % der Beiträge positiv bewertet. Die Haltung der Bevölkerung zu den Corona-Maßnahmen („Meinungsklima“) wurde in 1030 Beiträgen als befürwortend und in 583 Beiträgen als ablehnend dargestellt. Mit dem Spannungsfeld von Sicherheit und Freiheit befassten sich 6171 Beiträge, von denen etwa 2/3 die Sicherheitsperspektive einnahmen, 14 % die Freiheitsperspektive und etwa 20 %

eine Abwägung beider Perspektiven vornahmen. Eine mangelnde Einbeziehung der negativen Folgen ist über den gesamten Untersuchungszeitraum zu verzeichnen, besonders stark jedoch in der ersten Phase. Die Berichterstattung war überwiegend sachlich, jedoch waren Unterschiede zwischen den Medien feststellbar (Abbildung 9–11).

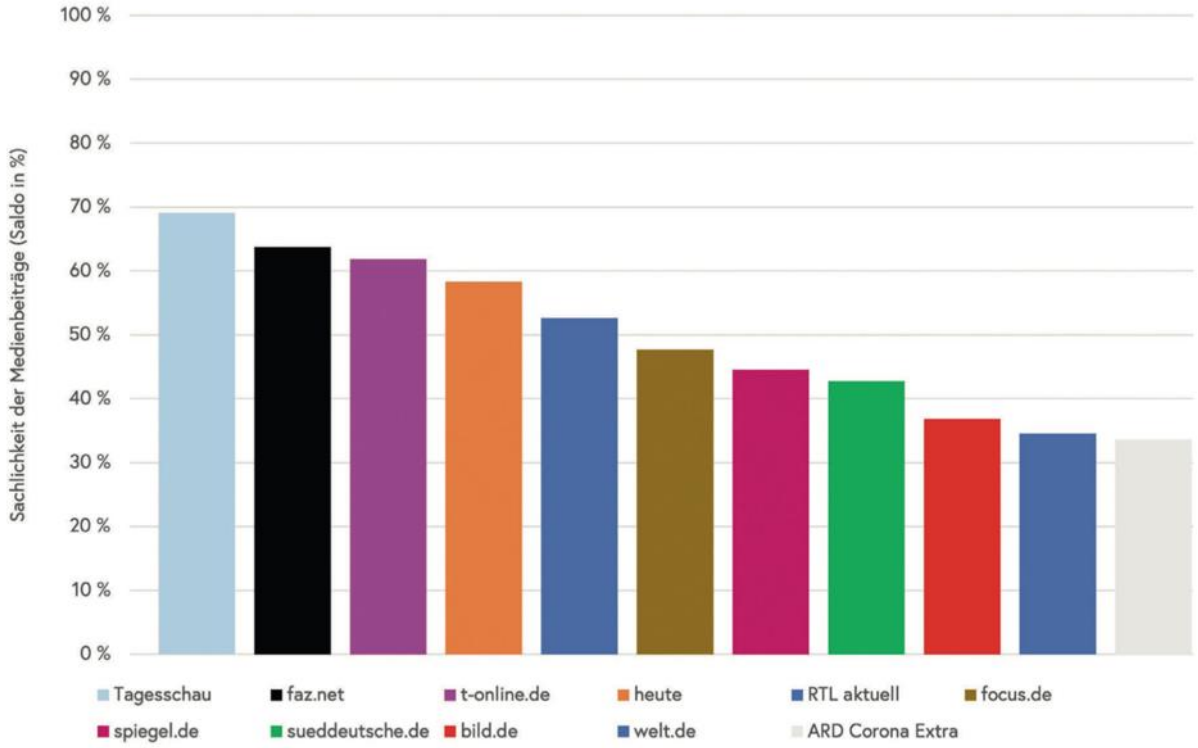


Abbildung 9–11: Sachlichkeit im Medienvergleich (Saldo %). Ausgewiesen ist der Saldo des Anteils emotionaler und sachlicher Beiträge. Ein positiver Saldo bedeutet einen Überhang sachlicher Beiträge, ein negativer Saldo einen Überhang emotionaler Beiträge. Basis: Alle Beiträge mit sachlichem oder emotionalem Sprachstil (N=15.834, gewichtet).
Quelle: Reinemann et al. 2021, S. 34

Zwei im April 2020 und im Februar 2021 zusätzlich durchgeführte Befragungen von Medien-Nutzer:innen zielten auf die Bewertung der Corona-Berichterstattung hinsichtlich Verständlichkeit, Vollständigkeit, Glaubwürdigkeit, Richtigkeit, Vielfalt und Sachlichkeit. Abbildung 9–12 zeigt, dass die Mehrheit die genannten Aspekte der Berichterstattung zu beiden Zeitpunkten positiv bewertet, eine Minderheit jedoch negativ.

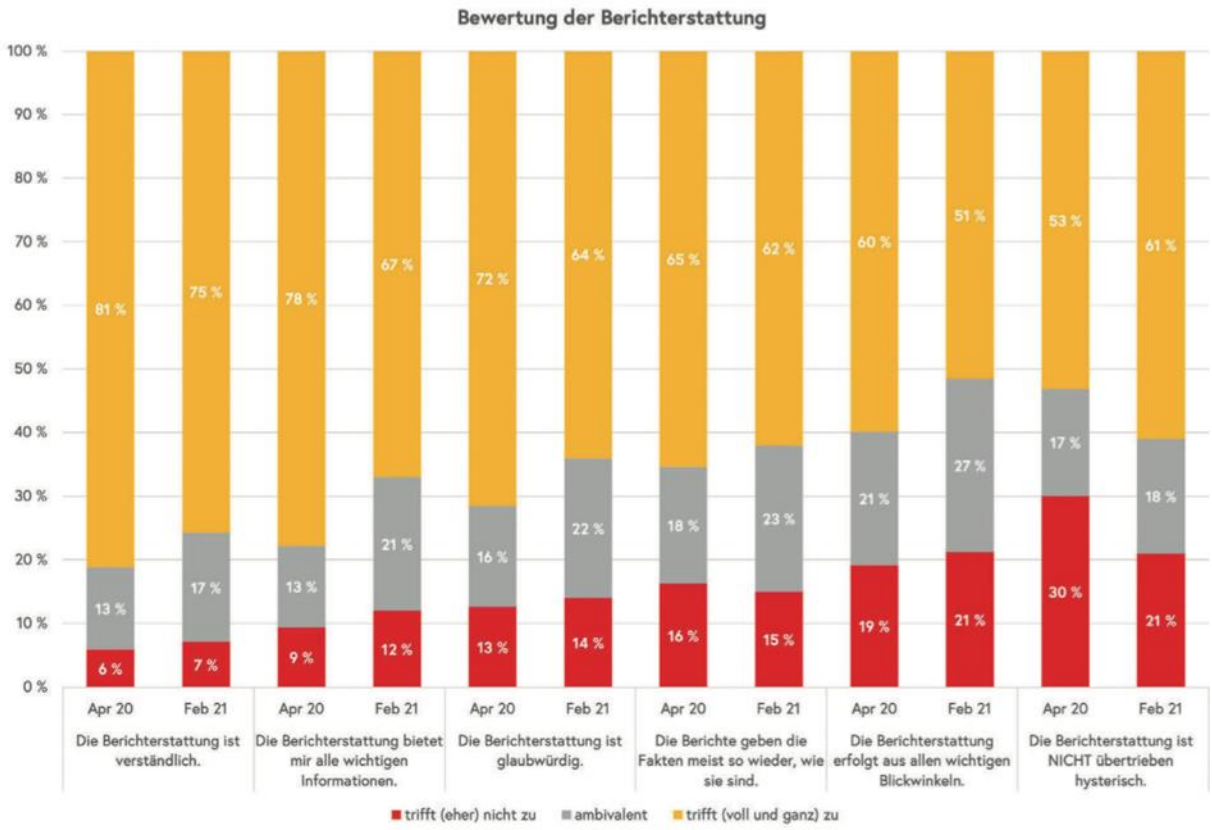


Abbildung 9–12: Bewertung der Pandemie-Berichterstattung der Nachrichtenmedien, die die Befragten nutzen, im April 2020 und Februar 2021. Ausgewiesen sind die Bewertungen der vorgelegten Aussagen auf einer fünfstufig Skala von „trifft nicht zu“ bis „trifft voll und ganz zu“. Quelle: Reinemann et al. 2021, S. 18

Die seit März 2020 in zweiwöchentlichen und seit Juni 2022 in monatlichen Abständen durchgeführte Befragung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) im Rahmen des BfR-Corona-Monitors zeigt, dass durchgehend seit April 2020 die Hälfte bis zwei Drittel der Befragten die Medienberichterstattung über die Pandemie als angemessen wahrnimmt, etwa ein Drittel als übertrieben und zuletzt um 10 % als verharmlosend (Abbildung 9–13).

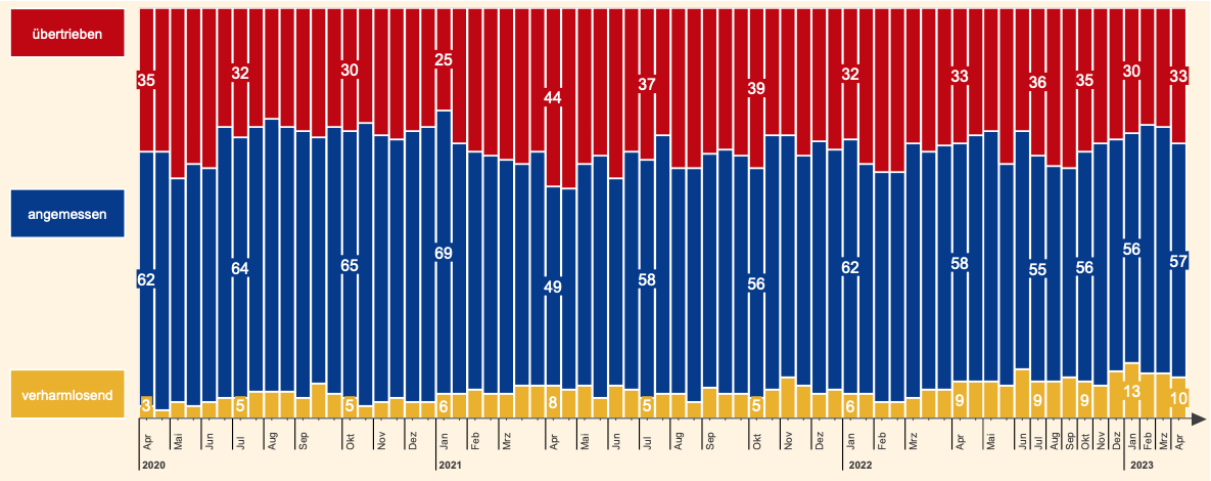


Abbildung 9–13: Einschätzung der Medienberichterstattung. Angaben in Prozent.
Quelle: BfR-Corona-Monitor 4.-5.4.2023, S. 14 https://tinyurl.com/25h2j74a

Die Corona-Berichterstattung in 22 Leitmedien der deutsch- und französischsprachigen Schweiz während der ersten Pandemiewelle wurde nach den Qualitätsdimensionen **Vielfalt, Relevanz und Deliberationsqualität** manuell ausgewertet, zusätzlich wurde eine automatisierte Inhaltsanalyse von 34 Nachrichtenmedien der deutsch-, französich- und italienischsprachigen Schweiz durchgeführt (Eisenegger et al. 2020). Die Pandemie machte in dieser Analyse bis zu 70 % der Gesamtberichterstattung aus, andere Themen, wie z. B. der Klimawandel, wurden verdrängt. Die Vielfalt innerhalb der Pandemie-Berichterstattung wird über den Zeitverlauf als hoch bewertet. Ermittelt wird sie wurde über die Zuordnung zu Themen wie Grundlagenwissen, Umgang mit der Pandemie, Maßnahmen gegen die Pandemie sowie deren Nutzen und Schäden, Hilfen zur Bewältigung der Pandemiefolgen sowie Exit(-strategien) aus dem Lockdown und Lockerung der Maßnahmen. Anfangs herrschten die Perspektiven der Medizin und der Wirtschaft vor, im Verlauf wurden aber zusätzliche Themenbereiche zunehmend berücksichtigt. Etwa ein Drittel der Beiträge befasste sich mit der Gefährlichkeit des Virus, wobei 16 % ein bedrohliches, 11 % ein neutrales und 1 % ein entwarnendes Bild vermittelten. Im Zeitverlauf sinkt der Anteil von Beiträgen, die ein bedrohliches Bild zeichnen. Das Regierungshandeln wird häufig thematisiert, die meisten Beiträge sind neutral oder ambivalent, explizit kritische Beiträge sind etwas häufiger als explizit unterstützende. Zur Deliberationsqualität zählt der Umgang mit Zahlen und Statistiken, z. B. zur Inzidenz und zur Mortalität, der in fast 30 % der Beiträge einen Schwerpunkt ausmacht. Eine bloße Darstellung ist etwas häufiger als die kritische, Hintergründe beleuchtende Einordung. Insgesamt ergibt diese umfangreiche Analyse der Schweizer Medienberichterstattung über die erste Phase der SARS-CoV-2-Pandemie ein differenziertes Bild mit Anteilen guter wie mangelhafter Qualität (Eisenegger et al. 2020).

Haben die etablierten Medien versagt?

Die weitestgehende Kritik an der Berichterstattung der Medien lautet, sie sei gekauft, betreibe Angstmache und sei Teil des „Putschversuchs der Milliardäre“ (z. B. Wodarg 2021, S. 332 ff.). Dies ist die Klage derjenigen, die das Virus für harmlos halten und folglich alle Infektionsschutzmaßnahmen für unangemessen. Die Berichterstattung ging jedoch weitgehend von der wissenschaftlich kaum bezweifelbaren Gefährlichkeit des Virus und von der Sinnhaftigkeit von Schutzmaßnahmen aus. Die unterschiedslose Berücksichtigung wissenschaftlich gestützter und wissenschaftlich unbelegter oder widerlegter Behauptungen wird als „false balance“, also als eine falsche Ausgewogenheit bezeichnet und ist kein Merkmal journalistischer Qualität. Die vorliegenden Studien weisen auf Stärken und Verbesserungsbereiche hin und insbesondere auch auf eine Vielfalt von Bewertungen der Coronapolitik der Bundes- und Landesregierungen.

Abbildung 9–14: Mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zutreffend: Behauptung des Journalisten Boris Reitschuster. Eigenes Foto

9.7 Vertrauenswürdige Informationsquellen zu COVID-19

Im Folgenden wird eine Auswahl journalistischer und wissenschaftskommunikativer Informationsquellen sowie von Quellen für kritische Darstellungen und Stellungnahmen genannt, die dazu beitragen, ein differenziertes Bild der Pandemie und der Maßnahmen zu ihrer Beherrschung zu zeichnen.

Wissenschaftskommunikation und Wissenschaftsjournalismus

- Quarks https://www.quarks.de – Suchfunktion: Corona
- maiLab (YouTube-Kanal von Mai Thi Nguyen-Kim) https://www.youtube.com/c/maiLab Suchfunktion: Corona
- Die Sendung mit der Maus https://tinyurl.com/y9sgqjbg
- Science Media Center https://www.sciencemediacenter.de/
- Correctiv (insbesondere "Faktencheck") www.correctiv.org
- Riffreporter https://www.riffreporter.de/corona-virus/
- Coronavirus-Update, NDR mit Christian Drosten (ab 26.2.2020) und Sandra Ciesek (zusätzlich ab 1.9.2020) https://tinyurl.com/teobh6p
- Link zu den im Drosten/Ciesek-Podcast besprochenen Corona Studien https://tinyurl.com/ywtbnet
- Kuhn J. Blog Gesundheits-Check. *Zahlreiche Einträge zur Corona-Krise* https://scienceblogs.de/gesundheits-check/?s=corona
- Forum Gesundheitspolitik www.forum-gesundheitspolitik Suchfunktion: SARS
- Schön M. Wissenschaftliche Informationen zur Pandemie. *Umfangreiche Informationen im Frage- und Antwort-Stil* 9. Fassung, Oktober 2021 Download https://tinyurl.com/2p92htc6
- Janos Hegedüs (Dr. med.): YouTube-Kanal „Sprechstunde mit Dr. Hegedüs" https://tinyurl.com/3m329k55, z. B.
  - Wodarg debunked: https://www.youtube.com/watch?v=sbgD6pSIIC4

- Bhakdi debunked: https://www.youtube.com/watch?v=syhHRXGXPbw

Kompetenznetz Public Health zu COVID-19

Das Kompetenznetz bietet wissenschaftliche Stellungnahmen zu einem breiten Themenspektrum

Website https://www.public-health-covid19.de

- Indirekte Gesundheitsfolgen von Maßnahmen des Infektionsschutzes,
- Wirksamkeit und Nebenwirkungen von nicht-pharmakologischen Interventionen (NPI),
- Risikokommunikation und -wahrnehmung: Gesundheitliche Aspekte der sozialen Isolation,
- Gesundheit und Arbeit: Übergangsstrategien,
- Gesundheitskompetenz,
- Vulnerabilität,
- Modellierung,
- Anforderungen an das deutsche Gesundheitssystem,
- Ethik.

