

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 77.1, Stand 26.10.2023

www.corona-verstehen.de

Ergänzung zum

Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften

4. Auflage 2020



Vorbemerkung

Das vorliegende Buch stellt zahlreiche Aspekte der SARS-CoV-2-Pandemie dar. Zielgruppe sind alle, die sich auf wissenschaftlicher Grundlage über Corona informieren wollen. Es geht um eine Annäherung an den Stand des Wissens, soweit es die jeweils aktuelle Studienlage zulässt. Mit der Veränderung der Studienlage verändern sich also auch die Darstellung und Bewertung der Entwicklung. Ursprünglich handelte es sich um ein Zusatzkapitel zum Lehrbuch „Sozialmedizin, Public Health, das am 20.3.2020 in der 4. Auflage erschienen war.

Seit der ersten Version vom 31.8.2020 mit 24 Seiten und 30 Literaturstellen ist die 77. Version auf mehr als 400 Seiten mit mehr als 700 Literaturstellen angewachsen. Für die 77. Version haben wir größere Teile des Textes überarbeitet - d.h. aktualisiert, gestrafft, vertieft - und neu gegliedert.

Besonders am Herzen liegen uns die Abschnitte zur Wissenschaftlichkeit (S. 26) und zum Querdenken (S. 38 ff.), weil uns die Frage umtreibt, wie man im (wissenschaftlichen) Denken auf falsche Wege geraten und dort verbleiben kann.

Auch nach Verkündung 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. Eine Version 78 wird es in einigen Monaten geben, zum Glück hat sich die Halbwertszeit des Wissens um Corona ja deutlich verlängert.

Es kann sein, dass wir nicht überall auf dem aktuellen Stand sind oder dass sich da und dort auch Fehler eingeschlichen haben. Für entsprechende Hinweise an david.klemperer@oth-regensburg.de sind wir daher dankbar.

David Klemperer, Joseph Kuhn, Bernt-Peter Robra, Oktober 2023



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.

Neu eingearbeitete Literatur Vs. 77.0

1.	Abdool Karim SS, Devnarain N. Time to Stop Using Ineffective Covid-19 Drugs. N Engl J Med. 2022;387(7):654-5.
2.	Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. Current Issues in Molecular Biology. 2022;44(3):1115-26.
3.	Antao E-M, Jung-Sedzik T, Buda S, Haas W, Diercke M, Schumacher J, et al. COVID-19-Pandemie: Surveillance und Studien des Robert Koch-Instituts zur Lage- und Maßnahmenbewertung. Epid Bul. 2022(29):9
4.	AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Version 2.1 vom 5.9.2023
5.	Bastardi A, Uhlmann EL, Ross L. Wishful Thinking: Belief, Desire, and the Motivated Evaluation of Scientific Evidence. Psychological Science. 2011;22(6):731-2
6.	StMGP / Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Wenn Einsamkeit krank macht - Bericht zu den gesundheitlichen Folgen von Einsamkeit in Bayern. München 2023.
7.	Bender FL, Rief W, Wilhelm M. Really just a little prick? A meta-analysis on adverse events in placebo control groups of seasonal influenza vaccination RCTs. Vaccine. 2023;41(2):294-303.
8.	Betsch C, COSMO-Konsortium. Verschwörungsgedanken. 2021 https://tinyurl.com/3sr75ne3
9.	Beyer S, Böttcher S, Greiner T, Kremer-Flach K, Helmrich M, Daschowski Y, et al. „Systematische Überwachung von SARS-CoV-2 im Abwasser“ – Start eines nationalen Pilotprojekts. Epidemiologisches Bulletin. 2022(13):19-24.
10.	BiB / Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Lebenserwartung 2022 in allen Bundesländern unter Vorpandemieniveau. Pressemitteilung 6.9.2023
11.	Birkel C, Church D, Erdmann A, Hager A, Leitgöb-Guzy N. Sicherheit und Kriminalität in Deutschland – SKiD 2020. Bundesweite Kernbefunde des Viktimisierungssurvey des Bundeskriminalamts und der Polizeien der Länder. Bundeskriminalamt (BKA), Wiesbaden 2023.
12.	BKA / Bundeskriminalamt. Polizeiliche Kriminalstatistik (PKS) für das Jahr 2022. Herausgeber Bundesministerium des Innern und für Heimat. Berlin, 2023.
13.	BKA / Bundeskriminalamt. Partnerschaftsgewalt. Kriminalstatistische Auswertung Berichtsjahr 2021. November 2022
14.	Bloom JD, Chan YA, Baric RS, Bjorkman PJ, Cobey S, Deverman BE, et al. Investigate the origins of COVID-19. Science. 2021;372(6543):694.
15.	Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Le Vu S, et al. Risk for Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism Following COVID-19 Vaccines in Adults Younger Than 75 Years in France. Ann Intern Med. 2022;175(9):1250-7.
16.	Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. Nature Medicine. 2023;29(9):2347–57.
17.	Bramante CT, Huling JD, Tignaneli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. N Engl J Med. 2022;387(7):599–610.
18.	Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, Puskarich MA, Cohen K, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. The Lancet Infectious Diseases. 23(10):1119–29
19.	Bruder M, Haffke P, Neave N, Nouripanah N, Imhoff R. Measuring individual differences in generic beliefs in conspiracy theories across cultures: conspiracy mentality questionnaire. Front Psychol. 2013;4:225.
20.	Calvert C, Brockway M, Zoega H, Miller JE, Been JV, Amegah AK, et al. Changes in preterm birth and stillbirth during COVID-19 lockdowns in 26 countries. Nat Hum Behav. 2023;4:529-44.
21.	Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. Nature Medicine. 2022;28(5):911-23.
22.	Ciapponi A, Berrueta M, E PKP, Bardach A, Mazzoni A, Anderson SA, et al. Safety of COVID-19 vaccines during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2023;41(25):3688-700
23.	Cochrane Deutschland, Institut für Evidenz in der Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches

Wissensmanagement (AWMF-IMWi). Manual Bewertung von systematischen Reviews zu therapeutischen Interventionen“. Version 2.1, 2023. https://tinyurl.com/rycfs5fj
24. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, et al. Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization - United States, March 2020-September 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(47):1640-5.
25. Deutscher Ethikrat. Biosicherheit – Freiheit und Verantwortung in der Wissenschaft. Stellungnahme. 2014.
26. Diamandis EP, Bouras N. Hubris and Sciences. F1000Res. 2018;7:133.
27. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. The Lancet. 2017;390(10092):415-23.
28. Dobson AP, Pimm SL, Hannah L, Kaufman L, Ahumada JA, Ando AW, et al. Ecology and economics for pandemic prevention. Science. 2020;369(6502):379–81.
29. Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Covid-19 vaccines and treatments: we must have raw data, now. BMJ. 2022;376:o102.
30. Drössler S, Horvath K, Freiberg A, Kämpf D, Spura A, Buhs B, Seidler A. Auswirkungen des Tragens von Gesichtsmasken zur Prävention von Infektionskrankheiten auf das Befinden und Verhalten von Kindern und Jugendlichen: Eine Interviewstudie. Gesundheitswesen. 2023;85(08/09):688-96.
31. Drogan D, Gerloff C, Scholz KH, Günster C. Die stationäre Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Herzinfarkt und Schlaganfall während der Covid-19-Pandemie. In: Klauber J, Wasem J, Beivers A, Mostert C. Krankenhaus-Report 2022: Patientenversorgung während der Pandemie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022. S. 75–108.
32. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Network Open. 2023;6(6):e2321281-e.
33. Dyer O. Covid-19: Drug companies charged South Africa high prices for vaccines, contracts reveal. BMJ 2023;382:2112.
34. Eisenmann C, Koch S, Meyer C. Rhetoriken skeptischer Vergemeinschaftung: Die öffentlichen Auftritte und Reden bei den Corona-Protesten in Konstanz. In: Reichardt S (Hrsg.). Die Misstrauensgemeinschaft der 'Querdenker'. Frankfurt / New York: Campus 2021, 185-223
35. Faust JS. The therapeutic validation of long COVID. Lancet Infect Dis. 2023;23(10):1096–7
36. Ferrara A, Hedderson MM, Zhu Y, Avalos LA, Kuzniewicz MW, Myers LC, et al. Perinatal Complications in Individuals in California With or Without SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. JAMA Intern Med. 2022;182(5):503-12.
37. Gärditz KF. Die politische Grammatik der Wissenschaftsfreiheit. Aus Politik und Zeitgeschichte (APuZ). Heft 46, 2021 https://tinyurl.com/m3rkuv7s
38. GMK / Gesundheitsministerkonferenz der Länder. Zukunft gestalten – die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Kontext der Corona-Pandemie. Beschluss 16.6.2021
39. Godlee F. Covid-19: The lost lessons of Tamiflu. BMJ. 2020;371:m4701.
40. Gostin LO, Gronvall GK. The Origins of Covid-19 — Why It Matters (and Why It Doesn't). N Engl J Med. 2023;388(25):2305–8.
41. Hansen J, Neumann C, Hanewinkel R. Wohlbefinden und Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ausgewählte Ergebnisse des Präventionsradars 2022/2023. IFT-Nord 2023.
42. Healy CM. COVID-19 in Pregnant Women and Their Newborn Infants. JAMA pediatrics. 2021;175(8):781-3.
43. Hepfer K. Verschwörungstheorien. 3., aktualisierte und ergänzte Ausgabe. Bielefeld: transcript; 2021.
44. Horig M, Klaes SM, Krasovski-Nikiforovs S, van Loon W, Murajda L, Rodriguez RCO, et al. A COVID-19 isolation facility for people experiencing homelessness in Berlin, Germany: a retrospective patient record study. Frontiers in public health. 2023;11:1147558.
45. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. Cell. 2021;184(19):4848-56
46. Holt-Lunstad J, Timothy BS, Mark B, Tyler H, David S. Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review. Perspectives on Psychological Science. 2015;10(2):227-37.
47. Hui L, Marzan MB, Rolnik DL, Potenza S, Pritchard N, Said JM, et al. Reductions in stillbirths and preterm birth in COVID-19-vaccinated women: a multicenter cohort study of vaccination uptake and perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2023;228(5):585.e1-e16.