Arbeitsgruppe um Matthias Schrappe (Prof. Dr. med.)

Diese Arbeitsgruppe von Mediziner:innen und Gesundheitswissenschaftler:innen hat bislang 8 Thesenpapiere und 7 sog. Adhoc-Stellungnahmen veröffentlicht, die sich kritisch u. a. mit der Form der Darstellung der Pandemie, den Handlungsoptionen und der Kommunikation befassen.

Website http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

- Thesenpapier 1.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren 5.4.2020.
- Thesenpapier 2.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren. 3.5.2020.
- Thesenpapier 3.0 Eine erste Bilanz 28.6.2020
- Thesenpapier 4.0 Der Übergang zur chronischen Phase 30.8.2020
- Thesenpapier 5.0 Spezifische Prävention als Grundlage der „Stabilen Kontrolle“ der SARS-CoV-2-Epidemie – 25.10.2020
- Thesenpapier 6.1 Zur Notwendigkeit eines Strategiewechsels 22.11.2020
- Thesenpapier 7.0. Sorgfältige Integration der Impfung in eine umfassende Präventionsstrategie. Impfkampagne resilient gestalten und wissenschaftlich begleiten. Aufklärung und Selbstbestimmung beachten. 10.1.2021
- 5. Adhoc-Stellungnahme. Die Entwicklung durch Omikron. Jetzt den Übergang in die Endemie aktiv gestalten und die gesellschaftliche Diskussion öffnen. 21.1.2022
- 6. Adhoc-Stellungnahme. Corona: Integration in die Routineversorgung – Genuine Aufgabe medizinischer Differentialdiagnose und –therapie, Symptom-orientiertes statt anlassloses Testen, Beendigung der Quarantäneregel. 27.03.2022
- 7. Adhoc-Stellungnahme. Die Pandemie durch SARS-CoV-2/CoViD-19: Fehlende medizinische Evidenz: Impfkampagne bei Kindern aus politischer Motivation? Zur geänderten STIKO-Impfempfehlung für 5-11jährige Kinder ohne Vorerkrankungen. 23.6.2022.

EbM-Netzwerk. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin

Das EBM-Netzwerk hat mehrere Stellungnahmen abgegeben. Auf kritische Einwände hat es mit einer Erwiderung reagiert.

- COVID-19: Wo ist die Evidenz?
  - 20.03.2020 https://tinyurl.com/tq6ydf4
  - Update 15.4.2020 https://tinyurl.com/yykloeae
  - Update 8.9.2020 https://tinyurl.com/y6fvovgd
  - Erwiderung auf Kritik an der Stellungnahme „COVID-19: Wo ist die Evidenz? 13.10.2021 https://tinyurl.com/y3wjukf
  - Risikokommunikation zu COVID-19 in den Medien, 20.08.2020 https://tinyurl.com/y57d8yex

Cochrane Collyaboration

Ressourcen der Cochrane Collaboration zu COVID-19 https://tinyurl.com/2supx2v2

MMK-Benefits

Bei den MMK-Benefits handelt es sich um einen persönlichen Newsletter des Internisten und Allgemeinmediziners Michael M. Kochen (Wikipedia https://tinyurl.com/y6x8vfu3) zu hausärztlich relevanten Studienergebnissen. Kochen ist emeritierter Allgemeinmedizinprofessor und Mitherausgeber der Zeitschrift für Allgemeinmedizin. Seit 2020 kommentiert er in seinem Newsletter schwerpunktmäßig nationale und internationale Studien zur SARS-CoV-2-Pandemie.

Anmeldung Benefit-Verteiler: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Befragungen

COSMO-Studie — COVID-19 Snapshot Monitoring

COSMO ist ein Projekt zur Untersuchung von psychischem Befinden und Wahrnehmung im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie. Dafür wird eine ausgewählte Gruppe von etwa 1000 Personen im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einem elektronischen Fragebogen im Internet wiederholt befragt. Die Gruppe bildet in den Merkmalen Alter, Geschlecht und Bundesland die erwachsene Allgemeinbevölkerung in Deutschland ab (Studienwebsite: www.corona-monitor.de).

Kernthemen sind Risikowahrnehmung, Schutzverhalten und Vertrauen im Hinblick auf die SARS-CoV-2-Pandemie. Die erste Befragung („Welle“) wurde am 03.03.2020 durchgeführt, die aktuelle Befragung (Welle 67) am 5.9.2022. Die Befragung wurde erst wöchentlich und zuletzt vierwöchentlich an einer Stichprobe von ca. 1000 Personen. Die erhobenen Längsschnittdaten zeigen Entwicklungen und Veränderungen auf. COSMO liefert tiefe Einblicke in die Wahrnehmung der Pandemie sowie über Denk- und Verhaltensweisen von Gruppen nach Alter, Geschlecht, Schulbildung, Impfstatus und einer Reihe weiterer Merkmale.

Es handelt sich um ein Gemeinschaftsprojekt, an dem die Universität Erfurt, das Robert Koch-Institut, die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, das Leibniz-Institut für Psychologie, das Science

Media Center, das Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin und das Yale Institute for Global Health beteiligt sind.

Im Dezember 2021 wurde ergänzend die COSMO-Panel-Langzeitstudie zum Erleben und Verhalten von Geimpften und Ungeimpften in Deutschland und Österreich mit 3242 Teilnehmer:innen initiiert. (Pressemitteilung Universität Erfurt und Universität Wien https://tinyurl.com/3c2h6dn6).

BfR-Corona-Monitor

Das Bundesamt für Risikobewertung führt seit dem 24.3.2020 eine wiederkehrende repräsentative telefonische Befragung von etwa 1000 Personen zur Risikowahrnehmung in der Bevölkerung durch. Themen sind u. a. die Beunruhigung über die Auswirkung des neuartigen Coronavirus, Einschätzung der Medienberichterstattung, genutzte Informationskanäle, Angemessenheit der Maßnahmen zur Eindämmung und die ergriffenen Schutzmaßnahmen der Befragten.

Link: https://tinyurl.com/2vcw8j6f

COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland

Die COVIMO-Studie des Robert Koch-Instituts befasst sich mit dem Thema Impfverhalten sowie möglicher Barrieren der Inanspruchnahme. Deutschlandweit werden seit Januar 2021 etwa 1.000 Personen ab 18 Jahren alle 3 bis 4 Wochen telefonisch befragt.

Link: https://tinyurl.com/case5v3v

SOEP-CoV: Sozio-ökonomische Faktoren und Folgen der Verbreitung des Coronavirus in Deutschland

Untersuchung der akuten, mittelfristigen und langfristigen sozio-ökonomischen Faktoren und Folgen der Verbreitung des Coronavirus in Deutschland. Themen: Prävalenz, Gesundheitsverhalten und Gesundheitliche Ungleichheit; Arbeitsmarkt und Erwerbsarbeit; Soziales Leben, Netzwerke und Mobilität; Psychische Gesundheit und Wohlbefinden; Gesellschaftlicher Zusammenhalt. Datenerhebung April bis Juni 2020 und Januar bis Februar 2021.

Studienwebsite: https://www.soep-cov.de

10 Literatur

Aaby P, Ravn H, Benn CS. The WHO Review of the Possible Nonspecific Effects of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(11):1247-57.

Abaluck J, Kwong LH, Styczynski A, Haque A, Kabir MA, Bates-Jefferys E, et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. Science. 2021;375(6577):eabi9069. December 3, 20201

Abara WE, Gee J, Marquez P, Woo J, Myers TR, DeSantis A, et al. Reports of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the United States. JAMA Network Open. 2023;6(2):e2253845-e. February 1, 2023

Abbasi J. Researchers Tie Severe Immunosuppression to Chronic COVID-19 and Virus Variants. JAMA 2021;325 (20):2033–2035. Online first May 5, 2021.

Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in ts351mmunizsouth af351mmuniInt J Infect Dis. 2022;116:38-42. Epub. December 28, 2021

Abela IA, Pasin C, Schwarzmüller M, Epp S, Sickmann ME, Schanz MM, et al. Multifactorial seroprofiling dissects the contribution of pre-existing human coronaviruses responses to SARS-CoV-2 immunity. Nature Communications. 2021;12(1):6703. November 18, 2021

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. N Engl J Med 2021;385 (2):187–189. Online first May 5, 2021.

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. N Engl J Med . 2022;386(19):1804–16. Epub March 9, 2022.

Aburto JM, Schöley J, Kashnitsky I, Zhang L, Rahal C, Missov TI, et al. Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries. International Journal of Epidemiology. 2021;1:63–74..

Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. JAMA 2022;327(7):639–51. Epub January 21, 2022.

Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszynski J, Spong CY. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. JAMA 2022;327(15):1500–2. Epub March 24, 2022.

Adriaans J, Eisnecker P, Kroh M, Kühne S, DIW SOEP. Corona-Pandemie: Vertrauensvolle Menschen sind eher zur Impfung bereit und halten sich eher an AHA-Regeln. DIW aktuell. 24.6.2021(66). https://tinyurl.com/j4pkf3w5

AfD / Alternative für Deutschland (AfD). Deutschland. Aber normal. Programm der Alternative für Deutschland für die Wahl zum 20. Deutschen Bundestag. 2021 https://tinyurl.com/256yxzay

Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. The Lancet. 2022;400(10360):1305-20. October 15, 2022

Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nature Medicine 2022;28:1461–7. Epub May 25, 2022.

Alejo JL, Mitchell J, Chang A, Chiang TPY, Massie AB, Segev DL, et al. Prevalence and Durability of SARS-CoV-2 Antibodies Among Unvaccinated US Adults by History of COVID-19. JAMA 2022;327(11):1085–7. Epub February 3, 2022

Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. 2021;385 (24):2241–51. Published online August 8, 2021.

Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(1):35-45. Published online May 26, 2021.

Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m3320. Published 1 September 2020

Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med 2022;386(13):1288–90. Epub February 9, 2022.

Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. N Engl J Med. 2022;387:21-34. Online June 15, 2022.

Aly AF. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP). 2015;42(Juli 2015):99-104.

Aminian A, Tu C, Milinovich A, Wolski KE, Kattan MW, Nissen SE. Association of Weight Loss Achieved Through Metabolic Surgery With Risk and Severity of COVID-19 Infection. JAMA Surgery. 2021;157:221-30. Online. December 29, 2021.

Amlinger C, Nachtwey O. „Gekränkte Freiheit – Aspekte des libertären Autoritarismus“. Berlin: Suhrkamp; 2022.

Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, Hendren NS, Grodin JL, Cannistraci CV, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. Circulation. 2022;145(15):1123-39. April 12. 2022

Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V, Piramzadian A, Johnson KA, Zervos M, et al. Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age. N Engl J Med. 2022;387(18):1673-87.

Andrejko KL, Pry JM, Myers JF, Fukui N, DeGuzman JL, Openshaw J, et al. Effectiveness of Face Mask or Respirator Use in Indoor Public Settings for Prevention of SARS-CoV-2 Infection – California, February-December 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(6):212-6. Online February 4, 2022

Áñez G, Dunkle LM, Gay CL, Kotloff KL, Adelglass JM, Essink B, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine in Adolescents: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2023;6(4):e239135-e. April 26, 2023bivqalentaa

Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;8:Cd014962.

Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. N Engl J Med. December 8, 2021.

Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med. August 23, 2022.

Arbel R, Peretz A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Duskin-Bitan H, et al. Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine booster dose to prevent severe COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases. April 13, 2023.

Arias EA, Tejada-Vera B, Kochanek KD, Ahmad FB. Provisional Life Expectancy Estimates for 2021. NVSS. Vital Statistics Rapid Release. Report No. 23, August 2022. https://tinyurl.com/mvmmtrz2

Arnold DG, Stewart OJ, Beck T. Financial Penalties Imposed on Large Pharmaceutical Firms for Illegal Activities. JAMA. 2020;324(19):1995-7.

Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature. 2020;584(7821):353-63

Arzneimittelbrief. Zur Entwicklung genetischer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – technologische Ansätze sowie klinische Risiken als Folge verkürzter Prüfphasen. Arzneimittelbrief (AMB). 2020;54(85).

Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson T, Bailey K, Heit JA. Age- and Sex-Specific Incidence of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated With Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccination. JAMA Intern Med. 2022;182(1):80-3. Published online November 1, 2021.

Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. N Engl J Med. 2022;386:1046–57. Online January 26, 2022.

AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID, Stand 17.8.2022. https://tinyurl.com/cf3n3sp4

AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 17.9.2022 https://tinyurl.com/4hnsjn7t

AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen. Lebende Leitlinie. Version 2.0, September 2022 https://tinyurl.com/2paz4ep9

Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. JAMA 2022;676–8(7):676–8. Epub July 1, 2022.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021;384(5):403-16.

BÄK / Bundesärztekammer. Beschluss der Bundesärztekammer über die Stellungnahme „Post-COVID-Syndrom (PCS)“. October 14, 2022.

Bagheri G, Thiede B, Hejazi B, Schlenczek O, Bodenschatz E. An upper bound on one-to-one exposure to infectious human respiratory particles. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021;118(49):e2110117118. Published online December 2, 2021

Baker AT, Boyd RJ, Sarkar D, Teijeira-Crespo A, Chan CK, Bates E, et al. ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Sci Adv. 2021;7(49):eabl8213. December 3, 2021

Bakhit M, Krzyzaniak N, Scott AM, Clark J, Glasziou P, Del Mar C. Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(2):e044364. Published online 22 February 2021.

Ballouz T, Menges D, Anagnostopoulos A, Domenghino A, Aschmann HE, Frei A, et al. Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. BMJ. 2023;381:e074425. May 31, 2023

BAMS / Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Empfehlungen des BMAS zum Betrieblichen Infektionsschutz nach Auslaufen der SARS-CoV-2 Arbeitsschutzverordnung. 27.5.2022 https://tinyurl.com/2p8etkeb

Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021;385(12):1078-90. Published online August 25, 2021

Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. The Lancet. 2021;398:2093-100. Published: October 29, 2021

Barker KK, Whooley O, Madden EF, Ahrend EE, Greene RN. The long tail of COVID and the tale of long COVID: Diagnostic construction and the management of ignorance. Sociol Health Illn. 2022.

Barmada A, Klein J, Ramaswamy A, Brodsky NN, Jaycox JR, Sheikha H, et al. Cytokinopathy with aberrant cytotoxic lymphocytes and profibrotic myeloid response in SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated myocarditis. Science Immunology. 2023;8(83):eadh3455, May 5, 2023

Barnett ML, Gaye M, Jena AB, Mehrotra A. Association of County-Level Prescriptions for Hydroxychloroquine and Ivermectin With County-Level Political Voting Patterns in the 2020 US Presidential Election JAMA Internal Medicine. 2022;182(4):452-4. Online Feburary 18, 2022.

Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. N Engl J Med. 2022;386:1712-20. Online first April 5, 2022.

Barouch DH. Covid-19 Vaccines - –mmunity, Variants, Boosters. N Engl J Med. August 31, 2022.

Bednarz L. Christen mit Rechtsdrall. Corona oder die Legende von der großen Weltverschwörung. Blätter, Heft 2/2022, S. 53-64

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813-26.

Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. JAMA pediatrics. 2021;175(8):837-45.

Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. Neuroscience. 2007;147(2):260-71.

Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab – a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. Trends in Immunology. 2013;34(9):431-9.

Benn CS, et al. Preprint. Randomised Clinical Trials of COVID-19 Vaccines: Do Adenovirus-Vector Vaccines Have Beneficial Non-Specific Effects? SSRN. Posted: 5 Apr 2022

Berger E, Winkelmann J, Eckhardt H, Nimptsch U, Panteli D, Reichebner C, et al. A country-level analysis comparing hospital capacity and utilisation during the first COVID-19 wave across Europe. Health policy (Amsterdam, Netherlands). 2022;126:373-81. Online December 16, 2021.

Berger K, Riedel-Heller S, Pabst A, Rietschel M, Richter D, Konsortium N. Loneliness during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic-results of the German National Cohort (NAKO). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2021:1-8

Bergmann C, Dimitrova N, Alaslani K, Almohammadi A, Alroqi H, Aussems S, et al. Young children's screen time during the first COVID-19 lockdown in 12 countries. Scientific Reports. 2022;12(1):2015. 7.2.2022

Betsch C, Schmid P, Korn L, Steinmeyer L, Heinemeier D, Eitze S, et al. Impfverhalten psychologisch erklären, messen und verändern. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2019;62(4):400-9.

Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. German COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO) – Welle 15 2020. Stand: 26.06.2020. https://doi.org/10.23668/ psycharchives.3142

Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022;375(6578):296-301. Epub: January 21, 2022

BKA / Bundeskriminalamt. Auswirkungen von COVID-19 auf die Kriminalitätslage in Deutschland; Betrachtungszeitraum: 2020/2021. 9.8.2022.

Blümle A, von Elm E, Antes G, Meerpohl JJ. Messung und Bewertung der Studienqualität und Berichtsqualität. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2014;108(8–9):495-503.

Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. The Lancet Infectious Diseases. January 18, 2023

Bogner A. Die Epistemisierung des Politischen. Wie die Macht des Wissens die Demokratie gefährdet. Stuttgart: Reclam; 2021.

Bohnert AS, Kumbier K, Rowneki M, Gupta A, Bajema K, Hynes DM, et al. Adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection with delta and omicron variants in vaccinated versus unvaccinated US veterans: retrospective cohort study. BMJ. 2023;381:e074521. May 23, 20232

Booß-Bavnbek B, Krickeberg K. Dynamics and Control of Covid-19: Comments by Two Mathematicians. Newsletter of the European Mathematical Society. 2020 (September 2020):29-37.

Braga J, Lepra M, Kish SJ, Rusjan PM, Nasser Z, Verhoeff N, et al. Neuroinflammation After COVID-19 With Persistent Depressive and Cognitive Symptoms. JAMA Psychiatry. May 31, 2023

Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Euro surveillance : European communicable disease bulletin. 2021;26(50).

Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavenčiak T, et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. Science. 2021;371(6531):eabd9338. Published online 15.12.2020

Brewster RCL, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschield A, et al. COVID-19-Associated Croup in Children. Pediatrics. 2022;149:e2022056492. Online March 8, 2022.

Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. Science 2020;369:846-9.

Brophy JM. Molnupiravir's authorization was premature. BMJ. 2022;376:o443, March 3, 2022

Bruckner T, Vidal J. COVID-19 Clinical Trial Integrity: Impact on global health and the future European regulatory agenda. TranspariMed, Health Action International (HAI). May 2022.

Bucci E. Note of concern. Cattivi Scienziati 7.9.2020. https://tinyurl.com/8ect8tws

Bucci E. More concerns on the "Sputnik" vaccine. Cattivi Scienziati 9.2.2021 https://tinyurl.com/ymybrp97

Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, et al. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. JAMA Network Open. 2022;5(6):e2218505-e. June 24, 2022

Buchter H. Fünf vor acht / The Great Reset: Die Davoser Gutmenschenverschwörung. ZEIT ONLINE, 1.2. 2021. https://tinyurl.com/2p92vx49

Budzyn SE, Panaggio MJ, Parks SE, Papazian M, Magid J, Eng M, et al. Pediatric COVID-19 Cases in Counties With and Without School Mask Requirements — United States, July 1–September 4, 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2021;70(39):1377–8. Published online Sept. 24, 2021.

BÜNDNIS 90 / DIE GRÜNEN. Bundestagswahlprogramm 2021. Berlin 2021 https://tinyurl.com/mhr34uz2

Bug M, Blume M, Kajikhina K, Bartig S, Wulkotte E, Neuhauser H, et al. COVID-19 vaccination status among people with selected citizenships: results of the study GEDA Fokus. Journal of Health Monitoring. 2023;8(1):34–51. March 21, 2023

Bujard M, von den Driesch E, Ruckdeschel K, Laßa I, Thönnissen C, Schumann A, et al. Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie. Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB); 2021. https://tinyurl.com/nvm6hbtz

Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, et al. Post–COVID conditions among adult covid-19 survivors aged 18–64 and ≥65 years — United States, March 2020–November 2021. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 2022;71. May 24, 2022

Bundesverfassungsgericht. Beschluss des Ersten Senats vom 19. November 2021 – 1 BvR 781/21 - , Rn. 1-306 https://tinyurl.com/34536bdn

Bundesverfassungsgericht. Leitsätze zum Beschluss des Ersten Senats vom 21. Juli 2022 (Impfnachweis Masern). 21.7.2022. https://tinyurl.com/muycj7cu

Business Roundtable. Statement on Corporate Governance. Washington, DC1997.

Butter M. »Nichts ist, wie es scheint« - Über Verschwörungstheorien. Kindle. Berlin: Suhrkamp; 2018

Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Impact of COVID-19 vaccination on long COVID: a systematic review. BMJMED 2023;2:e000385. doi:10.1136/ bmjmed-2022-000385 .

Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. Social Science & Medicine. 2021;268:113426. Online October, 7. 2020

Chou R, Dana T. Major Update: Masks for Prevention of SARS-CoV-2 in Health Care and Community Settings—Final Update of a Living, Rapid Review. Annals of Internal Medicine. Published online May 25, 2023

Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. Eurosurveillance. 2021;26(24):2100509. 17.6.2021

Campbell NA, Jane B. Reece, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, et al. Campbell Biologie. 10. Auflage. München: Pearson; 2015.

Carfi A, Bernabei R, Landi F.. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-5. July 9, 2020

CDC / Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC – United States, January 1-April 30, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(21):792-3. 28.5.2028

Chaichana U, Man KKC, Chen A, Wong ICK, George J, Wilson P, et al. Definition of Post–COVID-19 Condition Among Published Research Studies. JAMA Network Open. 2023;6(4):e235856-e. April 5, 2023

Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang S-I, Hung Y-M, Chen H-Y, Wei C-CJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. eClinicalMed 2023;56:101783. Published online January 09, 2023

Chemaitelly H, Nagelkerke N, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Duration of immune protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection. J Travel Med. 2022:taac109. Epub September 30, 2022

Chemaitelly H, AlMukdad S, Ayoub HH, Altarawneh HN, Coyle P, Tang P, et al. Covid-19 Vaccine Protection among Children and Adolescents in Qatar. N Engl J Med 2022;387(20):1865–76. Published online November 2, 2022.

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020;395(10242):1973-87.

Citu IM, Citu C, Gorun F, Sas I, Bratosin F, Motoc A, et al. The Risk of Spontaneous Abortion Does Not Increase Following First Trimester mRNA COVID-19 Vaccination. J Clin Med. 2022;11(6): 1689. March 18, 2022

Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S, Group I-HtVW. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. JAMA Network Open. 2022;5(8):e2224657-e.August 2, 2022

Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. Science. 2022;375:331-6. Online November 4, 2021

Collier A-rY, Miller J, Hachmann NP, McMahan K, Liu J, Bondzie EA, et al. Immunogenicity of BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters. N Engl J Med 2023;21(3):133–46. Published online January 11, 2023.

Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance, 2020;25(3):2000045. Epub 23.1.2020

COVAX. Structure and Principles. Geneva, November 30, 2022

Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: Important Emerging Human Pathogens. Journal of Virology 2014;88:5209- 12.

Cowger TL, Clarke J, Murray EJ, Sánchez SM, Bassett MT, Ojikutu BO, et al. Impact of Lifting School Masking Requirements on Incidence of COVID-19 among Staff and Students in Greater-Boston Area School Districts: A Difference-in-Differences Analysis. N Engl J Med, published online November 9, 2022

Craig P, Katikireddi SV, Leyland A, Popham F. Natural Experiments: An Overview of Methods, Approaches, and Contributions to Public Health Intervention Research. Annu Rev Public Health. 2017;38:39-56.

Crits-Christoph A, Gangavarapu K, Pekar JE, Moshiri N, Singh R, Levy JI, et al. Preprint. Genetic evidence of susceptible wildlife in SARS-CoV-2 positive samples at the Huanan Wholesale Seafood Market, Wuhan: Analysis and interpretation of data released by the Chinese Center for Disease Control. Zenodo. March 13, 2023

Crotty S. Hybrid immunity. Science. 2021;372(6549):1392-3.

DAG / Adipositas-Gesellschaft, Else Kröner-Fresenius-Zentrum (EKFZ) für Ernährungsmedizin an der Technischen Universität München (TUM). Folgen der Pandemie: Wie Corona das Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen verändert hat. Präsentation 31.5.2022 https://tinyurl.com/netdhmzv

Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 2021;384(15):1412-23. Published online February 24, 2021.

Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, Clifford S, Sun FY, Funk S, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature 2021;593 (7858):270–274. Online first March 15, 2021

Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):133–46. Published online January 13, 2023

de Bengy Puyvallée A, Storeng KT. COVAX, vaccine donations and the politics of global vaccine inequity. Global Health. 2022;18(1):26.

De Bock F, Rehfuess E. Mehr Evidenzbasierung in Prävention und Gesundheitsförderung: Kriterien für evidenzbasierte Maßnahmen und notwendige organisationale Rahmenbedingungen und Kapazitäten. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2021;64(5):524-33.

DEGAM / Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. S2k-Leitlinie Schutz vor Über- und Unterversorgung. Düsseldorf, 2019.

DEGAM / Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2 / Covid-19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. Version 22, Stand 4.2.2022

Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. Cell. 2021;184(11):2939-54.e9.

Deutscher Bundestag. Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012. Drucksache 17/12051; 2013

Deutscher Bundestag, Wissenschaftliche Dienste. Reichweite der Gesetzgebungskompetenz des Bundes im Infektionsschutzrecht. Berlin 30.3.2021. https://tinyurl.com/576n89bn

Deutscher Bundestag Wissenschaftliche Dienste. Verfassungsrechtliche Bewertung der neuen Infektionsschutzgesetzgebung. Berlin 15.4.2021. https://tinyurl.com/zwkpsmza

Deutscher Ethikrat. Zur Impfpflicht gegen Covid-19 für Mitarbeitende in besonderer beruflicher Verantwortung. Berlin, 11.11.2021

Deutscher Ethikrat. Ethische Orientierung zur Frage einer allgemeinen gesetzlichen Impfpflicht. Ad-hoc-Empfehlung. Berlin, 22.12.2021.

Deutscher Presserat. Pressekodex. Berlin; 2019 https://www.presserat.de

Dewald F, Horemheb-Rubio Quintanares G, Steger G, Suárez I, Joachim A, Di Cristanziano V, et al. Lolli-Methode als Grundlage einer SARS-CoV-2- Surveillance in Kitas und Schulen. Epidemiologisches Bulletin. 2021(32):3-10. Online first 12.8.2021

DGFI/ Deutsche Gesellschaft für Immunologie. S2k-Leitlinie – Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts. Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten. 2017 https://tinyurl.com/rkcjzxws

DGPI / Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH). Hospitalisierung und Sterblichkeit von COVID-19 bei Kindern in Deutschland. 21.4.2021. https://tinyurl.com/46ch6zwt

DGPM / Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, et al. Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen. 3.5.2021. https://tinyurl.com/sxj8w9vj

DHS / Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. Jahrbuch Sucht 2022. Lengerich: Pabst; 2022 26.4.2022.

Diethelm P, McKee M. Denialism: what is it and how should scientists respond? Eur J Public Health. 2009;19(1):2-4.

Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022(7). July 22, 2022

Dinnon KH, Leist SR, Okuda K, Dang H, Fritch EJ, Gully KL, et al. SARS-CoV-2 infection produces chronic pulmonary epithelial and immune cell dysfunction with fibrosis in mice. Science Translational Medicine. July 7, 2022.

Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, Baker AL, Powell AJ, Prakash A, et al. Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children. JAMA Cardiology. 2021;6(12). Published online August 8, 2021.

Doblhammer G, Reinke C, Kreft D. Social disparities in the first wave of COVID-19 incidence rates in Germany: a county-scale explainable machine learning approach. BMJ Open. 2022;12(2):e049852. February 16, 2022; Preprint December 20, 2020

Doblhammer G, Kreft D, Reinke C. Regional Characteristics of the Second Wave of SARS-CoV-2 Infections and COVID-19 Deaths in Germany. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(20). October 12, 2021

Dorabawila V, Hoefer D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. Risk of Infection and Hospitalization Among Vaccinated and Unvaccinated Children and Adolescents in New York After the Emergence of the Omicron Variant. JAMA. 2022;327:2242–4. Online May 13, 2022.

Döring N, Bortz J. Forschungsmethoden und Evaluation: in den Sozial- und Humanwissenschaften. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.

Dorigatti I, Lavezzo E, Manuto L, Ciavarella C, Pacenti M, Boldrin C, et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics and transmission from community-wide serological testing in the Italian municipality of Vo'. Nature Communications. 2021;12(1):4383. Epub July 19, 2021

Doshi P. Covid-19 vaccine trial protocols released. BMJ. 2020;371:m4058. October 21, 2020

Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature. 2022;604:697–707. Online March 7, 2022.

Dowell AC, Butler MS, Jinks E, Tut G, Lancaster T, Sylla P, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. Nat Immunol. 2022;23(1):40-9. .

Dragano N, Dortmann O, Timm J, Mohrmann M, Wehner R, Rupprecht CJ, et al. Association of Household Deprivation, Comorbidities, and COVID-19 Hospitalization in Children in Germany, January 2020 to July 2021. JAMA Network Open. 2022;5(10):e2234319-e. October3, 2022

Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. December 13, 2022.

Dumit J. Illnesses you have to fight to get: facts as forces in uncertain, emergent illnesses. Soc Sci Med. 2006;62(3):577-90.

Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. N Engl J Med. 2021;386:531–43. Published online December 15, 2021

ECDC / European Centre for Disease Prevention and Control. Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update – 15 December 2021. ECDC: Stockholm; 2021.

Eddy DM. Clinical Policies and the Quality of Clinical Practice. New England Journal of Medicine. 1982;307(6):343-7.

Edelman A, Boniface ER, Benhar E, Han L, Matteson KA, Favaro C, et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. Obstet Gynecol. 2022;139:481–9. Online January 5, 2022.

Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. JAMA Network Open. 2022;5(6):e2215787- e. June 9, 2022

Eicher S, Pryss R, Baumeister H, Hövener C, Knoll N, Cohrdes C. Quality of life during the COVID-19 pandemic - Results of the CORONA HEALTH App study. J Health Monit. 2021;6(Suppl 6):2-21.

Eisenegger M, Oehmer F, Udris L, Vogler D. Die Qualität der Medienberichterstattung zur Corona-Pandemie. 2020. https://tinyurl.com/2ym8vmbh

Elias MD, Truong DT, Oster ME, Trachtenberg FL, Mu X, Jone P-N, et al. Examination of Adverse Reactions After COVID-19 Vaccination Among Patients With a History of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. JAMA Netw Open. 2023;6(1):e2248987. January 3, 2023

Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters C, Ainslie K, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021. 4.8.2021. http://hdl.handle.net/10044/1/90800

El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. N Engl J Med. 2021;385:1774-85. Online first Sept. 22, 2021.

EMCDDA / Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Europäischer Drogenbericht. Trends und Entwicklungen. 2021. https://tinyurl.com/4d4ks3a3

Engel G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977;196(4286):129-36.

Engels G, Hecker K, Forster J, Toepfner N, Hick E, Pietsch F, et al. Hohe SARS-CoV-2-Seroprävalenz bei Vorschulkindern im Juli 2022. Eine Querschnitterhebung in Kindertagesstätten. Dtsch Arztebl International 2022;119(45):771–2. OnlineFirst October 11, 2022

Epton T, Ghio D, Ballard LM, Allen SF, Kassianos AP, Hewitt R, et al. Interventions to promote physical distancing behaviour during infectious disease pandemics or epidemics: A systematic review. Soc Sci Med. 2022;303:114946. March 26, 2022.

Erbguth F, Förstl H, Kleinschnitz C. Long COVID und die Psycho-Ecke: Wiedergeburt eines reduktionistischen Krankheitsverständnisses. Dtsch Arztebl International. 2023;120(13):A-563. March 31,2023

Ernst M, Niederer D, Werner AM, Czaja SJ, Mikton C, Ong AD, et al. Loneliness before and during the COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. Am Psychol. 2022;77(5):660-77.

Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut. (2005). Influenzapandemieplanung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz, 48(3), 356-390.

ExpertInnenrat der Bundesregierung zu COVID-19. 9. Stellungnahme des ExpertInnenrates. Erforschung von Long/Post-COVID und klinische Versorgung Betroffener verbunden mit der notwendigen Aufklärung und Kommunikation 15.5.2022 https://tinyurl.com/ma2rnbxv

ExpertInnenrat der Bundesregierung zu COVID-19. 11. Stellungnahme. Pandemievorbereitung auf Herbst/Winter 2022/23. 8.6.2022. https://tinyurl.com/ma2rnbxv

Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021;385(25):2348-60.

Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. Int J Epidemiol. 1993;22(4):742-6.

Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. The Lancet 2022;399:924-44. Online. February 21, 2022.

Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, Török E, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. JAMA. 2022;327(15):1478–87. Online March 24, 2022.

Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - –ISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(7):255-63. Online February 11, 2022

Ferguson NM, Ghani A, Hinsley W, Volz E. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England. London; 2021 December 22, 2021. https://tinyurl.com/5a758bmc

FG COVRIIN, STAKOB, DGI. Gemeinsame Stellungnahme der FG COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von inhalativen Steroiden bei ambulanter COVID-19 Infektion. Robert Koch-Institut; 21.4.2021 https://tinyurl.com/r972eap9

Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd immunity”: a rough guide. Clin Infect Dis. 2011;52(7):911-6.

Fink G, Tediosi F, Felder S. Burden of Covid-19 restrictions: National, regional and global estimates. eClinicalMedicine. 2022;45:101305.

Fischer EP, Fischer MC, Grass D, Henrion I, Warren WS, Westman E. Low-cost measurement of facemask efficacy for filtering expelled droplets during speech. Science Advances. 2020;6(36):eabd3083.

Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. CMAJ. 2021;193(42):E1619-e25.

Flanagan EW, Beyl RA, Fearnbach SN, Altazan AD, Martin CK, Redman LM. The Impact of COVID-19 Stay-At-Home Orders on Health Behaviors in Adults. Obesity (Silver Spring). 2021;29(2):438-45.

Flaxman S, Whittaker C, Semenova E, Rashid T, Parks RM, Blenkinsop A, et al. Assessment of COVID-19 as the Underlying Cause of Death Among Children and Young People Aged 0 to 19 Years in the US. JAMA Netw Open. 2023;6(1):e2253590. January 30, 2023

Fleck L. Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache: Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv: Suhrkamp; 1980.

Fleischer M, Szepanowski F, Tovar M, Herchert K, Dinse H, Schweda A, et al. Post-COVID-19 Syndrome is Rarely Associated with Damage of the Nervous System: Findings from a Prospective Observational Cohort Study in 171 Patients. Neurology and Therapy. August 26, 2022.

Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months-5 Years - –nited States, June 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(26):859-68. July 1, 2022

forsa Politik- und Sozialforschung. Befragung von nicht geimpften Personen zu den Gründen für die fehlende Inanspruchnahme der Corona-Schutzimpfung. Ergebnisbericht. Berlin; 18.10.2021 https://tinyurl.com/yhfzarsd

Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, et al. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. Vaccine. 2022;40(40):5798-805.

Frenck RWJ, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med 385 (3):239–250. Online first May 27, 2021

Frieden TR, Cash-Goldwasser S. Of Masks and Methods. Annals of Internal Medicine. 2021;174:421–2. Published online November 18, 2020

Friedensohn L, Levin D, Fadlon-Derai M, Gershovitz L, Fink N, Glassberg E, et al. Myocarditis Following a Third BNT162b2 Vaccination Dose in Military Recruits in Israel. JAMA 2022;327(16):1611-2. Online March 18, 2022 .

Friedrichson B, Kloka JA, Neef V, Mutlak H, Old O, Zacharowski K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: A nationwide cohort analysis of 4279 runs from Germany. Eur J Anaesthesiol. 2022;39:445-51. Online March 17, 2022.

Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Eurosurveillance. 2021;26(16):2100348.

Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tancredi DJ, Xie J, Kim K, et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. JAMA Netw Open. 2022;5(7):e2223253. July 22, 2022

Galler A, Röbl M, Prinz N, Dannemann A, Gellhaus I, Kapellen T, et al. Gewichtsentwicklung bei adipösen Kindern und Jugendlichen während der COVID-19-Pandemie. Dtsch Arztebl International. 2022;119(17):302-3. Online 1.4.2022

Garner P. For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion. BMJ Opinion. 5 May 2020 https://tinyurl.com/yc5hejav

Garner P. Paul Garner: on his recovery from long covid. BMJ Opinion. January 25, 2021. https://tinyurl.com/4e2yk6u7

Garrison C. How the 'Oxford' Covid-19 vaccine became the 'AstraZeneca' Covid-19 vaccine. Medicines Law & Policy. 2.10.2020. https://tinyurl.com/y34bgs6x

Georgi C, Haase-Fielitz A, Meretz D, Gäsert L, Butter C. Einfluss gängiger Gesichtsmasken auf physiologische Parameter und Belastungsempfinden unter arbeitstypischer körperlicher Anstrengung. Dtsch Arztebl International 2020;117(40):674-5.

Georgiadou E, Hillemacher T, M¸ller A, Koopmann A, LemÈnager T, Kiefer F. Die COVID-19-Pandemie als idealer Nährboden für Süchte. Dtsch Arztebl. 2020;117(25): A-1251 / B-060.

Gessmann, M. (2009). Philosophisches Wörterbuch (23. Aufl.). Stuttgart: Alfred Kröner.

Gill CJ, Mwananyanda L, MacLeod W, Kwenda G, Pieciak R, Etter L, et al. Sustained high prevalence of COVID-19 deaths from a systematic post-mortem study in Lusaka, Zambia: one year later. medRxiv. 2022:2022.03.08.22272087. March 8, 2022

Glatman-Freedman A, Bromberg M, Dichtiar R, Hershkovitz Y, Keinan-Boker L. The BNT162b2 vaccine effectiveness against new COVID-19 cases and complications of breakthrough cases: A nation-wide retrospective longitudinal multiple cohort analysis using 360ospitalizatio data. EbioMedicine. 2021;72:103574. Published: September 16, 2021

Gleckman H. Multistakeholder Governance and Democracy: A Global Challenge. London: Routledge; 2018 Download kostenfrei: https://tinyurl.com/yey7347h

Glied S. Human Reactions to Public Health Interventions-Implications for Evaluation and Well-being. JAMA Health Forum. 2023;4(5):e231612. May 5, 2023

Glogowsky U, Hansen E, Schächtele S. How effective are social distancing policies? Evidence on the fight against COVID-19. PLOS ONE. 2021;16(9):e0257363. September 22, 2021

Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. JAMA. 2021;326(8):728-35. Epub July 7, 2021.

Goldshtein I, Steinberg DM, Kuint J, Chodick G, Segal Y, Shapiro Ben David S, et al. Association of BNT162b2 COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Neonatal and Early Infant Outcomes. JAMA Pediatrics 2022;176(5):470–7. Epub February 10, 2022.

Gornyk D, Harries M, Glöckner S, Strengert M, Kerrinnes T, Heise J-K, et al. SARS-CoV-2-Seroprävalenz in Deutschland. Eine bevölkerungsbezogene sequenzielle Studie in sieben Regionen. Dtsch Arztebl International. 2021;118(48):824-31. Published online November 4, 2021

Gøtzsche P. Deadly Medicines and Organised Crime: Radcliffe; 2013.

Gøtzsche P. Impfen – Für und Wider. Die Wahrheit über unsere Impfstoffe und ihre Zulassung – inklusive der neuen Corona-Impfstoffe. München: riva; Februar 2021.

Goßner L, Siegert M. COVID-19-Erkrankungen und Impfungen gegen SARS-CoV-2 bei Personen mit und Personen ohne Migrationserfahrung – Ergebnisse aus der RKI-SOEP-2 Studie. Forschungsbericht 43 des Forschungszentrums des Bundesamtes, Nürnberg: Bundesamt für Migration und Flüchtlinge. April 14, 2023.

Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. The N Engl J Med. 2022;386(4):305-15.

Grabka MM. Einkommensungleichheit stagniert langfristig, sinkt aber während der Corona-Pandemie leicht. DIW Wochenbericht. 2021(18 / 2021):307-16.

Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. The Cochrane database of systematic reviews. 2022;12(12):Cd015477. December 7, 2022

Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. Semin Respir Crit Care Med 2016;37:555-71.

Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med 2021;384 (22):2092–2101. Online first April 9, 2021

Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP, et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. BMJ. 2022;378:e071502. July 7, 2022

Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(5):522.e1-.e11. Online first May 19, 2021

Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG, et al. Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2022;5(1):e2143955-e. January 18, 2022

Hakki S, Zhou J, Jonnerby J, Singanayagam A, Barnett JL, Madon KJ, et al. Onset and window of SARS-CoV-2 infectiousness and temporal correlation with symptom onset: a prospective, longitudinal, community cohort study. Lancet Respir Med 2022;10(11):1061–73.Online first August 18, 2022.

Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Boom JA, et al. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged <6 Months – 17 States, July 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(7):264-70. February 15, 2022,

Hale T, Anania J, Angrist N, Boby T, Cameron-Blake E, Di Folco M, et al. Variation in government responses to COVID- 19. Blavatnik School of Government Working Paper. Version 12.0, Oxford, June 11, 2021. https://tinyurl.com/2p8at37n

Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. The Journal of experimental medicine. 1977;146(1):201-17.

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-408. Online February 16, 2022

Hanewinkel R, Hansen J. Präventionsradar. Ergebnisbericht 2021/2022. ITF-Nord Kiel 2022.

Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, Bakshi N, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink. JAMA Netw Open. 2022;5(4):e228879. April 27, 2022

Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Scholz S, Pilic A, Reda S, et al. Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und -Transmission ? Epidemiologisches Bulletin. 2021(19):13–23. 6.5.2021 https://edoc.rki.de/handle/176904/8191

Hartley, G. E., Edwards, E. S. J., Aui, P. M., Varese, N., Stojanovic, S., McMahon, J., . . . van Zelm, M. C. (2020). Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. Science Immunology, 5(54), eabf8891. doi:10.1126/sciimmunol.abf8891. Online first December 22, 2020

Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. The Lancet Child & Adolescent Health. 2021;5(2):133-41.

Hause AM, Baggs J, Marquez P, Abara WE, Olubajo B, Myers TR, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Persons Aged 12-17 Years — United States, December 9, 2021-February 20, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(9):347-51. April 3, 2022

Havers FP, Pham H, Taylor CA, Whitaker M, Patel K, Anglin O, et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. JAMA Internal Medicine 2022;182(10):1071–81. Online first September 8, 2022.

Hawkes RA. Enhancement of the Infectivity of Arboviruses by Specific Antisera Produced in Domestic Fowls. Aust J Exp Biol Med Sci. 1964;42:465-82.

He Z, Ren L, Yang J, Guo L, Feng L, Ma C, et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. The Lancet. 2021;397(10279):1075-84. Published online: 20 March 2021

Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021;385:1172-83. Published online June 30, 2021

Heaton PM. The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse. N Engl J Med. 2020;383(20):1986-8.

Heinsohn T, Lange B, Vanella P, Rodiah I, Glöckner S, Joachim A, et al. Infection and transmission risks of COVID-19 in schools and their contribution to population infections in Germany: A retrospective observational study using nationwide and regional health and education agency notification data. PLoS medicine. 2022;19(12):e1003913. December 20, 2022

Held A, Dellweg D, Köhler D, Pfaender S, Scheuch G, Schumacher S, et al. Interdisziplinäre Perspektiven zur Bedeutung der Aerosolübertragung für das Infektionsgeschehen von SARS-CoV-2. Gesundheitswesen. 2022;84(7):566-74.

Helsingen LM, Løberg M, Refsum E, Gjøstein DK, Wieszczy P, Olsvik Ø, et al. Covid-19 transmission in fitness centers in Norway - – randomized trial. BMC Public Health. 2021;21(1):2103.

Heidemann C, Reitzle L, Schmidt C, Fuchs J, Prütz F, Scheidt-Nave C. Nichtinanspruchnahme gesundheitlicher Versorgungsleistungen während der COVID-19-Pamdemie: Ergebnisse der CoMoLo-Studie. Journal of Health Monitoring. 2022(S1):1—19. 16.3.2022

Heiss R, Tan L, Schmidt S, Regensburger AP, Ewert F, Mammadova D, et al. Pulmonary Dysfunction after Pediatric COVID-19. Radiology. 2022;0(0):221250. September 20, 2022

Heudorf U, Förner M, Kunz S, Trost B. SARS-CoV-2 in Altenpflegeheimen: deutlich leichtere Krankheitsverläufe im Jahr 2022 als zu Beginn der Pandemie. Dtsch Arztebl International. 2022;0(OnlineFirst):1-December 6, 2022

Holm M, Espenhain L, Glenthøj J, Schmidt LS, Nordly SB, Hartling UB, et al. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. JAMA pediatrics. 2022;176(8):821–3. Epub June 8, 2022.

Hertwig R, Liebig S, Lindenberger U, Wagner GG. Wie gefährlich ist COVID-19? Die subjektive Risikoeinschätzung einer lebensbedrohlichen COVID-19-Erkrankung im Frühjahr und Frühsommer 2020 in Deutschland. SOEPpapers. 2020

Hill A, Wang J, Levi J, Heath K, Fortunak J. Minimum costs to manufacture new treatments for COVID-19. Journal of Virus Eradication. 2020;6(2):61-9.

Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Retracted: Meta-analysis of Randomized Trials of Ivermectin to Treat SARS-CoV-2 Infection. Open Forum Infectious Diseases. 2021;8(11). July 6, 2021

Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for COVID-19: Addressing Potential Bias and Medical Fraud. Open Forum Infectious Diseases. 2022;9(2)ofab645. January 17, 2022

Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med. 1965;58(5):295-300.

Hillmann KH. Wörterbuch der Soziologie. 5. Aufl. Kröner: Stuttgart. 2007

Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost im363mmunizationith ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1255-65. Online August 12, 2021

Hirt J, Janiaud P, Hemkens LG. Randomized trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a scoping review. BMJ Evid-Based Med. 2022 Dec;27(6)334-344. Epub 2022 Jan 27.

Ho FK, Pell JP. Thromboembolism and bleeding after covid-19. BMJ. 2022;377:o817. April 6, 2022

Hoebel J, Haller S, Bartig S, Michalski N, Marquis A, Diercke M, et al. Soziale Ungleichheit und COVID-19 in Deutschland – Wo stehen wir in der vierten Pandemiewelle? Epidemiologisches Bulletin. 2022(5):3--10.

Hof H, Schlüter D. Medizinische Mikrobiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019.

Hofmann, Bjørn Disease, Illness, and Sickness. in: Solomon M, Simon JR, Kincaid H. The Routledge Companion to Philosophy of Medicine. Routledge, London, 2016, S.16-26.

Horacek U, Auer I, Thaiss H. Lebenswelten Kitas und Schulen – Herausforderungen für die Gesundheitsämter in der Pandemie. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz .2021;64(4):463-71.

Horn GA. Gibt es bei der Pandemiebekämpfung einen Zielkonflikt zwischen Infektionsschutz und dem Wohlergehen der Wirtschaft? Berlin: Friedrich Ebert Stiftung, April 2021. http://library.fes.de/pdf-files/dialog/17793.pdf

Hübner J, Behrends U, Schneider D, Fischbach T, Berner R. SARS-CoV-2: Long COVID in der Pädiatrie. Dtsch Arztebl International. 2021;118(24):A-1217-A1219

Husby A, Gulseth HL, Hovi P, Hansen JV, Pihlström N, Gunnes N, et al. Clinical outcomes of myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in four Nordic countries: population based cohort study. BMJ Medicine. 2023;2(1):e000373.

IAB / Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung. Ergebnisse aus Welle 19 der Studie «Betriebe in der COVID-19-Krise», 3.12.2021 https://tinyurl.com/3wzdjk4w

Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JFW, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Nature 2022;604:553-6. March 3, 2022.

ILO / International Labour Organization. ILO Monitor: COVID-19 and the world of work. Seventh edition. Updated estimates and analysis. 25.1.2021. https://tinyurl.com/upnz7fdz

Imperial College COVID-19 Response Team. Report 9 – Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. London, 16 March 2020. https://tinyurl.com/yb4hv4n6

Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. Bulletin of the World Health Organization. 2021;99(1):19-31. Published online: 14 October 2020

Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. European Journal of Clinical Investigation. 2021;51(5):e13554. First published: 26 March 2021

Ioannidis JPA, Zonta F, Levitt M. Flaws and uncertainties in pandemic global excess death calculations. European Journal of Clinical Investigation. 2023:e14008. April 14, 2023

IQVIA Institute for Human Data Science. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2025. Outlook. Parsippany, NJ, USA; April 2021. https://tinyurl.com/3usx326r

Islam N, Sharp SJ, Chowell G, Shabnam S, Kawachi I, Lacey B, et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. BMJ. 2020;370:m2743.

Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. BMJ. 2021;373:n1137. 21.5.2021

Israel A, Shenhar Y, Green I, Merzon E, Golan-Cohen A, Ruppin E, et al. Large-Scale Study of Antibody Titer Decay following BNT162b2 mRNA Vaccine or SARS-CoV-2 Infection. Vaccines (Basel). 2021;10(1). December 31, 2021

Jabagi M-J, Bertrand M, Botton J, Le Vu S, Weill A, Dray-Spira R, et al. Stroke, Myocardial Infarction, and Pulmonary Embolism after Bivalent Booster. New England Journal of Medicine. 2023;388(15):1431-2. April 13, 2023

Jain V, Clarke J, Beaney T. Association between democratic governance and excess mortality during the COVID-19 pandemic: an observational study. J Epidemiol Community Health. June 29, 2022.

Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. N Engl J Med. 2021;385(10):875-84. Published onlie July 7, 2021

Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022;386(6):509-20. Published online December 16, 2021

Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, van Driel ML, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. The Cochrane database of systematic reviews. 2023;1(1):Cd006207. January 31, 2023.

Jehn M, McCullough JM, Dale AP, Gue M, Eller B, Cullen T, et al. Association Between K–12 School Mask Policies and School-Associated COVID-19 Outbreaks — Maricopa and Pima Counties, Arizona, July–August 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2021;70(39):1372–3. Published online Sept. 24, 2021.

Jötten F. Können Vektorimpfstoffe das Erbgut verändern? Pharmazeutische Zeitung. 13.2.2021. https://tinyurl.com/5yue4nnz

Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ. 2020;370:m3223. Published 25 August 2020)

Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. Science. 2021:eabi5273. May 25, 2021

Jørgensen SB, Nygård K, Kacelnik O, Telle K. Secondary Attack Rates for Omicron and Delta Variants of SARS-CoV-2 in Norwegian Households. JAMA 2022;327(16):1610-1. March 7, 2022.

Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, Malin JJ, Weibel S, Skoetz N. Empfehlungen zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19. Dtsch Arztebl International. 2022;119(19):342-9. May 2022

Kahan D, Jenkins-Smith H, Braman D. Cultural Cognition of Scientific Consensus. Journal of Risk Research. 2011;14(2)

Kahneman, D. Schnelles Denken, langsames Denken. München: Siedler, 2012

Kampf G, Jatzwauk L. Ist die Desinfektion öffentlicher Flächen zur Prävention von SARS-CoV-2_Infektionen sinnvoll? Gesundheitswesen. 2021;83(3):180–5. Online first February 4, 2021.

Karagiannidis C, Sander L-E, Mall MA, Busse R. Incidence and outcomes of SARS-CoV-2-associated PIMS in Germany: a nationwide analysis. Infection. 2022;50(6):1627-9.

Karthikeyan S, Levy JI, De Hoff P, Humphrey G, Birmingham A, Jepsen K, et al. Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. Nature. 2022;609(7925):101-8.

Kartushina N, Mani N, Aktan-Erciyes A, Alaslani K, Aldrich NJ, Almohammadi A, et al. COVID-19 first lockdown as a window into language acquisition: Associations between caregiver-child activities and vocabulary gains. Language Development Research. 2022;2:1-36. 6.2.2022

Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. BMJ. 2022;377:e069590.

Kegler SR, Simon TR, Zwald ML, et al. Vital Signs: Changes in Firearm Homicide and Suicide Rates — United States, 2019–2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:656–663. May 12, 2022

Kelly JD, Leonard S, Hoggatt KJ, Boscardin WJ, Lum EN, Moss-Vazquez TA, et al. Incidence of Severe COVID-19 Illness Following Vaccination and Booster With BNT162b2, mRNA-1273, and Ad26.COV2.S Vaccines. JAMA. 2022;328(14):1427-37. Epub 26.9.2022

Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA. 2021;326(16):1629-31. Online first September 8, 2021

Khobragade A, Bhate S, Ramaiah V, Deshpande S, Giri K, Phophle H, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): the interim efficacy results of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in India. Lancet. 2022;399(10332):1313-21.

Kisielinski K, Giboni P, Prescher A, Klosterhalfen B, Graessel D, Funken S, et al. Is a Mask That Covers the Mouth and Nose Free from Undesirable Side Effects in Everyday Use and Free of Potential Hazards? International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(8):4344.

Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, Nao N, Suzuki T, Oda Y, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 subvariants, including BA.4 and BA.5. Cell. 2022;185(21):3992-4007.e16.

Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, et al. Preprint. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. medRxiv. 2022:2022.08.09.22278592. Posted August 10, 2022

Klemperer D. Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften. 4. Auflage. Basel: Hogrefe; 2020.

Klemperer D. Arzneimittelforschung: Marketing vor Evidenz, Umsatz vor Sicherheit. Dtsch Arztebl. 2010;107(16):277-8.

Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, Ellington S, Galang RR, Oduyebo T, et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;73(Suppl 1):S24-S31.

Koch J, Piechotta V, Berner R, Bogdan C, Burchard G, Heininger U, et al. Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut. Aufnahme der COVID-19-Impfung in die allgemeinen STIKO-Impfempfehlungen und wissenschaftliche Begründung. Epid Bull. 2023(21). May 25, 2023

Kofman A, Kantor R, Adashi EY. Potential COVID-19 Endgame Scenarios: Eradication, Elimination, Cohabitation, or Conflagration? JAMA. 2021;326(4):303-4.

Kojima N, Klausner JD. Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection. The Lancet Infectious Diseases. 2022;22 (1):12–14. Published online November 8, 2021

Koletzko B, Holzapfel C, Schneider U, Hauner H. Lifestyle and Body Weight Consequences of the COVID-19 Pandemic in Children: Increasing Disparity. Annals of nutrition & metabolism. 2021;77(1):1-3. Published online: January 26, 2021

Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, Baca S, Alvarez P, Hong K, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020-January 31, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(31):993-9. August, 5, 2022.

Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. PLOS ONE. 2022;17(1):e0260733. January 21, 2022

Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology : Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health. Statistics for Biology and Health. New York, NY: Springer; 2010.

Krickeberg K, Klemperer D. Social Risk Factors. In: Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology : Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health. New York, NY: Springer; 2010. p. 101-15.

Kriegel M, Hartmann A, Buchholz U, Seifried J, Baumgarte S, Gastmeier P. SARS-CoV-2 Aerosol Transmission Indoors: A Closer Look at Viral Load, Infectivity, the Effectiveness of Preventive Measures and a Simple Approach for Practical Recommendations. Int J Environ Res Public Health. 2021;19(1):220.

Krishnaratne S, Pfadenhauer LM, Coenen M, Geffert K, Jung-Sievers C, Klinger C, et al. Measures implemented in the school setting to contain the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. Cochrane Database of Systematic Reviews. January 17, 2022

Kruger J, Dunning D. Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. J Pers Soc Psychol. 1999;77(6):1121-34.

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med. 2020;173(4):262-7.

Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, Batke M, Dreveton L-S, Geurts B, et al. Facing the Omicron variant – How well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review. medRxiv. 2022:2022.05.25.22275516. Posted May 27, 2022

Kuger S, Haas W, Kalicki B, Loss J, Buchholz U, Fackler S, et al. Die Kindertagesbetreuung während der COVID-19-Pandemie. Ergebnisse einer interdisziplinaren Studie. Bielefeld: wbv Publikation; 2022 Stand: 2.11.2022. https://tinyurl.com/37mbawpf

Kuhbandner C. Der Anstieg der Übersterblichkeit im zeitlichen Zusammenhang mit den COVID-Impfungen. 2022. https://osf.io/5gu8a/

Kuhn J. Stichwort „Falsch positive Testergebnisse“. Blog. Gesundheits-Check 21.5.2020. https://tinyurl.com/y5tdn2bt

Kuhn J. Annäherung an eine nötige Differenzierung. Der ‘Fall Corona‘ zwischen Gesellschaftskritik und Obskurantismus. Forum Wissenschaft 2020 (4):4-8.

Lalani HS, Nagar S, Sarpatwari A, Barenie RE, Avorn J, Rome BN, et al. US public investment in development of mRNA covid-19 vaccines: retrospective cohort study. BMJ. 2023;380:e073747

Lamberty P, Holnburger J, Goedeke Tort M. Das Protestpotential während der COVID-19-Pandemie. Center für Monitoring, Analyse und Strategie (CeMAS) 17.3.2022. https://tinyurl.com/5fktjwes

Lange B, Jaeger VK, Harries M, Rücker V, Streeck H, Blaschke S, et al. Preprint. Estimates of protection against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Germany before the 2022/2023 winter season - the IMMUNEBRIDGE project. medRxiv. February 16, 2023:

Lange M, Happle C, Hamel J, Dördelmann M, Bangert M, Kramer R, et al. Ausfall der RSV-Saison 2020/21 im Verlauf der COVID-19-Pandemie. Dtsch Arztebl International. 2021;118(33-34):561-2. Online first March 11, 2021

Larremore, D. B., Wilder, B., Lester, E., Shehata, S., Burke, J. M., Hay, J. A., . . . Parker, R. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. Sci Adv. 2021; 7(1):eabd5393.

Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. BMJ. 2022;376:e069761. Published 09 March 2022

Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ, et al. Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2022;5(4):e226269-e. April 6, 2022

Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nature Microbiology. 2020;5(10):1185-91.

Lenzen-Schulte M. RSV und respiratorische Infekte: Der Virenwinter beginnt schon im Sommer. Dtsch Arztebl International. 2021;118(35-36):A-1574. 6.11.2021

Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. Eur J Epidemiol. 2020;35 (12):1123–1138. First published December 8, 2020.

Levine KS, Leonard HL, Blauwendraat C, Iwaki H, Johnson N, Bandres-Ciga S, et al. Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. Neuron. January 19, 2023

Levitt M, Zonta F, Ioannidis JPA. Comparison of pandemic excess mortality in 2020-2021 across different empirical calculations. Environ Res. 2022;213:113754

Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. JAMA. 2022;327(3):281-3. Epub December 20, 2021

Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, Shahar-Nissan K, Cohen NK, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. JAMA 2022;327(24):e228025 Epub May 19, 2022

Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in southern California. Nat Med. 2022;28(9):1933–43, June 8, 2022.

LGL / Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Gesundheitsreport Bayern 01/2023 - Update Impfstatus der Kinder. Erlangen, Januar 2023.

Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. Expert Review of Vaccines. 2016;15(3):313-29.

Light N, Fernbach PM, Rabb N, Geana MV, Sloman SA. Knowledge overconfidence is associated with anti-consensus views on controversial scientific issues. Science Advances. 2022;8(29):eabo0038.

Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB, et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine 2022;182(4):426-35. Online February 18, 2022.

Lin D-Y, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, et al. Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. N Engl J Med 2023;388(8):764-6. Epub January 25, 2023

Ling RR, Ramanathan K, Tan FL, Tai BC, Somani J, Fisher D, et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine 2022;10(7):679–88. Online first. April 11, 2022.

Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth – Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(1):26-30. January 7, 2022

Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomized, non-inferiority trial. The Lancet. 2021;398(10303):856-69. Online first August 6, 2021

Liu Y-H, Chen Y, Wang Q-H, Wang L-R, Jiang L, Yang Y, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurology 2022;79(5):509–17. Online March 8, 2022.

Llanaj E, Muka T. Misleading Meta-Analyses during COVID-19 Pandemic: Examples of Methodological Biases in Evidence Synthesis. J Clin Med. 2022;11(14).

Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase ½ studies from Russia. The Lancet. 2020;396(10255):887-97.

Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet. 2021;397(10275):671-81. Published Online February 2, 2021

Lone NI, McPeake J, Stewart NI, Blayney MC, Seem RC, Donaldson L, et al. Influence of socioeconomic deprivation on interventions and outcomes for patients admitted with COVID-19 to critical care units in Scotland: A national cohort study. The Lancet Regional Health – Europe. 2021;1:100005. Online first15.12.2020.

Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med. 2021;385(7):585-94. Online first 21.7.2021

Lopez-Doriga Ruiz P, Gunnes N, Gran JM, Karlstad Ø, Selmer R, Dahl J, et al. Short-term safety of COVID-19 mRNA vaccines with respect to all-cause mortality in the older population in Norway. Vaccine. 2023;41(2):323-32.

Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. Scientific Reports. 2022;12(1):9950. June 23, 2022.

Loske J, Röhmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. Nature Biotechnology. 2021;40:319–24.

Lowe KE, Zein J, Hatipoğlu U, Attaway A. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. JAMA Internal Medicine. 2021;181 (5):709–11. Published online: January 25. 2021

Lu G, Ling Y, Jiang M, Tan Y, Wei D, Jiang L, et al. Primary assessment of the diversity of Omicron sublineages and the epidemiologic features of autumn/winter 2022 COVID-19 wave in Chinese mainland. Front Med. 2022. December 29, 2022

Ludewig U, Schlitter T, Lorenz R, Kleinkorres R, Schaufelberger R, Frey A, et al. Die COVID-19 Pandemie und Lesekompetenz von Viertklässler*innen Ergebnisse der IFS-Schulpanelstudie 2016-2021. Institut für Schulentwicklungsforschung; 15.3.2022.

Ludwig-Walz H, Dannheim I, Pfadenhauer LM, Fegert JM, Bujard M. Increase of depression among children and adolescents after the onset of the COVID-19 pandemic in Europe: a systematic review and meta-analysis. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health. 2022;16(1):109. December 31, 2022

Luján, José Luis, and Oliver Todt. “Evidence, What Evidence? ” Issues in Science and Technology (June 10, 2020).

Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Preprint. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. medRxiv. 2022.

Mach KJ, Mastrandrea MD, Freeman PT, Field CB. Unleashing expert judgment in assessment. Global Environmental Change. 2017;44:1-14.

Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. 2021;384(20):1885–98. Published online March 16, 2021

Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlqwist E, Ljung R, Skår F, Oakley L, et al. Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes. JAMA. 2022;327(15):1469–77. Online March 24, 2022.

Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? BMJ. 2020;370:m2815. July 14, 2020

Maier BF, Burdinski A, Klamser P, Wiedermann M, Jenny MA, Betsch C, et al. Die 4. COVID-19-Welle wurde durch fehlenden Impfschutz angestoßen: Was ist zu tun? Epid Bull 2021(49):3-5.

Maier BF, Rose AH, Burdinski A, Klamser P, Neuhauser H, Wichmann O, et al. Estimating the share of SARS-CoV-2-immunologically naïve individuals in Germany up to June 2022. Epidemiol Infect. 2023;151:e38.

Malato J, Ribeiro RM, Leite PP, Casaca P, Fernandes E, Antunes C, et al. Risk of BA.5 Infection among Persons Exposed to Previous SARS-CoV-2 Variants. N Engl J Med 2022;87(10):953–4, Epub August 31,2022.

Mallett S, Allen AJ, Graziadio S, Taylor SA, Sakai NS, Green K, et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. BMC Med. 2020;18(1):346. Published online 4.11.2020

Maneck M, Günster C, Meyer HJ, Heidecke CD, Rolle U. Influence of COVID-19 confinement measures on appendectomies in Germany-a claims data analysis of 9797 patients. Langenbecks Arch Surg. 2021;406(2):385-91. Online first December 4, 2020

Mangiapane S, Zhu L, Kretschmann J, Czihal T, von Stillfried D. Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsinanspruchnahme während der COVID-Krise. Tabellarischer Trendreport für das Jahr 2020. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, 16.4 2021. https://tinyurl.com/328ra8k7

Mangiapane S, Zhu L, Kretschmann J, Czihal T, von Stillfried D. Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsinanspruchnahme während der COVID-Krise. Tabellarischer Trendreport bis zum Ende des 1. Halbjahres 2021. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI). 20.10.2021 https://tinyurl.com/463tz2kh

Manthey J, Kilian C, Schomerus G, Kraus L, Rehm J, Schulte B. Alkoholkonsum in Deutschland und Europa während der SARS-CoV-2 Pandemie. SUCHT. 2020;66(5):247-58.

Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(8):e192-e197.

Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. JAMA Network Open. 2022;5(2):e2143151-e. February 8, 2022

Martinez R, Soliz P, Caixeta R, Ordunez P. Reflection on modern methods: years of life lost due to premature mortality—a versatile and comprehensive measure for monitoring non-communicable disease mortality. International Journal of Epidemiology. 2019;48(4):1367-76.

Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, Hulme WJ, Schultze A, MacKenna B, et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related 369ospitalization, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. The Lancet. 2021;397(10286):1711-24. 30.4.2021

Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. JAMA Internal Medicine. 2022;182(1):19-25. Epub November 8, 2021

Maxmen A. Wuhan market was epicentre of pandemic's start, studies suggest. Nature News February 27, 2022. https://tinyurl.com/48r4rcss

McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes. JAMA 2022;327(20):1983-91. Online May 2, 2022.

McKee M, Diethelm P. How the growth of denialism undermines public health. BMJ. 2010;341:1309-11.

Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. Nature Immunology. 2022;23(2):194-202. February 1, 2022

Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nature Medicine. 2015;21(12):1508-13.

Mendez-Brito A, Bcheraoui CE, Pozo-Martin F. Systematic review of empirical studies comparing the effectiveness of non-pharmaceutical interventions against COVID-19. J Infect. 2021;83(3):281–93. Epub June 6, 2021

Menegale F, Manica M, Zardini A, Guzzetta G, Marziano V, d'Andrea V, et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2023;6(5):e2310650-e. May 5, 2023

Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung mit Comirnaty ® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren aus Deutschland. Meldungen an das Paul--Ehrlich—Institut bis zum 03.03.2022. Arzneimittel im Blick. 2022(1).

Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Sicherheitsbericht Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/ Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2022(4):29-34.

Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complications. JAMA. 2022;327(8):748-59. Epub February 7, 2022.

Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med. 2021;385:2140–9. October 10, 2021.

Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection-fatality rates. International Journal of Infectious Diseases. 2020;101:138-48.

Minson JA, Chen FS. Receptiveness to Opposing Views: Conceptualization and Integrative Review. Personality and Social Psychology Review. 2022;26(2):93-111.

Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine. Nature Communications. 2021;12(1):6379. Published: 04 November 2021

Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkelli Y, Kalkstein N, Akiva P, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. BMJ. 2023;380:e072529. January 12, 2023

Mönch K, Streit R, Keller-Stanislawski B. Nuvaxovid® – gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten seit Beginn der Impfungen mit diesem Impfstoff. Paul-Ehrlich-Institut. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2022(2):27-30.

Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. The Lancet Child & Adolescent Health. 2021;5(10):708-18. Published online August 3, 2021.

Momin T, Kansagra K, Patel H, Sharma S, Sharma B, Patel J, et al. Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. EclinicalMedicine. 2021;38:101020. 17.7.2021

Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. Neuron. 2022;110(21):3484-96.

Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. JAMA. 2021;325 (9):821–2. Online first January 28, 2021

Morfeld P, Timmermann B, Lewis P, Erren T. Erhöhte Sterblichkeit in Deutschland und seinen Bundesländern während der SARS-CoV-2-/COVID-19-Pandemie in den Jahren 2020 und 2021. Dtsch Arztebl International. 2022;119:560. Online first 10. Mai 2022

Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schunemann HJ. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. Environment International. 2018;121:1027-31.

Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. Nature. 2022.

Mühlhauser I. Unerwünschte Wirkungen von Präventionsmaßnahmen – kein Thema der Präventionsberichterstattung? in: Robert Koch-Institut, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicher (Hrsg.). Über Prävention berichten – aber wie? Methodenprobleme der Präventionsberichterstattung. RKI Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Berlin: 2020, S. 117-123

Müller FH. Tabakmißbrauch und Lungencarcinom. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (Zeitschrift für Krebsforschung). 1940;49(1):57-85.

Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltyansky B, Bodenheimer O, Diamant ZH, et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. JAMA Internal Medicine. 2022;182(8):859–67. Epub June 23, 2022.

Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, Gurtman A, Xu X, Kitchin N, et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. N Engl J Med. 2023;388(7):621-34

Nafilyan V, Ward IL, Robertson C, Sheikh A, Consortium NCSIB. Evaluation of Risk Factors for Postbooster Omicron COVID-19 Deaths in England. JAMA Network Open. 2022;5(9):e2233446-e. Epub Sept 9. 2022.

Nafilyan V, Bermingham CR, Ward IL, Morgan J, Zaccardi F, Khunti K, et al. Risk of death following COVID-19 vaccination or positive SARS-CoV-2 test in young people in England. Nature Communications. 2023;14(1):1541. March 27, 2023

Naranbhai V, Nathan A, Kaseke C, Berrios C, Khatri A, Choi S, et al. T-cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant is preserved in most but not all individuals. Cell 185:1041-1051.e6. Online February 3, 2022.

Nattino G, Castiglioni S, Cereda D, Della Valle PG, Pellegrinelli L, Bertolini G, et al. Association Between SARS-CoV-2 Viral Load in Wastewater and Reported Cases, Hospitalizations, and Vaccinations in Milan, March 2020 to November 2021. JAMA. 2022;327(19):1922–4. Epub April 1, 2022.

Naveed Z, Li J, Spencer M, Wilton J, Naus M, García HAV, et al. Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a population-based cohort study. Canadian Medical Association Journal. 2022;194(45):E1529-E36.

Neuhauser H, Buttmann- Schweiger N, Ellert U, Fiebig J, Hövener C, Offergeld R, et al. Seroepidemiologische Studien zu SARS-CoV-2 in Stichproben der Allgemeinbevölkerung und bei Blutspenderinnen und Blutspendern in Deutschland – Ergebnisse bis August 2021. Epidemiologisches Bulletin. 2021(37):3-12. 16.9.2021

NICE/National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Vs. 1.20, Published November 3, 2022.

Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of Covid-19 vaccination against risk of symptomatic infection, hospitalization, and death up to 9 months: a Swedish total-population cohort study. Lancet 2022;399(10327):814-23. Epub February 4, 2022

Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of a fourth dose of mRNA COVID-19 vaccine against all-cause mortality in long-term care facility residents and in the oldest old: A nationwide, retrospective cohort study in Sweden. The Lancet Regional Health – Europe. 2022 Oct;21:100466. Epub July 13, 2022.

Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. Lancet Infect Dis. 2022;22(6):781-90. Epub 31.3.2022

Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. EClinicalMedicine. 2022;53:101624. Published online August 27, 2022

Oberle D, Mentzer D, Weber G. Befragung zur Verträglichkeit der Impfstoffe gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV- 2) mittels Smartphone-App SafeVac 2.0. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 21.12.2020(4/2020) https://tinyurl.com/y65pybbz

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(13):1184-95. September 23, 2021

OECD / Organisation for Economic Co-Operation and Development. The state of school education. One year into the COVID pandemic. 2021. DOI: 10.1787/201dde84-en. Published April 1, 2021 https://tinyurl.com/ba9papvr

OECD/European Union (2022), Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris

Ollila HM, Partinen M, Koskela J, Borghi J, Savolainen R, Rotkirch A, et al. Face masks to prevent transmission of respiratory infections: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on face mask use. PLoS One. 2022;17(12):e0271517. December 1, 2022

Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak T-M, Cui L, Toh MPHS, et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). Clin Infect Dis. 2022;75(1):e1128-e36. Online first August 23, 2021

ONS / Office for National Statistics. How coronavirus (COVID-19) compares with flu and pneumonia as a cause of death. May 23, 2022. https://tinyurl.com/4cc6u24e

Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. Annals of Internal Medicine. 2021;174(5):655–62. Published online January 22, 2021

Oster Y, Benenson S, Nir-Paz R, Buda I, Cohen MJ. The effect of a third BNT162b2 vaccine on breakthrough infections in health care workers: a cohort analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2022;28(5):735.e1-.e3. Online February 7, 2022

Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. JAMA. 2022;327(4):331-40. January 25, 2022

Ott R, Achenbach P, Ewald DA, Friedl N, Gemulla G, Hubmann M, et al. SARS-CoV-2-Seroprävalenzen bei Vorschul- und Schulkindern. Dtsch Arztebl International. 2022;119(45):765-70.

Paparoupa M, Schröder AS, Braunsteiner J, Addo MM, Lütgehetmann M, Roedl K, et al. Auswirkung von SARS-CoV-2-Virusvariante und Impfstatus auf die kausale Todesursache im Laufe der COVID-19-Pandemie. Dtsch Arztebl International. 2022;119:607–8. Online first June 27, 2022

Papier, H.-J. Umgang mit der Corona-Pandemie: Verfassungsrechtliche Perspektiven. Aus Politik und Zeitgeschichte (ApuZ) 2020;70(35-37), 4-8 https://tinyurl.com/y2rws6xh

Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. BMJ. 2020;371:m4509.

PEI / Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsbericht. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis 31.12.2021. 7.2.2022. https://tinyurl.com/5a9w9b4s

Pekar JE, Magee A, Parker E, Moshiri N, Izhikevich K, Havens JL, et al. The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. Science 2022;377(6609):960-6. Online first July 26, 2022

Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2021;5(7):473-82.

Perez J, Roustit M, Lepelley M, Revol B, Cracowski J-L, Khouri C. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic. Annals of Internal Medicine. 2021;174(6). Published online 26 January 2021

Pfleiderer M, Wichmann O. Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommission in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2015;58(3):263-73.

Philipsborn von P, Rehfuess E. Evidenzbasierte Public Health. In: Schmidt-Semisch H, Schorb F. Public Health: Disziplin – Praxis – Politik. Springer, Wiesbaden VS, 2021, S. 303–329

Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, Toews M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health. 2023;7(6):379–91. Online April 18, 2023

Pifarré i Arolas H, Acosta E, López-Casasnovas G, Lo A, Nicodemo C, Riffe T, et al. Years of life lost to COVID-19 in 81 countries. Scientific Reports. 2021;11(1):3504. Published online February 18, 2021

Piller C. Official inaction. Science. 2020;370(6512):24-9.

Pirkis J, John A, Shin S, DelPozo-Banos M, Arya V, Analuisa-Aguilar P, et al. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. The Lancet Psychiatry. The Lancet Psychiatry. 2021;8(7):579–88. Published Online April 13, 2021

Piroth L, Cottenet J, Mariet A-S, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(3):251–9. Online first December 17, 2020

Platz T, Abel U, Berghem S, Berlit P, Dewey S, Dohle C, et al. S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation. Version 3.0, 1.11.2022.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-15. Published online Dec. 10, 2020

Pollack T, Thwaites G, Rabaa M, Choisy M, van Doorn R, Luong DH, et al. Emerging COVID-19 success story: Vietnam's commitment to containment. Exemplars in Global Health platform: 30.6.2020. https://ourworldindata.org/covid- exemplar-vietnam

Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022(6) Cd015017. Published June 22, 2022

Popper K. Logik der Forschung. Zur Erkenntnistheorie der modernen Naturwissenschaft. Wien: Springer-Verlag; 1935.

Porta M. A Dictionary of Epidemiology. 6th edition ed. New York: Oxford University Press; 2014.

Portmann L, de Kraker MEA, Fröhlich G, Thiabaud A, Roelens M, Schreiber PW, et al. Hospital Outcomes of Community-Acquired SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Compared With Influenza Infection in Switzerland. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2255599. February 15, 2023

Prabhala A, Alsalhani A. Pharmaceutical manufacturers across Asia, Africa and Latin America with the technical requirements and quality standards to manufacture mRNA vaccines. December 10, 2021. https://tinyurl.com/2xsbc7zn

Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. Science. 2020;368(6498):1422-4.

Priesemann V, Meyer-Hermann M, Pigeot I, Schöbel A. Der Beitrag von epidemiologischen Modellen zur Beschreibung des Ausbruchsgeschehens der COVID-19-Pandemie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2021;64(9):1058-66.

Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):147-61

Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. Nat Med. 2022;28(10):2117–23. Online first September 5, 2022.

Qanon: An Invitation to The Great Awakening. Kindle. Dallas, Texas: Relentlessly Creative Book; 2019.

Qaseem A, Yost J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Abraham GM, Jokela JA, Forciea MA, et al. Should Remdesivir Be Used for the Treatment of Patients With COVID-19? Rapid, Living Practice Points From the American College of Physicians (Version 2, Update Alert 3). Ann Intern Med. 175; W55-W57. Online March 1, 2022.

Qu P, Faraone J, Evans JP, Zou X, Zheng Y-M, Carlin C, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants. N Engl J Med 2022;386(26):2526–8. Epub June 16, 2022.

Radeloff D, Papsdorf R, Uhlig K, Vasilache A, Putnam K, von Klitzing K. Trends in suicide rates during the COVID-19 pandemic restrictions in a major German city. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2021;30:e16.

Radeloff D, Genuneit J, Bachmann CJ. Suizide in Deutschland während der COVID-19-Pandemie. Dtsch Arztebl International. 2022;119:502–3. Online first May 5, 2022

Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. JAMA. 2021;326(9):869-71. Online first July 15, 2021.

Ravens-Sieberer U. Preprint. Three Years into the Pandemic: Results of the Longitudinal German COPSY Study on Youth Mental Health and Health-Related Quality of Life. SSRN. January 8, 2023.

Reardon S. Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. Nature. 2021;596(7871):173-4. August 12, 2021

RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. Lancet. 2022;400:359–68.

Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. N Engl J Med. 2022;386(14):1377-80. April 7, 2022

Rehfuess EA, Bruce N, Prüss-Üstün A. GRADE for the advancement of public health. J Epidemiol Community Health. 2011;65(6):559.

Reich R. Just Giving: Why Philanthropy Is Failing Democracy and How It Can Do Better. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 2018.

Reichardt S (Hrsg.). Die Misstrauensgemeinschaft der «Querdenker». Frankfurt / New York: Campus 2021

Reif J, Heun-Johnson H, Tysinger B, Lakdawalla D. Measuring the COVID-19 Mortality Buren in the United States: A Microsimulation Study. Ann Intern Med. 2021;174(12):1700–9. Published online September 21, 2021

Reif-Leonhard C, Lemke D, Holz F, Ahrens KF, Fehr C, Steffens M, et al. Changes in the pattern of suicides and suicide attempt admissions in relation to the COVID-19 pandemic. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. July 4, 2022.

Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. N Engl J Med 2022; 386:1721-1731. Epub March 30, 2022

Reiss K, Bhakdi S. Corona Fehlalarm? Daten, Fakten, Hintergründe. Berlin, Wien: Goldegg Verlag; 2020.

Reiss K, Bhakdi S. Corona unmasked. Neue Zahlen, Daten, Hintergründe. Berlin, Wien: Goldegg Verlag; 2021 April 2021. 160 p.

Renaud M, Thibault C, Le Normand F, Mcdonald EG, Gallix B, Debry C, et al. Clinical Outcomes for Patients with Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. JAMA Network Open. 2021;4(6):e2115352-e.

Reuken PA, Trommer S, Besteher B, Bleidorn J, Finke K, Lemhöfer C, et al. Ambulante Long/Post-COVID-Versorgung: Analyse möglicher Barrieren und Wünsche von Betroffenen an die ärztliche Betreuung. Das Gesundheitswesen. May 4, 2023

Reuter M, Rigó M, Formazin M, Liebers F, Latza U, Castell S, et al. Occupation and SARS-CoV-2 infection risk among 108 960 workers during the first pandemic wave in Germany. Scand J Work Environ Health. 2022;48(6):446–56.

Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Otter AD, Lin K-M, Muñoz Sandoval D, et al. Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure. Science. 2022;377(6603):eabq1841. June 14, 2022

Richard SA, Pollett SD, Fries AC, Berjohn CM, Maves RC, Lalani T, et al. Persistent COVID-19 Symptoms at 6 Months After Onset and the Role of Vaccination Before or After SARS-CoV-2 Infection. JAMA Network Open. 2023;6(1):e2251360-e.

Richter J. Public-Private Partnerships and International Health Policy-making. How can public interests be safeguarded? Helsinki: Ministry of Foreign Affairs of Finland, Development Policy Information Unit; 2004. https://tinyurl.com/2p955pf8

Richter J. Covid, Conspiracy-Theories, and the Struggle for Health for All. PEAH – Policies for Equitable Access to Health 2022. https://tinyurl.com/y5pdv8k9

Riley S, Atchison C, Ashby D, Donnelly C, Barclay W, Cooke G, et al. Real-time Assessment of Community Transmission (REACT) of SARS-CoV-2 virus: Study Protocol. Wellcome Open Research. 2021;5(200). April 21, 2021

RKI / Robert Koch-Institut. Ergänzung zum Nationalen Pandemieplan – COVID-19 – neuartige Coronaviruserkrankung. Berlin; 2020a. https://tinyurl.com/y5r596l7

RKI / Robert Koch-Institut. COVID-19: Jetzt handeln, vorausschauend planen. Strategie-Ergänzung zu empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen und Zielen (2. Update). Epidemiologisches Bulletin 2020b;12:3-6.

RKI / Robert Koch-Institut 2020d. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2; 2020e https://tinyurl.com/sop593x

RKI / Robert Koch-Institut. Rahmenkonzept: Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen. Berlin; 2019. https://tinyurl.com/y2ouo3aj

RKI / Robert Koch-Institut. Nationaler Pandemieplan Teil 1: Strukturen und Maßnahmen. Berlin; 2017. https://tinyurl.com/tkcaacy

RKI / Robert Koch-Institut. RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Berlin; 2015.

RKI / Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlung des Robert Koch-Instituts. Konzept zur Umsetzung frühzeitiger Impfungen bei Asylsuchenden nach Ankunft in Deutschland. Epid Bull. 2015(4):339-444. 15.10.2015

RKI / Robert Koch-Institut. Welche Impfungen sollten Geflüchtete (z.B. aus der Ukraine) jetzt erhalten, um ihre Gesundheit zu schützen und Ausbrüche zu verhindern? 31.3.2022. https://tinyurl.com/2p8px48j

RKI / Robert Koch Institut. Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI. fortlaufend https://tinyurl.com/2p95455p

RKI / Robert Koch-Institut, LGL / Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Evaluation komplexer Interventionsprogramme in der Prävention: Lernende Systeme, lehrreiche Systeme? Berlin: Robert Koch Institut; 2012.

Robra B-P. Harms and Benefits of Cancer Screening. In: Bauer AW, Hofheinz R-D, Utikal JS. Ethical Challenges in Cancer Diagnosis and Therapy, Recent Results in Cancer Research. Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2021, S. 85-104.