48.	Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2023;23(4):393-5.
49.	Izcovich A, Peiris S, Ragusa M, Tortosa F, Rada G, Aldighieri S, Reveiz L. Bias as a source of inconsistency in ivermectin trials for COVID-19: A systematic review. Ivermectin's suggested benefits are mainly based on potentially biased results. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2022;144:43-55.
50.	Jones B, Grace D, Kock R, Alonso S, Rushton J, Said M, et al. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.</i> 2013;110.
51.	Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. <i>Am J Ther.</i> 2021;28(3):e299-e318. April 22, 2021
52.	Kowall B, Kostev K, Landgraf R, Hauner H, Bierwirth R, Kuss O, et al. Diabetes incidence before and after COVID-19 vaccination - Results from the German Disease Analyzer database. <i>Vaccine X.</i> 2023;14:100336. June 24, 2023
53.	Krumholz HM. Post-Hospital Syndrome — An Acquired, Transient Condition of Generalized Risk. <i>N Engl J Med.</i> 2013;368(2):100-2.
54.	Lamberty P. Die Ursachen des Glaubens an Verschwörungserzählungen und Empfehlungen für eine gelungene Risikokommunikation im Gesundheitswesen. <i>Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.</i> 2022;65(5):537-44. April 6, 2022
55.	Ledesma JR, Isaac CR, Dowell SF, Blazes DL, Essix GV, Budeski K, et al. Evaluation of the Global Health Security Index as a predictor of COVID-19 excess mortality standardised for under-reporting and age structure. <i>BMJ Glob Health.</i> 2023;8(7).
56.	Lehmann HC, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Rieck T, Streit R. Rare cases of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination, Germany, December 2020 to August 2021. <i>Euro surveillance: European Communicable Disease Bulletin.</i> 2023;28(24).
57.	Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. <i>Science.</i> 2005;310(5748):676-9.
58.	Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, et al. Laboratory-Acquired Severe Acute Respiratory Syndrome. <i>N Engl J Med.</i> 2004;350(17):1740-5.
59.	Loss J, Blume M, Neuperdt L, Flerlage N, Weihrach T, Manz K, et al. Wie steht es um die Gesundheit von Mädchen und Jungen in der COVID-19-Pandemie? Ausgewählte Ergebnisse der KIDA-Studie. <i>Journal of Health Monitoring.</i> 2023(2):40--58.
60.	Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. <i>The Lancet.</i> 2020;395(10224):565-74.
61.	Manu P. Expression of Concern for Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. <i>Am J Ther.</i> 2021;28(3): e299–e318. <i>American Journal of Therapeutics.</i> 2022;29(2) e231.
62.	Manz M, Liebig S, Plöger J, Zimmer-Hegmann R. COVID-19, Menschen mit Einwanderungsgeschichte und benachteiligte Quartiere – eine Pandemie als Katalysator räumlicher, sozialer und kultureller Differenzierungen. <i>Dortmund: ILS – Institut für Landes- und Stadtentwicklungsforschung;</i> 2023.
63.	Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, Motta PP, Chagas VS, Kelles SMB, et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: evidence beyond the hype. <i>BMC Infect Dis.</i> 2022;22(1):639.
64.	Marchand G, Masoud AT, Grover S, King A, Brazil G, Ulibarri H, et al. Maternal and neonatal outcomes of COVID-19 vaccination during pregnancy, a systematic review and meta-analysis. <i>NPJ Vaccines.</i> 2023;8(1):103. July 15, 2023
65.	Marik PE, Kory P. Ivermectin, A Reanalysis of the Data. <i>Am J Ther.</i> 2021;28(5):e579-e80.
66.	Martens J. Corporate Influence on the Business and Human Rights Agenda of the UN. <i>Global Policy Forum,</i> 2014 https://tinyurl.com/yudjh8kb
67.	Mateo-Urdiales A, Sacco C, Petrone D, Bella A, Riccardo F, Del Manso M, et al. Estimated Effectiveness of a Primary Cycle of Protein Recombinant Vaccine NVX-CoV2373 Against COVID-19. <i>JAMA Netw Open.</i> 2023;6(10):e2336854.
68.	McKernan K, Helbert Y, Kane LT, McLaughlin S. Preprint. Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. Version: 5. April 11, 2023 OSF Preprints. 2023. https://osf.io/b9t7m/

69.	Menachery VD, Yount BLJ, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. <i>Nat Med.</i> 2015;21(12):1508-13.
70.	Mentzer D, Oberle D, Streit R, Weisser K, Keller-Stanislawski B. Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.03.2023. <i>Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.</i> 2023(2):12-29.
71.	Mock F, Schöll M, an der Heiden M, Rexroth U. Erfahrungen der lokalen Gesundheitsbehörden in Deutschland mit dem Krisenmanagement während der COVID-19-Pandemie in den Jahren 2020 – 2022. <i>Epid Bull.</i> 2023(32):3-9.
72.	Mongin D, Bürgisser N, Laurie G, Schimmel G, Vu D-L, Cullati S, et al. Effect of SARS-CoV-2 prior infection and mRNA vaccination on contagiousness and susceptibility to infection. <i>Nature Communications.</i> 2023;14(1):5452.
73.	Palmer M, Bhakdi S, Hooker B, Holland M, DesBois M, Rasnick D, Fitts CA. mRNA Vaccine Toxicity. <i>Doctors for COVID Ethics</i> , July 28, 2023.
74.	Parkes B, Stafoggia M, Fecht D, Davies B, Bonander C, Donato Fd, et al. Community factors and excess mortality in the COVID-19 pandemic in England, Italy and Sweden. <i>European Journal of Public Health.</i> 2023;33(4):695-703.
75.	Patterson AP, Tabak LA, Fauci AS, Collins FS, Howard S. Research funding. A framework for decisions about research with HPAI H5N1 viruses. <i>Science.</i> 2013;339(6123):1036-7.
76.	Proctor RN. <i>Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition</i> : University of California Press; 2011.
77.	Quinn KL, Stukel TA, Huang A, Abdel-Qadir H, Altaf A, Bell CM, et al. Comparison of Medical and Mental Health Sequelae Following Hospitalization for COVID-19, Influenza, and Sepsis. <i>JAMA Intern Med.</i> 2023;183(8):806-17.
78.	Rehfuess EA, Bruce N, Prüss-Üstün A. GRADE for the advancement of public health. <i>J Epidemiol Community Health.</i> 2011;65(6):559.
79.	Rehfuess EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. <i>BMJ Global Health.</i> 2019;4(Suppl 1):e000844.
80.	Robert Koch Institut (RKI). <i>Wirksamkeit und Wirkung von anti-epidemischen Maßnahmen auf die COVID-19-Pandemie in Deutschland (StopptCOVIDStudie).</i> 2023.
81.	Rolle U, Maneck M. Versorgungstrends, regionale Variation und Qualität der Versorgung bei Appendektomien. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N. <i>Versorgungs-Report 2015/2016. Schwerpunkt: Kinder und Jugendliche.</i> Stuttgart: Schattauer; 2015, S. 217-238
82.	Rothrock SG, Weber KD, Giordano PA, Barneck MD. Meta-Analyses Do Not Establish Improved Mortality With Ivermectin Use in COVID-19. <i>American Journal of Therapeutics.</i> 2022;29(2):e237-e44.
83.	SAGO / WHO Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens (SAGO). Preliminary report. Geneva: World Health Organization; June 9, 2022.
84.	Simbar M, Nazarpour S, Sheidaei A. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. <i>J Obstet Gynaecol.</i> 2023;43(1):2162867.
85.	SPD, DIE GRÜNEN, FDP. <i>Mehr Fortschritt wagen. Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. Koalitionsvertrag</i> , 2021. https://tinyurl.com/3jbcxz94
86.	STIKO / Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut. Empfehlung der STIKO zur Implementierung der COVID-19-Impfung in die Empfehlungen der STIKO 2023 und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. <i>Epid Bull.</i> 2023(21):7-48.
87.	STIKO / Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut. Stellungnahme der STIKO anlässlich der Zulassung von XBB.1.5-Varianten-adaptierten COVID-19-Impfstoffen für die Auffrischimpfung von Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. 18.9.2023.
88.	Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023;76(3):e487-e90.
89.	SVR Gesundheit / Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. <i>Resilienz im Gesundheitswesen. Wege zur Bewältigung künftiger Krisen. Gutachten 2023.</i> Bonn/Berlin; 2023.
90.	Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. <i>Arch Intern Med.</i> 2007;167(12):1312-20.

91. Thampi N, Schwartz KL, Science M, Brown KA. School-Based Mandatory Masking Policies and Absenteeism in Ottawa, Canada, in 2022. JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2325799.
92. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. Scientific background 2023. Discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19. Kopenhagen 2023
93. UBSKM, BKA. Unabhängige Beauftragte für Fragen des sexuellen Kindesmissbrauchs / Bundeskriminalamt. Pressemitteilung. Vorstellung der Zahlen kindlicher Gewaltopfer – Auswertung der Polizeilichen Kriminalstatistik 2022. Berlin, 23.5.2023
94. UNEP / United Nations Environment Programme. Preventing the next pandemic - Zoonotic diseases and how to break the chain of transmission. Scientific Assessment with Key Messages for Policy-Makers A Special Volume of UNEP's Frontiers Report Series, 2020. https://tinyurl.com/49fnh2h2
95. Waize M, Scholz S, Wichmann O, Harder T, Treskova-Schwarzbach M, Falman A, et al. Die Impfung gegen COVID-19 in Deutschland zeigt eine hohe Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Infektionen, Krankheitslast und Sterbefälle. Analyse der Impfeffekte im Zeitraum Januar bis Juli 2021. Epidemiologisches Bulletin. 2021(35):3--10.
96. Wardle C. Misunderstanding Misinformation. Issues in Science and Technology. 2023;39 (Spring 2023)(3):38–40.
97. Weiss A, Donnachie E, Beyerlein A, Ziegler A-G, Bonifacio E. Type 1 Diabetes Incidence and Risk in Children With a Diagnosis of COVID-19. JAMA. 2023;329(23):2089-91.
98. WHO / World Health Organization. Pandemic Influenza Risk Management (PIRM). A WHO guide to inform & harmonize national & international pandemic preparedness and response. Geneva: World Health Organization (WHO); 2017.
99. WHO / World Health Organization. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. October 4, 2023 https://tinyurl.com/yfxjnxbw
100. WHO / World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue. Geneva, 2023, March 17 https://tinyurl.com/s68y5bvn
101. Wiedermann M, Rose AH, Maier BF, Kolb JJ, Hinrichs D, Brockmann D. Evidence for positive long- and short-term effects of vaccinations against COVID-19 in wearable sensor metrics. PNAS Nexus. 2023;2(7):pgad223.
102. Wieler LH, Antao E-M, Hanefeld J. Reflections from the COVID-19 pandemic in Germany: lessons for global health. BMJ Glob Health. 2023;8(9).
103. Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestags. Regelungen zu genbasierten Impfstoffen. Begriffliche Einordnung und arzneimittelrechtliche Zulassung. 2021. https://tinyurl.com/4w4ket56
104. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023. JAMA. 2023;329(19):1697-9.
105. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021;118(21):e2105968118.

Inhalt

1	Einleitung	14
2	Covid-19-Pandemie – Rückblick und Ausblick.....	15
3	Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie.....	19
3.1	Situation Oktober 2023	19
3.1.1	Aktuelles Infektionsgeschehen	19
3.2	Verlauf in Deutschland	21
3.3	Verlauf weltweit	23
4	Wissenschaftlichkeit in Medizin und Public Health.....	26
4.1	Evidenzbasierte Medizin und evidenzbasierte Public Health	26
4.2	Forschungsfragen	30
4.3	Studienformen.....	34
4.4	Sicherheit wissenschaftlicher Aussagen	37
4.5	Verschörungsglaube und Querdenken	38
4.5.1	Was sind Verschörungserzählungen?	39
4.5.2	Verschörungserzählungen zur SARS-CoV-2-Pandemie	41
4.5.3	Zu Fehlschlüssen gelangen: Denialism	48
4.5.4	Die Psychologie hinter dem Glauben an Verschörungen	49
4.6	Berichterstattung in den Nachrichtenmedien.....	54
5	Virus und Krankheit.....	60
5.1	Viren basics.....	60
5.2	Grundbegriffe der Infektionslehre und der Infektionsepidemiologie	61
5.3	Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten	63
5.3.1	Biologie der Coronaviren	63
5.3.2	Ursprung des SARS-CoV-2	65
5.3.3	Selektionsdruck und Escape-Varianten.....	70
5.3.4	Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung.....	71
5.4	Phasen der Infektion, Immunantwort und Immunität	74
5.5	Labordiagnostik der SARS-CoV-2-Infektion	80
5.5.1	Teststrategie ungezielt vs. gezielt.....	81
5.5.2	Testverfahren	83
5.5.3	Nationale Teststrategie und Corona-Testverordnung	89

6	Coronavirus-Krankheit-2019	91
6.1	Infektion und Infektiosität	91
6.2	Pathogenese	92
6.3	COVID-19 bei Erwachsenen	93
6.4	COVID-19 unter Omikron	97
6.5	COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen	100
6.5.2	Multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern	104
6.5.3	Exkurs: Inzidenz saisonaler Atemwegserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen	106
6.5.4	Erhöhte Inzidenz von Typ-1-Diabetes in der Pandemie	109
6.6	COVID-19 in der Schwangerschaft	110
6.7	Sozial ungleiche Auswirkungen auf den Gesundheitszustand	114
7	COVID-19-Therapie	121
7.1	Arzneimitteltherapie	121
7.1.1	Antivirale Therapieansätze	124
7.1.2	Immunmodulatorische Therapieansätze	127
7.1.3	Antikoagulation (Blutverdünnung)	128
7.1.4	Nicht empfohlene Medikamente	128
8	Long COVID	133
8.1.1	Definitionen von Long COVID	134
8.1.2	Risikofaktoren, Häufigkeit und Ausprägung von Long COVID bei Erwachsenen	138
8.1.3	Prävention von Long COVID	144
8.1.4	Post-Infektions-Syndrome	144
8.1.5	Pathophysiologische Mechanismen von Long COVID	145
8.1.6	COVID-19-Impfung und Long COVID	147
8.1.7	Long COVID bei Kindern	148
8.1.8	Diagnostik und Therapie	149
8.1.9	Vorläufiges Fazit zu Long COVID	151
9	COVID-19-Impfung	152
9.1	Grundbegriffe	152
9.2	Impftechnologien	154
9.3	Impfeffektivität	157
9.3.2	Nachlassen der Impfeffektivität	159
9.3.3	Natürliche Infektion, Impfung und Hybridimmunität	165
9.3.4	Infektion nach Impfung (Impfdurchbruch)	169

9.3.5	Auffrischimpfungen	171
9.3.6	Immundefizienz	176
9.4	Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen	176
9.4.1	Zulassungsbehörden	178
9.4.2	Zulassung von COVID-19-Impfstoffen.....	179
9.4.3	Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen nach der Markteinführung	182
9.4.4	Impfnebenwirkungen und Impfschäden	185
9.4.5	Förderung der Impfstoffentwicklung	188
9.5	mRNA-Impfstoffe	189
9.5.2	Zulassungsstudien und Post-Zulassungsstudien Erwachsene	190
9.5.3	Impfempfehlungen der STIKO	193
9.5.4	Zulassungsstudien und Post-Zulassungsstudien Kinder.....	195
9.5.5	Impfempfehlungen für Jugendliche und Kinder	197
9.5.6	Adaptierte mRNA-Impfstoffe	199
9.5.7	Impfreaktionen und Impfkomplicationen von mRNA- Impfstoffen	199
9.6	Vektorimpfstoffe	204
9.6.1	AstraZeneca / Oxford University	204
9.6.2	Janssen / Johnson & Johnson	206
9.6.3	Impfreaktionen und Impfkomplicationen von Vektorimpfstoffen.....	207
9.7	Proteinbasierte Impfstoffe	210
9.7.1	Nuvaxovid	210
9.7.2	VidPrevtyn Beta	211
9.7.3	Bimervax	211
9.8	Inaktivierter Ganzvirusimpfstoff von Valneva	211
9.9	Ausgewählte COVID-19-Impfstoffe ohne Zulassung in der EU	212
9.9.1	Sputnik V	212
9.9.2	Chinesische Ganzvirus-Impfstoffe	213
9.9.3	CureVac	214
9.9.4	DNA-Impfstoffe: Zydus Cadila und INOVIO	215
9.10	COVID-19-Impfung von Schwangeren, Kindern, Älteren und Immungeschwächten	215
9.10.1	Schwangere und Stillende	215

9.11	Impfkampagne, Impfquoten und Bevölkerungsimmunität in Deutschland	220
9.12	Impfung bei Geflüchteten aus Krisen- und Kriegsgebieten	226
9.13	Interessenkonflikte bei der Entwicklung und Vermarktung von Impfstoffen	227
9.14	Impfbereitschaft und Impfpflicht	228
9.15	Kritik an Impfstoffstudien	235
9.16	Ungleiche Verteilung der Impfstoffdosen weltweit	237
10	Nicht-pharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz	243
10.1	Wie die Effekte untersuchen?	243
10.2	Ergebnisse	244
10.3	Aerosolübertragung und Infektionsgeschehen	245
10.4	Testen, Nachverfolgen und Isolieren	247
10.5	Mund-Nase-Schutz	250
10.5.1	Maskenarten	251
10.5.2	Evidenz zum Mund-Nase-Schutz	252
10.5.3	Physiologische und unerwünschte Wirkungen von Mund-Nase-Schutz	260
10.6	Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen	262
10.6.1	Ausgangssperre	265
10.6.2	Schutzmaßnahmen in Schulen	265
10.6.3	Mix von nicht-pharmakologische Interventionen	267
10.7	Befolgung von Schutzmaßnahmen	269
10.8	Apps	272
10.8.1	Corona-Warn-App	272
10.8.2	Luca App	272
10.8.3	SafeVac 2.0	273
10.8.4	CovPass	273
11	Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen	274
11.1	Erwachsene	275
11.2	Kinder, Jugendliche und Familien	283
11.2.1	Gesundheitliche Belastungen	285
11.2.2	Schulische Bildung	294

11.3	Exkurs: Waren die Lockdown-Maßnahmen für Kitas notwendig?	300
11.4	Sozial ungleiche Auswirkungen auf die soziale Situation	303
11.5	Wirtschaftliche Folgen	304
11.6	Kriminalität	311
11.7	Autonomie von Frauen	313
11.8	Menschenrechtslage	314
12	Auswirkungen der Pandemie auf die medizinische Versorgung	315
12.1.1	Ambulante medizinische Versorgung	316
12.1.2	Stationäre Versorgung	316
12.1.3	Rehabilitation	323
13	Pandemie-Surveillance	324
13.1	Aufgaben des Robert Koch-Instituts	324
13.2	Abwassermonitoring auf SARS-CoV-2	325
13.3	Studien mit Beteiligung des RKI	326
13.4	Information des RKI für die Öffentlichkeit	328
14	Schwere einer Pandemie	332
14.2	Reproduktionszahl	332
14.3	Infektionssterblichkeitsrate und Fallsterblichkeitsrate	334
14.4	Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre	337
14.4.1	Übersterblichkeit in Deutschland während der SARS-CoV-2-Pandemie	338