Röhrle B. Die psychosozialen Folgen von Desastern: Möglichkeiten zur Bewältigung. 2020. https://tinyurl.com/j9asv7dj

Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, et al. Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. PLOS Medicine. 2022;19(11):e1004122.

Rommel A, Lippe Evd, Plafl D, Ziese T, Diercke M, Heiden Mad, et al. COVID-19-Krankheitslast in Deutschland im Jahr 2020. Dtsch Arztebl International 2021;118(9):145–51. Published online February 12, 2021

Rommel A, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S, von der Lippe E. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. Journal of Health Monitoring. 2021;6(S2):1–15. 24.Februar 2021

Roozenbeek J, Schneider CR, Dryhurst S, Kerr J, Freeman ALJ, Recchia G, et al. Susceptibility to misinformation about COVID-19 around the world. Royal Society Open Science. 2020;7(10):201199.

Roth PH, Gadebusch-Bondio M. The contested meaning of “long COVID” - Patients, doctors, and the politics of subjective evidence. Soc Sci Med. 2022;292:114619.

Ruderman RS, Mormol J, Trawick E, Perry MF, Allen EC, Millan D, et al. Association of COVID-19 Vaccination During Early Pregnancy With Risk of Congenital Fetal Anomalies.
JAMA pediatrics 2022;176(7):717– 9. Epub April 5, 2022.

Ruhe J, Giszas B, Schlosser M, Reuken PA, Wolf G, Stallmach A. Immunadsorption zur Therapie des Fatigue-dominanten Long-/Post-COVID-Syndroms. Dtsch Arztebl International. 2023;0(OnlineFirst):1-.

Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. JAMA. 2020;324(21):2161-2.

Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Jr., Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. The Lancet. 2021;397(10273):452-5. Published Online January 27, 2021

Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming. N Engl J Med 2022;386(10):951–63. Epub January 19, 2022.

Sachverständigenausschuss nach § 5. Abs. 9 IfSG. Evaluation der Rechtsgrundlagen und Maßnahmen der Pandemiepolitik. Bericht des Sachverständigenausschusses nach § 5. Abs. 9 IfSG. Berlin, 30.6.2022.

Sadarangani M, Soe P, Shulha HP, Valiquette L, Vanderkooi OG, Kellner JD, et al. Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. The Lancet Infectious Diseases. August 11, 2022.

Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(23):2187–201. Published online April 21, 2021

SAGE / Scientific Advisory Group for Emergencies. Covid-19 Medium-Term Scenarios – February 11, 2022. https://tinyurl.com/2p93r84h

Said D, Suwono B, Schweickert B, Schönfeld V, Eckmanns T, Haller S. SARS-CoV-2-Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt international 2022;119:486-7. Epub May 3, 2022

Sauter P, Hober D. Mechanisms and results of the antibody-dependent enhancement of viral infections and role in the pathogenesis of coxsackievirus B-induced diseases. Microbes Infect. 2009;11(4):443-51.

Scannell Bryan M, Sun J, Jagai J, Horton DE, Montgomery A, Sargis R, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) mortality and neighborhood characteristics in Chicago. Annals of epidemiology. 2021;56:47-54.e5

Schentzer S, Hurrelmann K. Jugend in Deutschland - Trendstudie Winter 2021/22. Kempten: Datajockey Verlag; 2022

Schiffner J, Backhaus I, Rimmele J, Schulz S, Möhlenkamp T, Klemens JM, et al. Long-Term Course of Humoral and Cellular Immune Responses in Outpatients After SARS-CoV-2 Infection. Frontiers in Public Health. 2021;9(1378).

Schlack R, Neuperd L, Junker S, Eicher S, Hölling H, Thom J, et al. Veränderungen der psychischen Gesundheit in der Kinder- und Jugendbevölkerung in Deutschland während der COVID-19- Pandemie – Ergebnisse eines Rapid Reviews. Journal of Health Monitoring. 2023(S1):1--74. February 1, 2023

Tolksdorf K, Loenenbach A, Buda S. Dritte Aktualisierung der „Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland“. Epidemiologisches Bulletin. 2022(38):3--6.

Schlegtendal A, Eitner L, Falkenstein M, Hoffmann A, Lücke T, Sinningen K, et al. To Mask or Not to Mask – Evaluation of Cognitive Performance in Children Wearing Face Masks during School Lessons (MasKids). Children. 2022;9(1):95.

Schott G, Klemperer D, Lieb K. Arzneimittel: Sinnvolle Studien nach der Zulassung. Dtsch Arztebl International. 2021;118(23):A-1148.

Schrappe M, François-Kettner H., Gruhl M, Knieps F, Pfaff H, Glaeske G. (2020a). Thesenpapier 1.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren. http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

Schrappe M, François-Kettner H, Gruhl M, Hart D, Knieps F, Manow P, . . . Glaeske G. (2020b). Thesenpapier 6.1. Spezifische Prävention als Grundlage der „Stabilen Kontrolle“ der SARS-CoV-2-Epidemie. http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes S-S, et al. The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. Cell Rep Med. 2022;3(6):100663. June 21, 2022

Schulze-Wundling K, Ottensmeyer PF, Meyer-Schlinkmann KM, Deckena M, Krüger S, Schlinkert S, et al. Grundimmunität gegen SARS-CoV-2 in der deutschen Bevölkerung. Dtsch Arztebl International. 2023. Online first April 6, 2023

Schwab K, Mallerets T. Covid-19: Der große Umbruch. World Economic. Geneva: Forum Publishing; 2020.

Schwarz T, Tober-Lau P, Hillus D, Helbig ET, Lippert LJ, Thibeault C, et al. Delayed Antibody and T-Cell Response to BNT162b2 Vaccination in the Elderly, Germany. Emerg Infect Dis. 2021;27(8).9.6.2021

Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency from COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death from Hypoxic-Ischemic Injury: A Study of 68 Cases with SARS-CoV-2 Placentitis from 12 Countries. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2022;146(6):660–76. Epub February 11, 2022.

Sharma M, Mindermann S, Rogers-Smith C, Leech G, Snodin B, Ahuja J, et al. Understanding the effectiveness of government interventions against the resurgence of COVID-19 in Europe. Nature Communications. 2021;12(1):5820. Published online October 30, 2021

Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. The Lancet. 2021;397(10293):2461-2. Published: June 14, 2021

Shenoy ES, Babcock HM, Brust KB, Calderwood MS, Doron S, Malani AN, et al. Universal Masking in Health Care Settings: A Pandemic Strategy Whose Time Has Come and Gone, For Now. Annals of Internal Medicine. April 18, 2023.

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 2021;384(24):2273-82. Published online April 21, 2021

Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, Fasano A, Gray KJ, Alter G, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. JAMA 2022;327(11):1087–9. February 7, 2022.

Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. Nature medicine. 2021;27(7):1290-7.

Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(2). February 12,2021

Sinyor M, Zaheer R, Webb RT, Knipe DW, Eyles E, Higgins JPT, et al. SARS-CoV-2 Infection and the Risk of Suicidal and Self-Harm Thoughts and Behaviour: A Systematic Review. Canadian Journal of Psychiatry. Revue Cadienne de Psychiatrie 2022:7067437221094552. Epub May 9, 2022.

Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, Chung JY, Shanbhag SM, Fontana JR, et al. A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings. Ann Intern Med. 2022;175(7):969-79. Epub May 24, 2022

So AD, Woo J. Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis. BMJ. 2020;371:m4750. Published 15 December 2020

Spinicci M, Graziani L, Tilli M, Nkurunziza J, Vellere I, Borchi B, et al. Infection with SARS-CoV-2 Variants Is Associated with Different Long COVID Phenotypes. Viruses. 2022;14(11):2367. Epub October 27, 2022

Spöri T, Eichhorn J. Wer glaubt (nicht mehr) an Corona-Verschwörungsmythen? Eine Analyse der Verbreitung derartiger Mythen in Deutschland 2020 – 2021. 2021.

Sprengholz P, Bruckmann R, Wiedermann M, Brockmann D, Betsch C. From delta to omicron: The role of individual factors and social context in self-reported compliance with pandemic regulations and recommendations. Social science & medicine (1982). 2023;317:115633. December 23, 2022

STAKOB / Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 6.4.2022. https://tinyurl.com/32ce5wrp

Stanat P, Schipolowski S, Schneider R, Sachse KA, Weirich S, Henschel S. IQB-Bildungstrend 2021. Kompetenzen in den Fächern Deutsch und Mathematik am Ende der 4. Jahrgangsstufe: Erste Ergebnisse nach über einem Jahr Schulbetrieb unter Pandemiebedingungen. Berlin: Institut zur Qualitätsentwicklung im Bildungswesen. 1.7.2022.

Statistisches Bundesamt. Sonderauswertung. Sterbefälle – Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen und Bundesländern für Deutschland 2016 – 2021, Aktualisierung monatlich https://tinyurl.com/ybdxvykh

Statistisches Bundesamt. Grunddaten der Krankenhäuser. Fachserie 12 Reihe 6.1.1. Wiesbaden: 7.4.2022

Statistisches Bundesamt. Sterbefälle - Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen, Geschlecht und Bundesländern für Deutschland 2016 - 2023. Wiesbaden May 30, 2023

Staub K, Panczak R, Matthes KL, Floris J, Berlin C, Junker C, et al. Historically High Excess Mortality During the COVID-19 Pandemic in Switzerland, Sweden, and Spain. Ann Intern Med 2022;175(4):(4):523–32. Epub February 1, 2022

Steele MK, Couture A, Reed C, Iuliano D, Whitaker M, Fast H, et al. Estimated Number of COVID-19 Infections, Hospitalizations, and Deaths Prevented Among Vaccinated Persons in the US, December 2020 to September 2021. JAMA Network Open. 2022;5(7):e2220385-e. July 6, 2022)

Stegger M, Edslev SM, Sieber RN, Cäcilia Ingham A, Ng KL, Tang M-HE, et al. Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection. medRxiv. Februay 22, 2022

Stein C, Nassereldine H, Sorensen RJD, Amlag JO, Bisignano C, Byrne S, et al. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. February 16, 2023

Steinhilber B, Seibt R, Gabriel J, Brountsou J, Muljono M, Downar T, et al. Effects of Face Masks on Physical Performance and Physiological Response during a Submaximal Bicycle Ergometer Test. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(3):1063. January 18, 2022

Steul K, Heudorf U, Uphoff H, Kowall B. Excess mortality during the SARS-CoV-2 pandemic in the City of Frankfurt/Main, Germany, in 2020 and 2021, adjusted for age trends and pandemic phases. GMS hygiene and infection control. 2023;18:Doc08. April 24, 2023

STGMP / Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Erster bayerischer Psychiatriebericht. 2021 https://tinyurl.com/43k9dy7s

STGMP / Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Kindergesundheit in Zeiten einer Pandemie. Ein Überblick in Schlaglichtern. Februar 2022. https://tinyurl.com/mkbp98f

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2022. Epidemiologisches Bulletin. 2022(34):2-62. 27.1.2022

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung 12.3.2021

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Aktualisierung vom 10 6 2021. Epidemiologisches Bulletin. 2021(19):24-32 https://tinyurl.com/28xnuz56

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(27):14-31. 8.7.2021

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 10. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 021(38):3-9. 17.9.2021 https://tinyurl.com/pssuh4ds

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(39):3-11 24.9.2021.

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(43):3-9. 18.10.2021 https://tinyurl.com/2p8ca3zd

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 13. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(46):3-9. 18.11.2021 https://tinyurl.com/2p978yrb

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(48):3-14. Epub 29.11.2021 https://tinyurl.com/45amtbsc

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 15. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022 (1):3-15. Epub 17.12.2021 https://tinyurl.com/577ujay3

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 16. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022 (2):3-15. Epub 21.12.2021 https://tinyurl.com/4352y6n2

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 17. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022:3-15. 20.1.2022 https://tinyurl.com/473j9pm7

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022 (7):3-57. 17.2.2022 https://tinyurl.com/ycknarbm

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 19. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022(13):3-18. 31.3.2022 https://tinyurl.com/3dksmbvu

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin. 2022(21):3-19. 25.5.2022 https://tinyurl.com/2uwd3n7h

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin. 2022(13):3-18. 18.8.2022 https://tinyurl.com/58nkvuek

Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 23. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin. 2022. 17.11.2022

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin. 2022(50):3-21. 15.12.2022.

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 25. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Entscheidung, den COVID-19-Impfstoff VidPrevtyn Beta zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen. Epidemiologisches Bulletin 2023(8):3-44.

Stillfried von S, Bülow RD, Röhrig R, Boor P, Böcker J, Schmidt J, et al. First report from the German COVID-19 autopsy registry. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;15(100330), Epub February 18, 2022

Stollorz V. (2021). Herausforderungen für den Journalismus über Wissenschaft in der Coronapandemie – erste Beobachtungen zu einem Weltereignis. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 64(1), 70-76.

Storeng KT, de Bengy Puyvallée A, Stein F. COVAX and the rise of the 'super public private partnership' for global health. Glob Public Health. 2021:1-17.

Stratil JM, Biallas RL, Burns J, Arnold L, Geffert K, Kunzler AM, et al. Non-pharmacological measures implemented in the setting of long-term care facilities to prevent SARS-CoV-2 infections and their consequences: a rapid review. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;9(9):Cd015085. September 16, 2021

Sun Y, Wu Y, Fan S, Dal Santo T, Li L, Jiang X, et al. Comparison of mental health symptoms before and during the covid-19 pandemic: evidence from a systematic review and meta-analysis of 134 cohorts. BMJ. 2023;380:e074224. March 8, 2023

Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;8(12):1167–8. Published online September 29, 2020

Suthar AB, Wang J, Seffren V, Wiegand RE, Griffing S, Zell E. Public health impact of covid-19 vaccines in the US: observational study. BMJ. 2022;377:e069317

Suwono B, Steffen A, Schweickert B, Schönfeld V, Brandl M, Sandfort M, et al. SARS-CoV-2 outbreaks in hospitals and long-term care facilities in Germany: a national observational study. Lancet Reg Health Eur. 2022;14:100303. February 20, 2022

Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2021;375:e068302. Published online November 18, 2021

Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. Lancet. 2021;398(10296):213-22. Published online July 8, 2021

Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, Jefferson T, Doshi P. Transparency of COVID-19 vaccine trials: decisions without data. BMJ Evidence-based Medicine. 2021;27(4):199–205. Epub August 9, 2021

Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. PLoS Med. 2021;18(9):e1003773. September 28, 2021

Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. The Lancet Psychiatry. August 17, 2022.

Taylor CA, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H, et al. COVID-19–Associated Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variant Predominance, by Race/Ethnicity and Vaccination Status — COVID-NET, 14 States, July 2021–January 2022. MMWR. 2022;71(12):466–73. March 25.2022

Taylor L. Covid-19: Hong Kong reports world's highest death rate as zero covid strategy fails. BMJ. 2022;376:o707. March 17, 2022

Tebas P, Yang S, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. EClinicalMedicine. 2021;31

Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. Nature medicine 2022;28(9):1785–90.

Teglia F, Angelini M, Astolfi L, Casolari G, Boffetta P. Global Association of COVID-19 Pandemic Measures With Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncology. July 7, 2022

Tenbusch M, Schumacher S, Vogel E, Priller A, Held J, Steininger P, et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. Lancet Infect Dis. 2021;21(9):1212-3. Published Online July 29, 2021

Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Preprint. Incident autoimmune diseases in association with a SARS-CoV-2 infection: A matched cohort study. medRxiv. 2023:2023.01.25.23285014. Posted January 26, 2023

Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. JAMA. May 25, 2023

Thacker PD. Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. BMJ. 2021;375:n2635. Published 02 November 2021

Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021;385(19):1761-73.

Thurner L, Kessel C, Fadle N, Regitz E, Seidel F, Kindermann I, et al. IL-1RA Antibodies in Myocarditis after SARS-CoV-2 Vaccination. N Engl J Med. September 21, 2022.

TI / Transparency International Global health. For Whose Benefit? Transparency in the development and procurement of COVID-19 vaccines. London; May 25, 2021. https://tinyurl.com/473hrtjk

Tikkinen KAO, Malekzadeh R, Schlegel M, Rutanen J, Glasziou P. COVID-19 clinical trials: learning from exceptions in the research chaos. Nat Med. 2020;26(11):1671-2.

Tober-Lau P, Schwarz T, Hillus D, Spieckermann J, Helbig ET, Lippert LJ, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage after Vaccination in Long-Term Care Facility, Germany, February-March 2021. Emerg Infect Dis. 2021;27(8). 9.6.2021

Tobler K, Ackermann M, Fraefel C. Allgemeine Virologie. Stuttgart: UTB 2016.