14.5	COVID-19 in Altenheimen in Deutschland: Ausbrüche, Inzidenz und Mortalität	350
14.6	COVID-19 und saisonale Influenza – Covid-19 nicht schlimmer als eine Grippe?	353
15	Strategien zum Management einer Pandemie.....	355
15.1	Abschwächung und Unterdrückung.....	355
15.2	Pandemiepläne für Deutschland.....	356
15.3	Gesetzliche Grundlagen	360
15.4	Einschränkung von Grundrechten	364
15.5	Zeitweise erfolgreiche Strategien in Asien und Ozeanien	367
16	Literatur.....	370
	Versionsgeschichte	415
	Danksagung	416

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 Covid-19-Pandemie – Rückblick und Ausblick

Rückblick

Das SARS-CoV-2 war Anfang 2020 neuartig, viele seiner Eigenschaften waren anfangs unbekannt. Die schnelle Ausbreitung führte zu einem hohen Handlungsdruck auf die politischen Entscheider:innen in Bund und Ländern. Bei Fehlen von Impfungen und Medikamenten mussten anfangs nicht-pharmakologische Intervention (NPIs) im Vordergrund stehen. Nicht alle erforderliche Evidenz war vorhanden, daher mussten die Verantwortlichen in der Politik Entscheidungen unter Unsicherheit treffen. Sie entschieden sich für eine Strategie der Verlangsamung der Ausbreitung des Virus mit dem Ziel, Morbidität und Mortalität möglichst niedrig zu halten und die medizinischen Versorgungsstrukturen vor Überlastung zu schützen. An diesem Punkt gab es naturgemäß divergierende Meinungen, manche forderten eine Strategie des Herdenschutzes durch schnelle Durchseuchung der Bevölkerung unter Inkaufnahme der damit einhergehenden Morbidität und Mortalität der Risikogruppen in der Bevölkerung (Verweis Great Barrington). Kritisiert wurde auch die unzureichende demokratische Legitimation der grundrechtseinschränkenden Lockdownmaßnahmen.

Deutschland erwies sich als unzureichend auf eine Pandemie vorbereitet. Pandemiepläne waren zwar erarbeitet. Da diese nicht umgesetzt wurden, mangelte es insbesondere an klaren Entscheidungsstrukturen, an Kommunikationswegen und -strukturen zwischen Bund, Ländern und Kommunen und an dringend erforderlichen Schutzmaterialien.

Die Pandemie traf auf einen über Jahrzehnte vernachlässigten Öffentlichen Gesundheitsdienst, der seine Schlüsselfunktion im Pandemiemanagement auf kommunaler Ebene nur unvollständig und unter Hintanstellen seiner Regelaufgaben wahrnehmen konnte.

Intransparent war die Einbeziehung wissenschaftlicher Expertise. Es war unklar, nach welchen Kriterien Expert:innen ausgewählt und gehört wurden. Rätselhaft ist bis heute, wieso die Bundesregierung darauf verzichtete, die Evidenzgrundlage für ihre Entscheidungen durch Beauftragung von Institutionen wie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und Cochrane Deutschland zu verbreitern.

Der Sachverständigenrat Gesundheit hat dem deutschen Gesundheitssystem eine nicht nur im Krisenfall unzureichende Koordination und schlechtere Ergebnisse attestiert, als angesichts des hohen Mitteleinsatzes zu erwarten wäre (SVR Gesundheit 2023, Ziffer 2).

Die Pandemie hat jedoch Lernprozesse angestoßen und z. B. die Aufmerksamkeit für die psychosozialen Schäden geschärft, die durch kontaktreduzierende Maßnahmen insbesondere bei Kindern und Jugendlichen hervorgerufen werden. Die Gesundheitsministerkonferenz der Länder hat im Juni 2021 explizit auf die negativen Folgen der Schließung von Kindertagesstätten und Schulen für die Bildungsbiographien und die soziale Teilhabe der Kinder und Jugendlichen hingewiesen und eine Reihe von Maßnahmen zur Kompensation vorgeschlagen (GMK 16.6.2021).

Von Anfang an gab es Stimmen, die sich kritisch mit dem Pandemiemanagement von Bund und Ländern auseinandersetzten, einige davon sind in dem Blog-Beitrag „Corona-Kontroversen, der seriöse Sektor“ bereits Anfang April 2020 aufgeführt (Gesundheits-Check 6.4.2020 <https://tinyurl.com/2p8k6t63>). Beispielhaft seien die Stellungnahmen des EBM-Netzwerks (Website „COVID-19: Wo ist die Evidenz?“ <https://tinyurl.com/3m4uy4nf>) und der Autorengruppe um Schrappe (Website <https://www.schrappe.com/ms2/akt24.htm>) genannt. Kritikpunkte waren u. a. unzulängliche Evidenz für Maßnahmen, unzureichende Datengrundlage für das Pandemiemanagement, unzureichende Forschungsstrukturen, unzureichende demokratische Legitimation der Maßnahmen und einseitige wissenschaftlichen Politikberatung. Insbesondere wurden Sinnhaftigkeit und Verhältnismäßigkeit von NPIs angesichts der systembezogenen Folgen für Wirtschaft, Kultur, Bildung und Familie infrage gestellt.

Ausblick

Die von verschiedenen Seiten geforderte Aufarbeitung der Pandemie (z. B. <https://pandemieaufarbeitung.net>) sollte darauf zielen, künftige Krisen auf Grundlage der Erfahrungen in der SARS-CoV-2-Pandemie besser zu bewältigen.

Umfangreiche Arbeiten dazu hat der Sachverständigenrat im Gesundheitswesen mit seinem Gutachten 2023 unter der Überschrift „Resilienz im Gesundheitswesen. Wege zur Bewältigung künftiger Krisen“ vorgelegt (SVR Gesundheit 2023, siehe Kasten). Bereits Mitte 2022 hat der vom Bundesministerium für Gesundheit beauftragte Sachverständigenausschuss zur „Evaluation der Rechtsgrundlagen und Maßnahmen der Pandemiepolitik“ (Website BMG <https://tinyurl.com/2p8e2eww>) einen Bericht mit gleichlautendem Titel veröffentlicht (Sachverständigenausschuss § 5 Absatz 9 IfSG, 30.6.2022).



Resilienz im Gesundheitswesen

In seinem Gutachten 2023 befasst sich der Sachverständigenrat Gesundheit mit Wegen zur Bewältigung künftiger Krisen. Ausgangspunkt sind neben der SARS-CoV-2-Pandemie der Krieg in Europa, Hochwasser, Waldbrände und Hitzewellen als Folgen des Klimawandels, unterbrochene Lieferketten, Energieknappheit. Der Rat propagiert einen All-Gefahren-Ansatz („all hazards“) und die Einbeziehung anderer gesundheitlich relevanter Lebens- und damit Politikbereiche, wie Umwelt, Arbeit, Wohnungs- und Städtebau, Verkehr, Wirtschaft und Bildung („Health in All Policies“). Er entwickelt Empfehlungen für den Öffentlichen Gesundheitsdienst, die Akutversorgung und die Langzeitpflege, entwickelt konkrete Strategien zur Stärkung der Lieferketten, der zielgruppengerechten Kommunikation und der wissenschaftlichen Politikberatung sowie zur Verbesserung des akuten Krisenmanagements.

Der ehemalige Präsident des RKI fasst mit zwei Mitautorinnen die Lehren aus der Pandemie folgendermaßen zusammen (Wieler et al. 2023):

- Vertrauen ist für die Bewältigung globaler Gesundheitskrisen von entscheidender Bedeutung; das Fachwissen und die Nachhaltigkeit der nationalen Gesundheitseinrichtungen sind die Grundlage für die Vertrauensbildung.

- Die öffentliche Gesundheit erfordert, dass die Bürger die richtigen individuellen Entscheidungen treffen, die einen positiven Dominoeffekt auf die gesamte Bevölkerung haben. Daher spielt die Kommunikation eine wesentliche Rolle.
- Die öffentlichen Gesundheitssysteme müssen gestärkt werden, und stärkere öffentliche Gesundheitssysteme müssen schwächeren in einem Akt globaler Solidarität beistehen.
- Die Digitalisierung des Gesundheitswesens und der Public Health-Strukturen wird eine grundlegende Rolle bei der Stärkung der öffentlichen Gesundheitssysteme und damit bei der Bewältigung künftiger Krisen spielen.

Erste Strukturreformen im Public Health-Bereich als Konsequenz aus der Pandemie sind bereits in Umsetzung. Beispielsweise wird der ÖGD personell und strukturell gestärkt. Dafür haben Bund und Länder einen (bereits vor der Pandemie angedachten) „Pakt für den ÖGD“ mit 4 Mrd. Euro bis 2026 ausgestattet. Über den Pakt sind bereits mehrere tausend Stellen neu in den ÖGD gekommen (bis 31.12.2021 ca. 2.600). 800 Mio. Euro sind für die Digitalisierung im ÖGD vorgesehen.

Im Koalitionsvertrag der Ampelregierung 2021 wurde der Aufbau eines Bundesinstituts für öffentliche Gesundheit verankert (SPD et al. 2021, S. 83). Hintergrund ist die mangelhafte Planung, Koordination und Kommunikation von Maßnahmen in der Pandemie. Im Oktober 2023 hat das BMG dazu Eckpunkte vorgelegt (BMG Pressemitteilung 4.10.2023 <https://tinyurl.com/2xeuvjtb>). Die Eckpunkte sind z.T. auf Kritik in der Wissenschaft gestoßen (Pressemitteilung DGSMP und DGHP 10.10.2023 <https://tinyurl.com/yktdv49>), weil sie zum einen keinen umfassenden Public Health-Ansatz erkennen lassen, zum anderen unklar ist, welche Folgen die geplante Verlagerung der Zuständigkeit für nichtübertragbare Krankheiten vom RKI an das neue Institut hat. Die Trennung von übertragbaren und nichtübertragbaren Krankheiten in der Epidemiologie und Prävention ist gesundheitswissenschaftlich nicht sinnvoll – das war auch eine der wesentlichen lessons learned aus den Pandemie. Ob diese Kritikpunkte ausgeräumt werden können, bleibt abzuwarten.

Primäre Prävention von Pandemien

Auslöser von Pandemien sind meist Erreger, die von Wildtieren auf Menschen übergegangen sind, was als zoonotisches Spillover bezeichnet wird (Abbildung 2–1).

Kontakte zwischen Wildtieren und Menschen werden durch Eingriffe des Menschen in die natürliche Umwelt der Wildtiere gefördert, in erster Linie durch Abholzung von tropischen Wäldern und dem Handel mit Wildtieren. Straßenbau, Bergbau und Holzfällerlager, die Ausbreitung von Städten und Siedlungen, Migration und Krieg sowie Viehzucht und Monokulturen leisten dem zoonotischen Spillover Vorschub. Primäre Prävention von Pandemien bedeutet daher, diesen Voraussetzungen von Spillover entgegenzuwirken (Dobson et al. 2020, Jones et al. 2013).

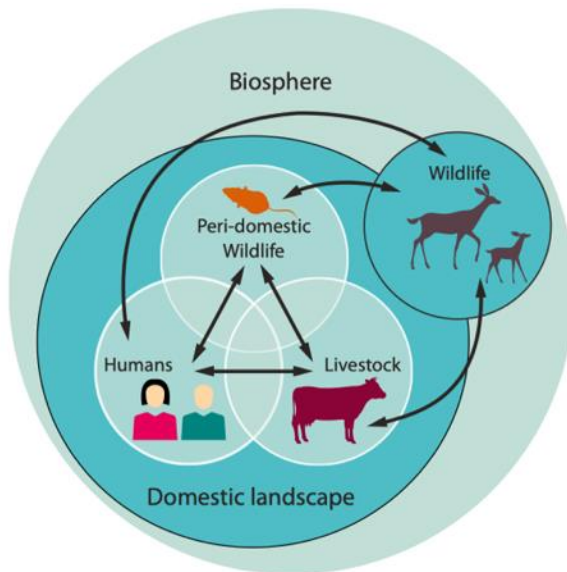


Abbildung 2–1: Erregereintrag an der Schnittstelle zwischen Wildtieren, Nutztieren und Menschen. Die Pfeile zeigen den direkten, indirekten oder durch Vektoren übertragenen Erregereintrag an.
Quelle: UNEP 2020, S. 15

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>
- United Nations Environment Programme (UNEP). Preventing the next pandemic - Zoonotic diseases and how to break the chain of transmission. Scientific Assessment with Key Messages for Policy-Makers A Special Volume of UNEP's Frontiers Report Series 2020. <https://tinyurl.com/49fnh2h2>

3 Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie

3.1 Situation Oktober 2023

3.1.1 Aktuelles Infektionsgeschehen

Das Infektionsgeschehen hat sich seit Beginn der Pandemie grundlegend verändert. Aufgrund von Infektionen und Impfungen besteht in der Bevölkerung eine breite Immunität gegenüber dem SARS-CoV-2, auch stehen neue angepasste Impfstoffe zur Verfügung. Krankheitsschwere und Krankheitslast haben deutlich abgenommen. Die Belastung des Gesundheitssystems durch COVID-19-Erkrankte ist niedrig. Mit dem Ende der Pandemie und dem Auslaufen aller Schutzmaßnahmen zum 7.4.2023 steht das SARS-CoV-2 als mittlerweile endemischer Erreger von akuten Atemwegserkrankungen weiter unter Beobachtung, wie auch z. B. das Influenzavirus, das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) und das Rhinovirus. Weiterhin sind zahlreiche Mutationen des SARS-CoV-2 zu beobachten, die alle von der mittlerweile verdrängten Omikronvariante B.1.1.529 und von den ebenfalls verdrängten übergeordneten Linien BA.1 bis BA.5 ausgehen.

Ende September 2023 beobachtet die WHO 3 **Varianten von Interesse** (VOI: XBB.1.5, XBB.1.16, EG.5). 7 Varianten und ihre Unterlinien sind als **Varianten unter Beobachtung** (VUM) kategorisiert (BA.2.75, BA.2.86, CH.1.1, XBB, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2, XBB.2.3). Als besorgniserregend (**VOC**) gilt z. Z. keine Variante (WHO COVID-19 Epidemiological Update 29.9.2023 <https://tinyurl.com/4tuan4rr>). Am 17.8.2023 bezeichnete die WHO eine neue Variante mit BA.2.86. Diese Variante wurde in Deutschland erstmals in der 34. Kalenderwoche nachgewiesen (ARE-Wochenbericht des RKI 4.9. bis 10.9. <https://tinyurl.com/yfpa4676>). Neuere Varianten zeigen zwar eine erhöhte Immunflucht, Hinweise auf eine Zunahme schwerer Verläufe und Todesfälle liegen jedoch bisher nicht vor.

Deutschland

Über die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen (akute respiratorische Erkrankungen, ARE) einschließlich COVID-19 informiert die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) des RKI in einem wöchentlichen Bericht (Website AGI <https://influenza.rki.de/Wochenberichte.aspx>). Datengrundlage sind u. a. das ARE-Praxis-Sentinel (<https://tinyurl.com/mr22rcx6>), eine Auswertung von Arztkonsultationen, und das GrippeWeb, eine Panel-Befragung der Bevölkerung (<https://grippeweb.bund.de>). Mitte Oktober 2023 zeigt sich ein jahreszeitlich bedingter Anstieg der ARE-Aktivität (Abbildung 3–1).

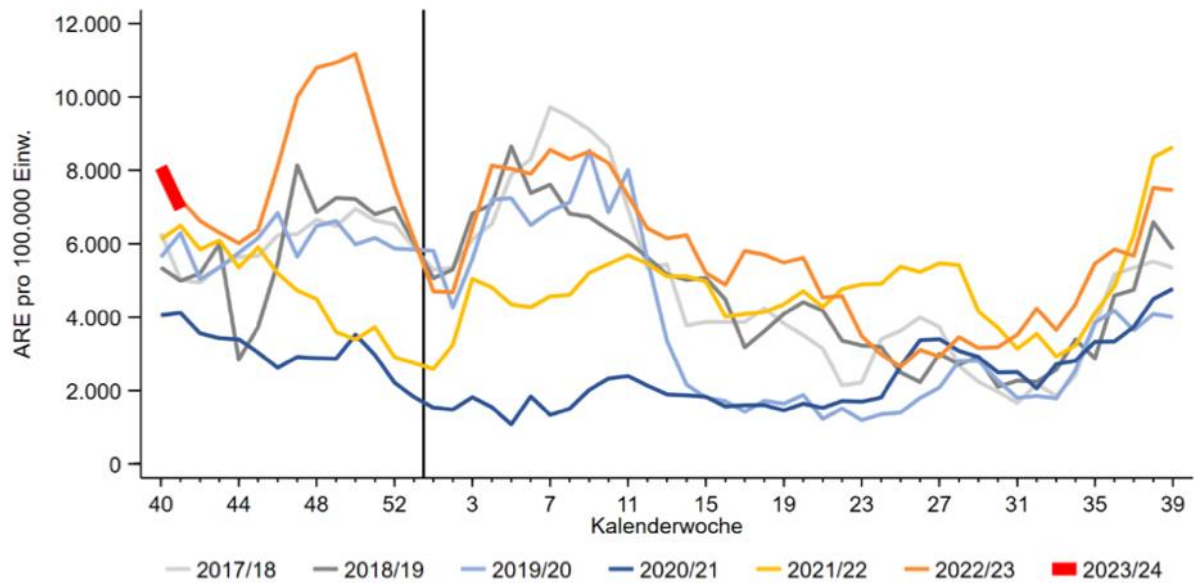


Abbildung 3–1: Vergleich der für die Bevölkerung in Deutschland geschätzten ARE-Raten (in Prozent) in den Saisons 2017/18 bis 2022/23 (bis 41. KW 2023, 9.10. bis 15.10.2023)). Der senkrechte Strich markiert den Jahreswechsel. Quelle: RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza. ARE-Wochenbericht 41. KW 2023, S. 2 <https://tinyurl.com/fcrxx4j3>

Seit der 27. Kalenderwoche 2023 nimmt die SARS-CoV-2-Aktivität zu, wobei die Variante EG.5 knapp 55 % ausmachte. Die häufigsten Erreger von ARE waren in der 41 KW jedoch Rhinoviren.

Abbildung 3–2 zeigt wesentliche Indikatoren den Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie in Deutschland.