Tsao J, Kussman A, Segovia NA, Abrams GD, Boehm AB, Hwang CE. Prevalence of positive rapid antigen tests after 7-day isolation following SARS-CoV-2 infection in college athletes during omicron variant redominance. JAMA Network Open. 2022;5(10):e2237149-e. Published online October 18, 2022

Tsou H-H, Kuo S-C, Lin Y-H, Hsiung CA, Chiou H-Y, Chen WJ, et al. A comprehensive evaluation of COVID-19 policies and outcomes in 50 countries and territories. Sci Rep. 2022;12(1):8802.

UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report Week 5. February 3, 2022 https://tinyurl.com/4xt5hc8n

UNFPA / United Nations Population Fund. State of World Population 2021. My body is my own. Claiming the right to autonomy and self-determination. New York: United Nations Population Fund,; 2021 https://www.unfpa.org/SoWP-2021. deutsche Kurzfassung, Hg.: Deutsche Stiftung Weltbevölkerung (DSW) https://tinyurl.com/yn9m9pb6

van Tulleken C. Covid-19: Sputnik vaccine rockets, thanks to Lancet boost. BMJ. 2021;373:n1108. 6.5.2021

Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. The Lancet. 2021;397(10285):1646-57. Epub April 23, 2021

Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, et al. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe – preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. Eurosurveillance 2020;25:2001214.

Viana R, Moyo S, Amoako DG, Tegally H, Scheepers C, Althaus CL, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. Nature. 2022;603(7902):679-86. Epub January 7, 2022

Vierbaum L, Wojtalewicz N, Grunert H-P, Lindig V, Duehring U, Drosten C, et al. RNA reference materials with defined viral RNA loads of SARS-CoV-2-A useful tool towards a better PCR assay harmonization. PLoS One. 2022;17(1):e0262656. January 21, 2022

Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA pediatrics. 2021;175(8):817–26. Online first April 22, 2021.

Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. Archives of Disease in Childhood. 2021;106:802–807. Online first December 20, 2020

Vogel M, Geserick M, Gausche R, Beger C, Poulain T, Meigen C, et al. Age- and weight group-specific weight gain patterns in children and adolescents during the 15 years before and during the COVID-19 pandemic. Int J Obes (Lond). 2022;46(1):144-52.

Voigtländer S, Hakimhashemi A, Inwald EC, Ortmann O, Gerken M, Klug SJ, et al. Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Zahl der Krebsneuerkrankungen und Krebsbehandlungen nach Tumorstadium in Bayern. Dtsch Arztebl International. 2021;118(39):660.

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. December 8, 2020. The Lancet. 2021;397(10269):99-111.

Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. The Lancet 2021;397(10277):881–91. Published online February 19, 2021

Wachtler B, Michalsk N, Nowossadeck E, Diercke M, Wahrendorf M, Santos-Hövener C, et al. Socioeconomic inequalities and COVID-19 – A review of the current international literature. Journal of Health Monitoring. 2020;5(S7):3-17.

Wahlgren C, Forsberg G, Divanoglou A, Östholm Balkhed Å, Niward K, Berg S, et al. Two-year follow-up of patients with post-COVID-19 condition in Sweden: a prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023;28:100595. February 24, 2023

Wahrendorf M, Rupprecht CJ, Dortmann O, Scheider M, Dragano N. Erhöhtes Risiko eines COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthaltes für Arbeitslose: Eine Analyse von Krankenkassendaten von 1,28 Mio. Versicherten in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2021;64(3):314-21.

Walker MJ, Meggetto O, Gao J, Espino-Hernández G, Jembere N, Bravo CA, et al. Measuring the impact of the COVID-19 pandemic on organized cancer screening and diagnostic follow-up care in Ontario, Canada: A provincial, population-based study. Prev Med. 2021;151:106586.

Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2022;386(1):35–46. Published online November 9, 2021

Walsh EE, Frenck RWJ, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020;383(25):2439-50.

Walters JN, Schouest B, Patel A, Reuschel EL, Schultheis K, Parzych E, et al. Prime-boost vaccination regimens with INO-4800 and INO-4802 augment and broaden immune responses against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. Vaccine. 2022;40(21):2960-9.

Waltz E. How nasal-spray vaccines could change the pandemic. Nature. September 9, 2022

Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. The Lancet 2022;399(10334):1513–36. Epub March 10, 2022.

Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection With the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. JAMA pediatrics. April 1, 2022.

Wang Q, Bowen A, Valdez R, Gherasim C, Gordon A, Liu L, et al. Antibody Response to Omicron BA.4–BA.5 Bivalent Booster. New England Journal of Medicine 2023;388(6):567–9. Online first January 11, 2023.

Ward IL, Bermingham C, Ayoubkhani D, Gethings OJ, Pouwels KB, Yates T, et al. Risk of covid-19 related deaths for SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) compared with delta (B.1.617.2): retrospective cohort study. BMJ. 2022;378:e070695. August 2, 2022

Watanabe A, Kani R, Iwagami M, Takagi H, Yasuhara J, Kuno T. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA pediatrics. 2023;177(4):384-94. Epub January 23, 2023

Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 27.6.2022.

Wecke I. Conspiracy theories aside, there is something fishy about the Great Reset. openDemocracy, August 16, 2021. https://tinyurl.com/yc2utns6

WEF / World Economic Forum. Everybody's Business: Strengthening International Cooperation in a More Interdependent World. Report of the Global Redesign Initiative. Cologny/Geneva: World Economic Forum; 2010.

WEF / World Economic Forum. Everybody's Business: Strengthening International Cooperation in a More Interdependent World. Report of the Global Redesign Initiative. Cologny/Geneva: World Economic Forum; 2010.

Wei J, Pouwels KB, Stoesser N, Matthews PC, Diamond I, Studley R, et al. Antibody responses and correlates of protection in the general population after two doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 vaccines. Nature Medicine. 2022;28(5):1071-82. Online February 14, 2022

Weigert M, Beyerlein A, Katz K, Schulte R, Hartl W, Küchenhoff H. Impfstoff-induzierte oder hybride Immunität und COVID-19-bedingte Sterblichkeit während der Omikron-Welle. Eine retrospektive Beobachtungsstudie bei älteren Menschen. Dtsch Arztebl International. 2023;120(13):213-20

Weingart P. Wissenschaftliche Politikberatung in Krisenzeiten. Aus Politik und Zeitgeschichte. Bundeszentrale für politische Bildung. 3-4 2021:28-32. 18.1.2021

Wheatley AK, Fox A, Tan H-X, Juno JA, Davenport MP, Subbarao K, et al. Immune imprinting and SARS-CoV-2 vaccine design. Trends Immunol. 2021;42(11):956-9. Sept 29, 2021

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021;384(21):497–511. Preprint published October 15, 2020,

WHO / World Health Organisation (2013). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. Genf, 2013. https://tinyurl.com/1hvhd2ew

WHO / World Health Organisation. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 –- conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2014;89(21):221-36. https://tinyurl.com/5ddjhtk3

WHO / World Health Organisation. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA). Genf, 2016. https://tinyurl.com/y2tczcyq

WHO / World Health Organisation. Pandemic Influenza Risk Management (PIRM). A WHO guide to inform & harmonize national & international pandemic preparedness and response. Genf. 2017 https://tinyurl.com/y6r4owof

WHO / World Health Organization. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva, December 22, 2020

WHO / World Health Organisation. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. 30.3.2021.

WHO / World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. October 6, 2022. https://tinyurl.com/2p82d4rb

WHO / World Health Organisation. Global excess deaths associated with COVID-19 (modelled estimates). Geneva, May 5, 2022.

WHO European Region. Estimated number of deaths directly averted as a result of COVID-19 vaccination. Abstract, Copenhagen, May 17, 2023. https://tinyurl.com/343uyrb9

Wichmann O, Scholz S, M W, Schmid-Küpke N, Hamouda O, Wieler L, et al. Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren? Epidemiologisches Bulletin. 2021(27):3-13. Online first July 8, 2021

WidO / Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen. Pressemitteilung. Krankenhaus-Fallzahlen: Rückgang 2022 noch größer als in den ersten beiden Pandemie-Jahren. Berlin 6.3. 2023. https://tinyurl.com/yvtar3mk

Wielga J, Enste P. Zwischen Angst, Skepsis und Verweigerung: Was wissen wir über Menschen mit Impfvorbehalten in der Covid-19-Pandemie? Institut für Arbeit und Technik IAT. Forschung Aktuell 10.3.2022 https://tinyurl.com/5ydmm67p

Windfuhr JP, Günster C. Impact of the COVID-pandemic on the incidence of tonsil surgery and sore throat in Germany. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(8):4157–66

Winklmeier S, Eisenhut K, Taskin D, Rübsamen H, Gerhards R, Schneider C, et al. Persistence of functional memory B cells recognizing SARS-CoV-2 variants despite loss of specific IgG. iScience. 2022;25(1). January 21, 2022

Windeler J. Externe Validität. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ). 2008;102(4):253-9.

Wissenschaftliche Dienste, des Deutschen Bundestags. Allgemeine COVID-19-Impfpflicht Verfassungsrechtlicher Rahmen. 22.12.2021 https://tinyurl.com/bh24z8ch

Wodarg W. Falsche Pandemien. München: Rubikon; 2021.

Wößmann L, Freundl V, Grewenig E, Lergetporer P, Werner K, Zierow L. Bildung erneut im Lockdown: Wie verbrachten Schulkinder die Schulschließungen Anfang 2021? München: ifo Institut; 20.4.2021. https://www.ifo.de/node/62918

Wolter N, Jassat W, von Gottberg A, Cohen C. Clinical severity of Omicron sub-lineage BA.2 compared to BA.1 in South Africa. Lancet 2022;400(10346):93–6 July 9, 2022

Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. Jama. 2021;326(16):1606-13.

Worobey M, Levy JI, Serrano LM, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, et al. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. Science. 2022;0(0):abp8715. July 26, 2022

Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. The Lancet. 2021;397(10278):1023–34. Online first February 12, 2021

Wratil PR, Stern M, Priller A, Willmann A, Almanzar G, Vogel E, et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. Nature Medicine 2022;28(3):496–503. Epub January 28, 2022.

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.

Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open 2022;5(8):e2228008 August 23, 2022

Wyller TB, Kittang BR, Ranhoff AH, Harg P, Myrstad M. Nursing home deaths after COVID-19 vaccination. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021;141.

Wyper GMA, Fletcher E, Grant I, Harding O, de Haro Moro MT, McCartney G, et al. Widening of inequalities in COVID-19 years of life lost from 2020 to 2021: a Scottish Burden of Disease Study. Journal of Epidemiology and Community Health. 2022;76(8):746-9.

Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. BMJ. 2020;371:m4677. Veröffentlicht 15.12.2020

Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nature Medicine. 2022;28(3):583–90. Epub February 7, 2022.

Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. BMJ. 2022;376:e068993. February 16. 2022

Yong JH, Mainprize JG, Yaffe MJ, Ruan Y, Poirier AE, Coldman A, et al. The impact of episodic screening interruption: COVID-19 and population-based cancer screening in Canada. J Med Screen. 2021;28(2):100-7.

Yule GU. Why Do We Sometimes Get Nonsense-Correlations between Time-Series?--A Study in Sampling and the Nature of Time-Series. Journal of the Royal Statistical Society. 1926;89(1):1–63.

Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. N Engl J Med. 2021;385:1533-5. Online first September 9, 2021

Zeng S, Pelzer KM, Gibbons RD, Peek ME, Parker WF. Association of Zip Code Vaccination Rate With COVID-19 Mortality in Chicago, Illinois. JAMA Netw Open. 2022;5(5):e2214753 May 28, 2022

Zhang N-N, Li X-F, Deng Y-Q, Zhao H, Huang Y-J, Yang G, et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. Cell. 2020;182(5):1271-83.e16.

Zhang J, Xiao T, Cai Y, Lavine Christy L, Peng H, Zhu H, et al. Membrane fusion and immune evasion by the spike protein of SARS-CoV-2 Delta variant. Science. 2021;374(6573):eabl9463. October 26. 2021

Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase ½ clinical trial. The Lancet Infectious Diseases. 2021;21(2):181-92.

Zick A, Küpper B. Die geforderte Mitte. Rechtsextreme und demokratiegefährdende Einstellungen in Deutschland 2020/21. Friedrich-Ebert-Stiftung, editor. Bonn: J.H.W. Dietz Nachf.; 2021. https://tinyurl.com/cu2a2pzj

Zok K, Roick C. Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf die psychische Gesundheit von Kindern. WIdO-monitor 2022;19(1):1-12.

Versionsgeschichte

1.0	31.8.2020	15.0	28.3.2021	43.0	20.12.2021
1.1	31.8.2020	15.1	31.3.2021	44.0	26.12.2021
1.2	1.9.2020	15.2	4.4.2021	44.1	29.12.2021
1.3	2.9.2020	16.0	11.4.2021	45.0	10.1.2022
2.0	5.10.2020	16.1	12.4.2021	46.0	17.1.2022
3.0	15.10.2020	16.2	13.4.2021	47.0	24.1.2022
3.1	19.10.2020	17.0	25.4.2021	48.0	31.1.2022
3.2	19.10.2020	18.0	3.5.2021	49.0	7.2.2022
4.0	30.11.2020	19.0	10.5.2021	49.1	8.2.2022
4.1	1.12.2020	20.0	16.5.2021	50.0	14.2.2022
4.2	2.12.2020	21.0	25.5.2021	51.0	21.2.2022
5.0	16.12.2020	22.0	1.6.2021	52.0	28.2.2022
5.1	17.12.2020	22.1	2.6.2021	53.0	7.3.2022
6.0	27.12.2020	23.0	11.6.2021	54.0	14.3.2022
6.1	12.1.2021	24.0	21.6.2021	55.0	21.3.2022
6.2.	13.1.2021	24.1	28.6.2021	56.0	28.3.2022
7.0	17.1.2020	25.0	3.7.2021	57.0	11.4.2022
7.1	18.1.2020	26.0	13.7.2021	58.0	19.4.2022
7.2	21.1.2021	27.0	26.7.2021	59.0	2.5.2022
7.3	26.1.2021	28.0	2.8.2021	60.0	9.5.2022
8.0	28.1.2021	28.1	3.8.2021	61.0	23.5.2022
8.1	30.1.2021	29.0	14.8.2021	62.0	6.6.2022
8.2	31.1.2021	29.1	16.8.2021	63.0	20.6.2022
8.3	31.1.2021	30.0	24.8.2021	64.0	4.7.2022
9.0	6.2.2021	30.12	5.8.2021	65.0	18.7.2022
9.1	7.2.2021	31.0	7.9.2021	66.0	1.8.2022
10.0	15.2.2021	32.0	14.9.2021	67.0	15.8.2022
11.0	21.2.2021	32.1	16.9.2021	68.0	12.9.2022
11.1	22.2.2021	33.0	22.9.2021	69.0	10.10.2022
12.0	28.2.2021	34.0	28.9.2021	70.0	7.11.2022
12.1	1.3.2021	34.1	1.10.2021	71.0	5.12.2022
12.2	4.3.2021	35.0	11.10.2021	72.0	9.1.2023
13.0	14.3.2021	35.1	16.10.2021	73.0	6.2.2023
13.1	14.3.2021	36.0	26.10.2021	74.0.	6.3.2023
13.2	15.3.2021	37.0	1.11.2021	75.0	10.4.2023
13.3	15.3.2021	38.0	8.11.2021	76.0	5.6.2023
13.4	17.3.2021	39.0	22.11.2021		
14.0	20.3.2021	40.0	29.11.2021		
14.1	24.3.2021	41.0	6.12.2021		
14.2	25.3.2021	42.0	13.12.2021		

Danksagung

Bernard Braun, Corinna Schaefer danke ich für kritisches Gegenlesen und wertvolle Anmerkungen. Johanna L'age-Stehr danke ich für Unterstützung beim Thema Impfung. Jürgen Windeler danke ich für einen kritischen Kommentar zum Abschnitt Wissenschaftlichkeit. Wolfgang Wodarg danke ich für sehr anregende Gespräche und Diskussionen, bei denen wir selten einer Meinung waren, die mir aber geholfen haben, Aussagen und Bewertungen mit Studien zu belegen oder zu widerlegen. Christian Löser danke ich für das Korrekturlesen des gesamten Textes. Judith Richter danke ich für die Unterstützung bei dem Abschnitt „The Great Reset".

Alle verbliebenen Fehler und Mängel verantworte ich allein.

Hinweis

Hinweis

In diesem Buch werden Krankheitsbilder und Therapien beschrieben. Dies dient der allgemeinen Information. Die Informationen aus diesem Buch sind nicht als Grundlage für gesundheitsbezogene Entscheidungen oder Selbstdiagnosen vorgesehen. Die Autoren gehen davon aus, dass bei gesundheitlichen Beschwerden ein Arzt konsultiert wird und Medikamente nur nach Absprache mit einem Arzt oder Apotheker eingenommen werden. Nur eine individuelle Untersuchung kann zu einer Diagnose und Therapieentscheidung führen.