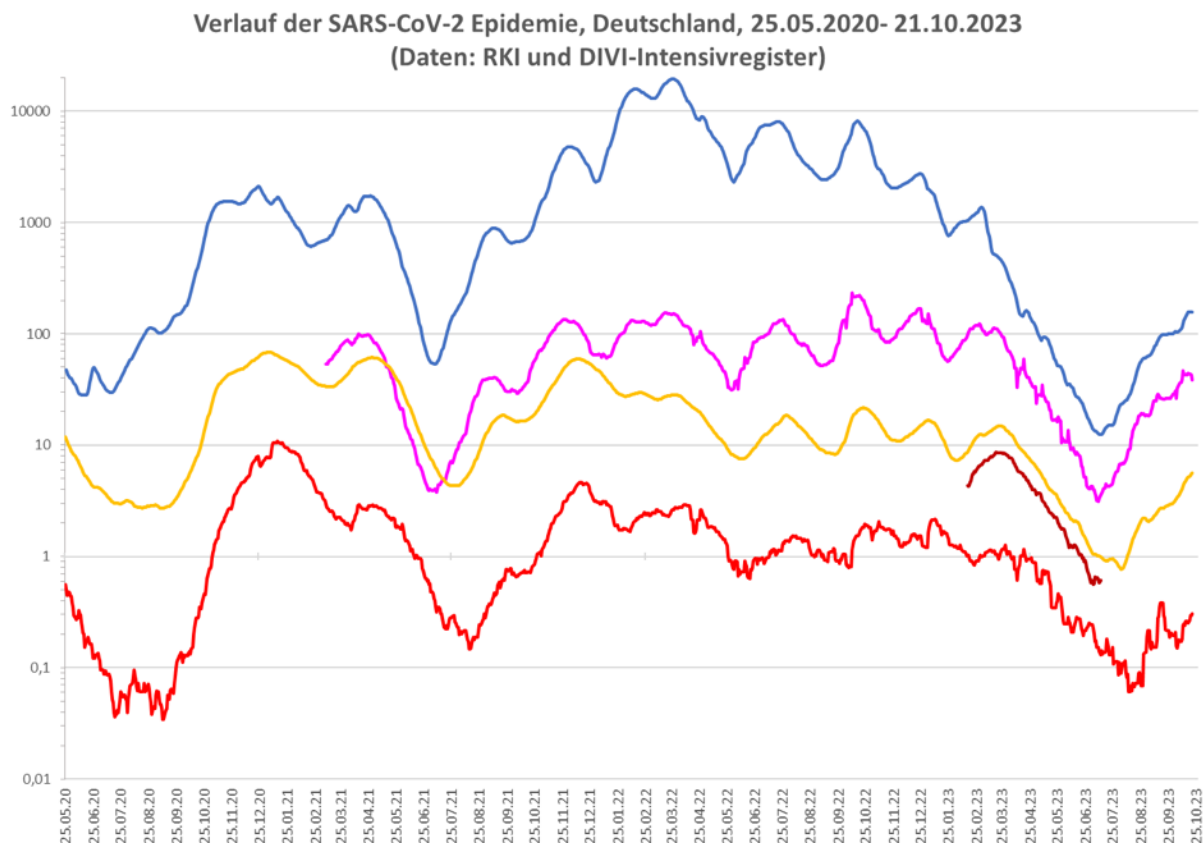


Abbildung 3–2: Covid-19 Deutschland 24.5.2020 bis 21.10.2023

7-Tage-Inzidenz (**blau**), COVID-19 Hospitalisierungen (**magenta**), 7-Tage-Mittelwert der intensivmedizinischen (DIVI-)Fälle (**gelb**), davon Fälle mit COVID-19 Manifestation (**braun**) und 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.

Quelle: Täglicher Lagebericht des RKI <https://tinyurl.com/v3worm38>, ab 1.4.2023 GitHub <https://tinyurl.com/yc59p49u>. Darstellung und Copyright: Prof. Dr. med. Bernt-Peter Robra, M.P.H.

3.2 Verlauf in Deutschland

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 COVID-19-Todesfällen.

Die wöchentliche Anzahl der nach Infektionsschutzgesetz an das RKI gemeldeten COVID-19-Fälle zeigt Abbildung 3–3. Bei den gemeldeten Fällen besteht ab etwa der zweiten Jahreshälfte 2022 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 GripeWeb 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).

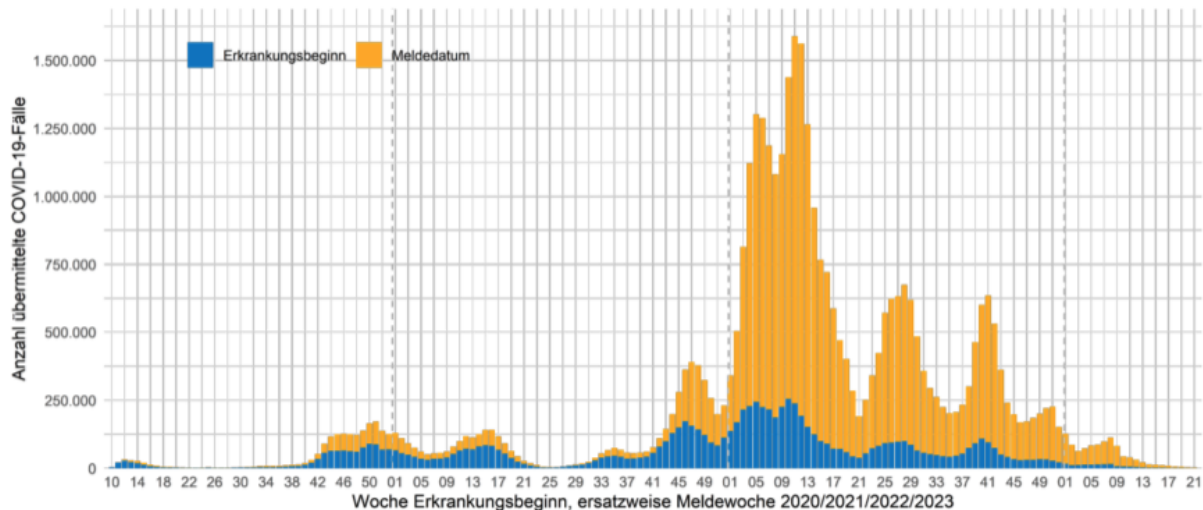


Abbildung 3–3: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle seit Kalenderwoche 10/2020 (2.3.2020). Datenstand: 31.5.2023. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 1.6.2023, S. 4

Die COVID-19-Todesfälle ab September 2020 bis nach Ende Mai 2023 zeigt Abbildung 3–4. 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.

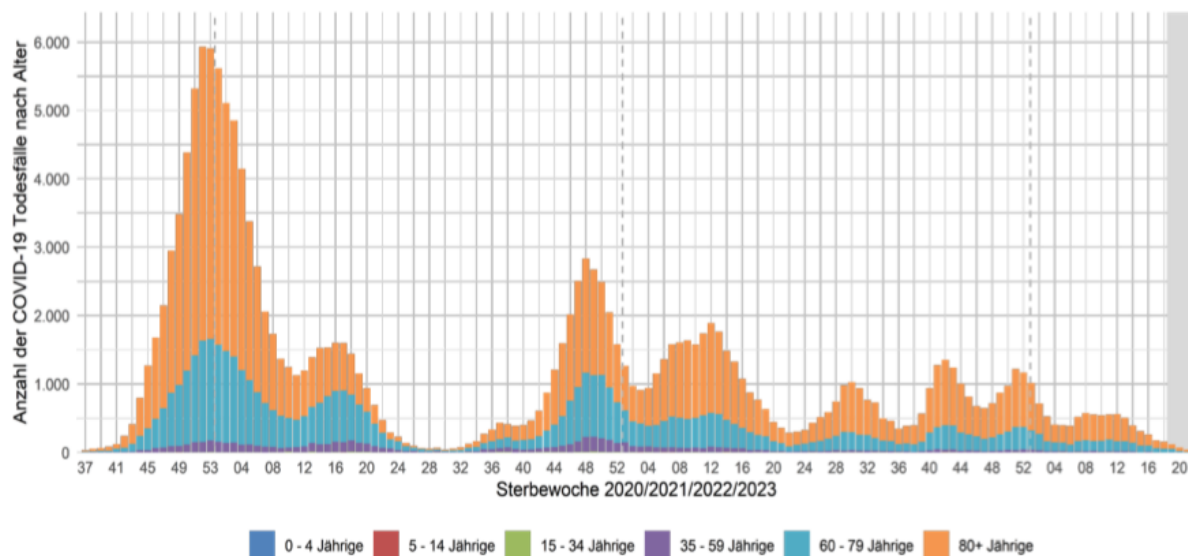


Abbildung 3–4: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Sterbewoche. KW 37/2020 – KW 20/2023: Datenstand 31.5.2023. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 1.6.2023, S. 11

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 3–1).

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 3–1: Phaseneinteilung zur Beschreibung der SARS-CoV-2- Pandemie in Deutschland bis September 2022. VOC: variants of concern; KW Kalenderwoche. Quelle: Tolksdorf et al. 22.9.2022

3.3 Verlauf weltweit

Unterschiede der COVID-19-Inzidenz in den WHO-Regionen seit Beginn der Pandemie zeigt Abbildung 3–5. Erfasst sind COVID-19-Fälle aus 96 Ländern sowie COVID-19-Todesfälle aus 37 Ländern. Die Daten sind u.a. wegen Unterschieden in der Fallfassung, der Teststrategien, der Berichtspraktiken und zeitlicher Verzögerungen von Meldungen mit Vorsicht zu interpretieren. Wegen rückläufiger Testungen sind die Daten seit Frühjahr 2023 vermutlich in höherem Maße lückenhaft als zuvor.

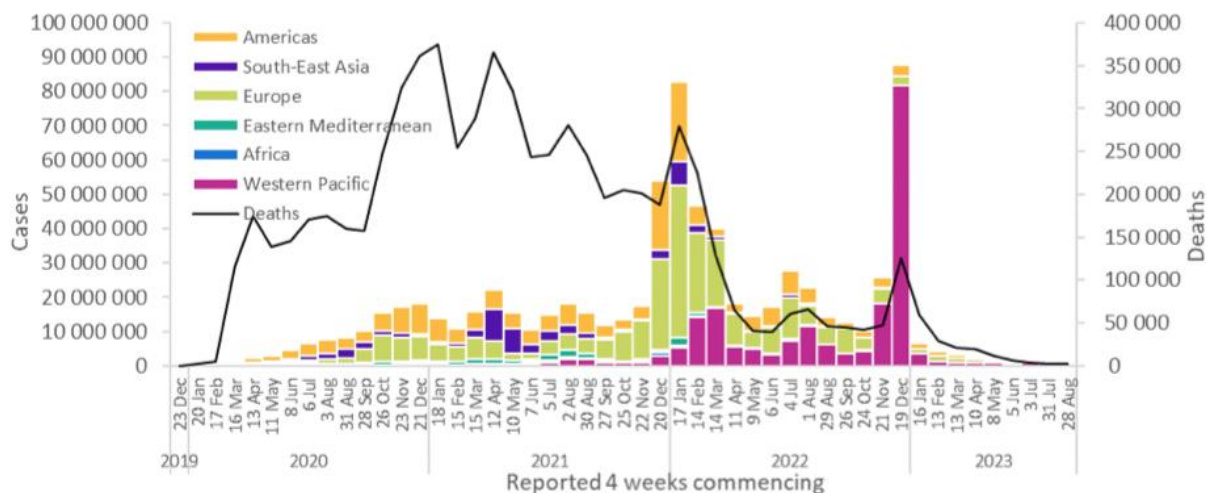


Abbildung 3–5: Der WHO gemeldete COVID-19-Fälle und Tote in 28-Tage-Intervallen.

Datenstand 24.9.2023. Quelle: WHO COVID-19 Epidemiological Update (monatlich) 29.9.2023, S. 2 <https://tinyurl.com/4h5utfuj>

Weltweit wurden der WHO bis zum 27.9.2023 770.875.433 SARS-CoV-2-Infektionen und 6.959.316 COVID-19-Todesfälle gemeldet (WHO COVID-19 Dashboard 2.10.2023 <https://covid19.who.int>).

Wie die im Folgenden dargestellten Studien zeigen, dürfte diese Zahlen 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 3–6.

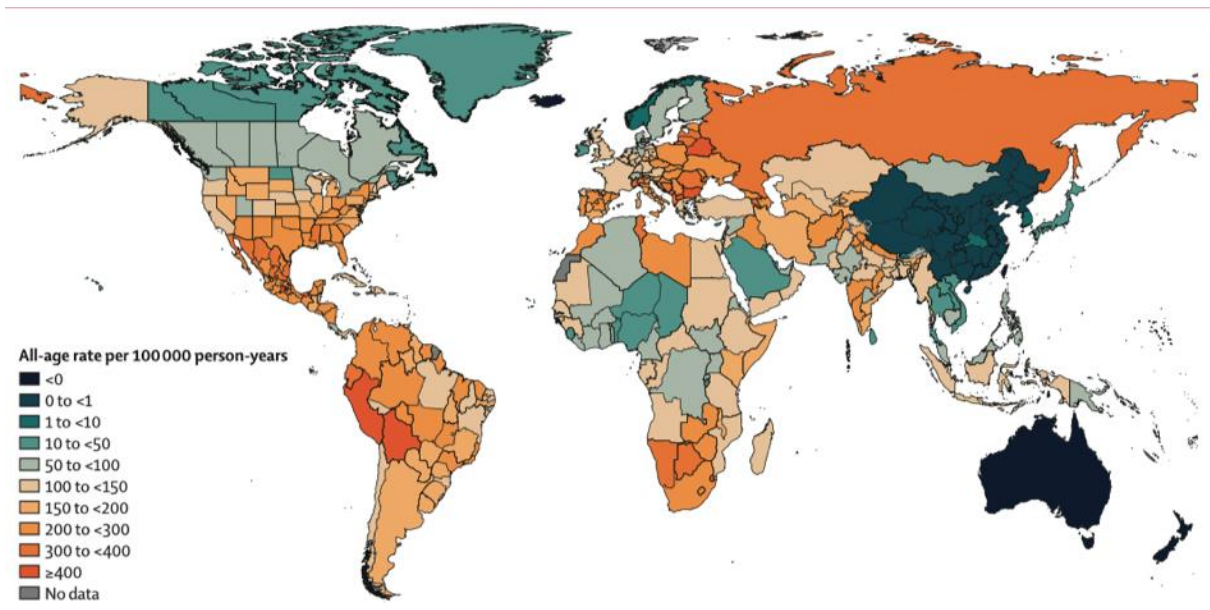


Abbildung 3–6: Weltweite Verteilung der geschätzten Übersterblichkeitsrate aufgrund der COVID- 19-Pandemie für den Zeitraum 2020-21 Quelle: Wang et al. 10.3.2022

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. 2022).

4 Wissenschaftlichkeit in Medizin und Public Health

Wissenschaft ist laut Bundesverfassungsgericht, „*was nach Inhalt und Form als ernsthafter und planmäßiger Versuch zur Ermittlung von Wahrheit anzusehen ist*“ (zitiert nach Gärditz 2021).

Wissenschaftler:innen streben nach einer systematischen Organisation des Wissens über die Welt, gegründet auf erklärende Prinzipien, deren überprüfbare Konsequenzen von unabhängigen Beobachtern getestet werden, ohne dass sie den Anspruch auf endgültige Wahrheiten erheben (IOM 1992). Wissenschaftliche Medizin wird seit Anfang der 1990er-Jahre als evidenzbasierte Medizin bezeichnet.

4.1 Evidenzbasierte Medizin und evidenzbasierte Public Health

EBM befasst sich mit Behandlungsentscheidungen für individuelle Patienten auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz aus Studien, die der Behandler mit seiner Expertise und Erfahrung auf den konkreten Patienten mit dessen individuellen Präferenzen anwendet (Abbildung 4–1 links).

Evidenzbasierte Public Health (EBPH) nutzt die Prinzipien der EBM für Interventionsentscheidungen für Bevölkerungen oder Bevölkerungsgruppen an. Expert:innen und ggf. Betroffene nutzen die bestverfügbare Evidenz aus Studien und wenden sie mit ihrer Expertise und Erfahrung auf ein konkretes Public Health-Problem an; dabei berücksichtigen sie die für die Betroffenen relevanten Kriterien (Abbildung 4–1 rechts).



Abbildung 4–1: Evidenzbasierte Medizin (EbM) und Evidenzbasierte Public Health (EbPH) im Vergleich. Quelle: von Philipsborn und Rehfuess 2021, S. 305

Evidenz

Die Evidenzpyramide (Abbildung 4–2) bezieht sich auf Studienformen, die sich mit dem kausalen Zusammenhang von Intervention und Outcome befassen und ordnet sie nach dem Grad ihrer Ergebnissicherheit bzw. dem Vertrauen, dass ein Studienergebnis nahe am wahren Ergebnis liegt.

Als höchster Evidenzgrad zur Wirksamkeit medizinischer Interventionen, wie z. B. Medikamenten, gelten randomisierte kontrollierte Studien (RCT, S. 34) und systematische Übersichtsarbeiten von RCTs (S. 36) (Abbildung 4–2).

Die Medikamentengabe ist eine einfache Intervention in einer stabilen Situation – hinsichtlich der Merkmale für die Wirksamkeit des Medikamentes verändert sich der Patient nicht schnell und fortlaufend – mit einem sich zumeist meist langsam weiterentwickelnden Forschungsstand.



Abbildung 4–2: Evidenzpyramide zur Untersuchung des kausalen Zusammenhangs zwischen Intervention und Outcome. Quelle: von Philipsborn und Rehfuess 2021, S. 313

Als höchster Evidenzgrad zur Wirksamkeit von Public Health-Interventionen gelten ebenfalls RCTs und systematische Übersichtsarbeiten von RCTs. Public Health-Interventionen in der SARS-CoV-2-Pandemie bezogen sich häufig auf komplexe, sich schnell verändernde Situationen mit einem sich schnell verändernden Forschungsstand. Die Komplexität bezieht sich darauf, dass Interventionen für Bevölkerungen eine Einwirkung auf eine Vielzahl voneinander abhängiger Elemente innerhalb eines zusammenhängenden Ganzen darstellt. Mutationen des SARS-CoV-2, Einführung von Medikamenten und Impfungen, aber auch Änderungen von Haltungen und Verhalten in der Bevölkerung sind nur einige der Elemente, die in der Pandemie zu schnellen Veränderungen beitrugen. Evidenz aus RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten aus RCTs lag zumeist nicht und war auch nicht schnell generierbar. Insbesondere fehlte sie zu nicht-pharmakologischen Interventionen (NPIs, S. 243 ff.). Dies entthob aber Public Health-Wissenschaftler:innen nicht ihrer Aufgabe, Empfehlungen zu entwickeln und Politiker:innen nicht ihrer Verantwortung, über Schutzmaßnahmen zu entscheiden.

Grundsätzlich lassen sich Interventionen, die auf gesellschaftlicher Ebene ansetzen und die vor allem systemische und langfristige Wirkungen nach sich ziehen, oft nur schwer oder gar nicht mit RCTs untersuchen. Daher sollte der Evidenzbegriff bei Public Health-Fragen nicht auf RCTs begrenzt sondern weiter gefasst werden; in Abhängigkeit der jeweiligen Fragestellung sollte eine Pluralität verschiedener methodischer Ansätze genutzt und der Gesamtkorpus an Evidenz (engl. body of evidence) betrachtet werden (von Philipsborn und Rehfuess 2021, S. 308 ff.). Exemplarisch stellen wir den Gesamtkorpus der Evidenz zum Thema Mund-Nase-Schutz umrissen dar (S. 252 ff.) – nicht etwa vollständig – und zeigen, dass dieser Korpus Studien eine Pluralität von Methoden enthält, von systematischen Übersichtsarbeiten, über RCTs, Cluster-RCTs, natürliche Experimente, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien bis hin zu Laborstudien über die Effekte von MNS auf die Aerosolausbreitung.

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).

Von der Evidenz zur Entscheidung

Behandlungsentscheidungen in der Medizin beziehen sich auf einen einzelnen Patienten. Der Einbezug seiner Werte und Präferenzen erfordert Shared Decision Making, also das von Ärzt:in und Patient:in gemeinsame Abwägen von Nutzen und Schäden im Hinblick auf die vom Patienten erstrebten (Behandlungs-)Ziele (Klemperer 2020, S. 117 ff.).

Entscheidungen über Empfehlungen oder Umsetzung zu Public Health-Interventionen beziehen sich auf Bevölkerungen und erfordern die Berücksichtigung einer Vielzahl von Kriterien. Auch hier ist der zu erwartenden Gesundheitsgewinn mit den möglichen Schäden abzuwägen. Darüber hinaus sollten einem Konzept der WHO zufolge auch die Kriterien Menschenrechte, Akzeptanz, Auswirkungen auf gesundheitliche Chancengleichheit und Nicht-Diskriminierung, soziale und ökologische Folgen, finanzielle und wirtschaftliche Auswirkungen sowie Machbarkeit in die Entscheidung über eine Empfehlung oder ihre Umsetzung eingehen (Rehfuess et al. 2019). Aus diesen Kriterien folgt, dass Public Health-Entscheidungen mehr Expertise erfordern als sie Public Health-Wissenschaftler:innen allein aufbringen können. Beispielhaft sei hier die Zusammensetzung der Leitliniengruppe der S3-Leitlinie „Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen“ (AWMF 2023, S. 265) genannt, an der mit Stimmrecht Vertreter:innen von 11 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und von 15 Interessengruppen teilnehmen, u.a. Schüler:innen, Eltern und Lehrer:innen. Näheres zu diesem Leuchtturmprojekt wird in einem eigenen Abschnitt dargestellt (S. 265 ff.).

Liegen zu einer Frage mehrerer Beobachtungsstudien mit adjustierten Störfaktoren (S. 35) vor, deren Ergebnisse in dieselbe Richtung weisen, erhöht dies die Vertrauenswürdigkeit. Mit der Folie in Abbildung 4–3 präsentiert einer der Begründer der evidenzbasierten Medizin die entsprechend modifizierte Bewertung der Ergebnissicherheit von Studien im GRADE-Konzept.

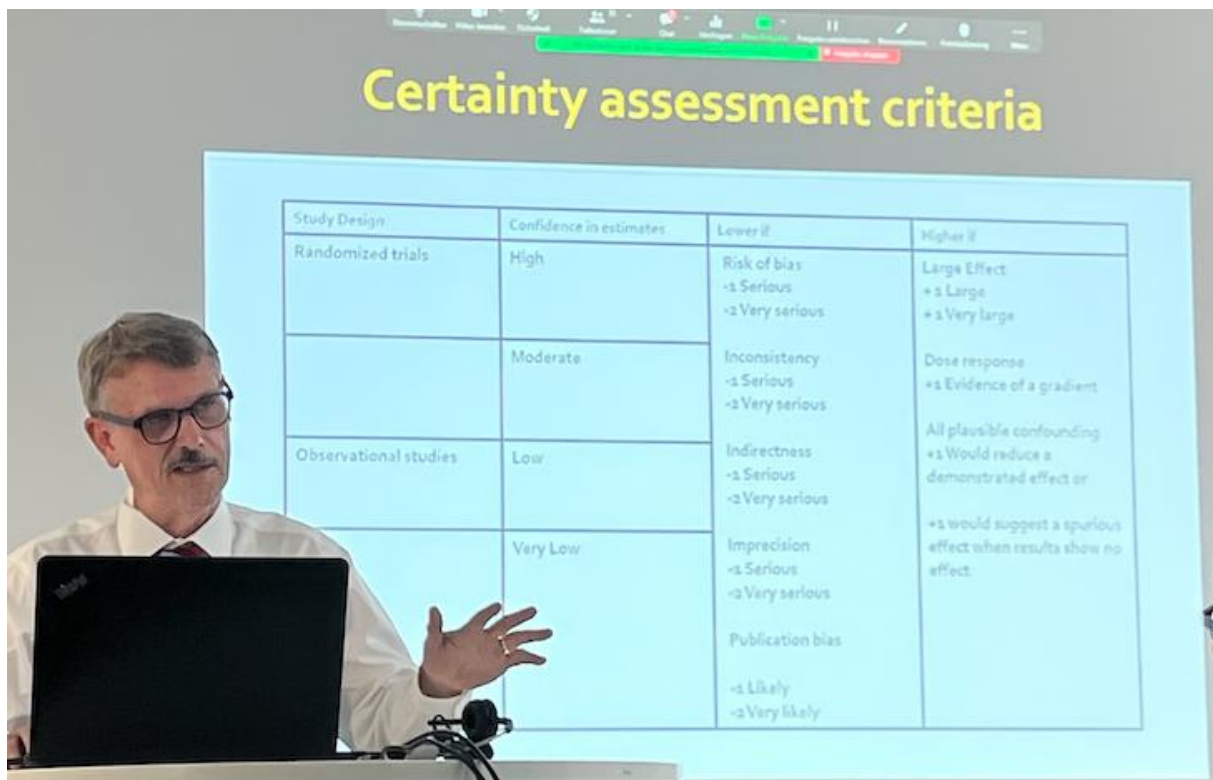


Abbildung 4–3: Kriterien für die Ergebnissicherheit.
Präsentation von Gordon Guyatt, Berlin, 30.5.2023

Abbildung 4–4 stellt das modifizierte GRADE-Konzept der traditionellen Evidenzpyramide gegenüber.

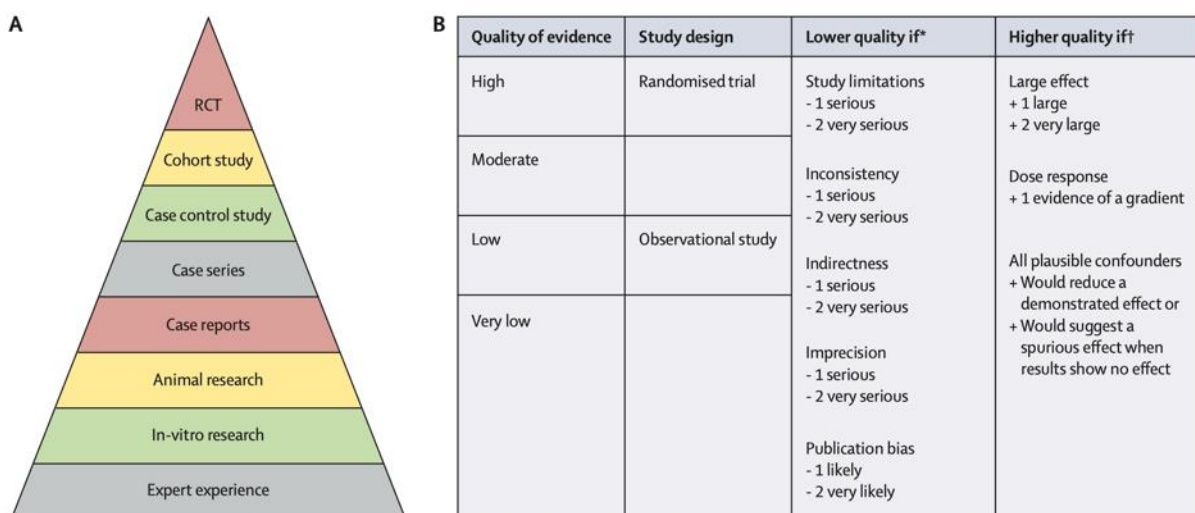


Abbildung 4–4: Vergleich der traditionellen Evidenzpyramide mit der aktuellen GRADE-Klassifikation der Qualität von Evidenz. Quelle Djulbegovic und Guyatt 2017.

Die Aufwertung von qualitativ hochwertigen Beobachtungsstudien ist in erster Linie für Public Health-Fragen bedeutsam, für die häufig keine Evidenz höheren Grades vorliegt. Bereits 1965 hatte Bradford Hill die Konsistenz der Ergebnisse von Beobachtungsstudien als Anhaltspunkt für die Bewertung von Kausalität bezeichnet (s. Kasten).



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)

Der Stellenwert von Beobachtungsstudien spielte und spielt in der Bewertung und in der Diskussion von Infektionsschutzmaßnahmen eine große Rolle, wie z.B. beim Mund-Nase-Schutz. Eine Cochrane Review zu nicht-pharmakologischen Interventionen allein auf Grundlage von RCTs und Cluster-RCTs stellte – nachvollziehbar – keinen deutlichen Effekt von Mund-Nase-Schutz auf Atemwegsinfekte fest (Jefferson et al. 2023, S. 252). Der Einbezug des vollen Spektrums von Public Health-Evidenz legt jedoch die Sinnhaftigkeit des MNS zumindest in Pandemiesituationen mit hohem Infektionsgeschehen in bestimmten Settings nahe (S. 265).

4.2 Forschungsfragen

Ausgangspunkt von Studien zu 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).

Forschungsfragen zu Interventionen sind in der PICO-Struktur darstellbar. Mit Problem, Intervention, Vergleich und Ergebnis sind die notwendigen Elemente für eine Untersuchung benannt. Die

Effektivität einer Intervention zeigt sich am Unterschied der Endpunkte zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.



Beispiele für Forschungsfragen

Ausgangspunkt jeder Studie ist ein Problem oder eine Frage.

Unterschieden wird zwischen PICO- und PECO-Fragen.

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.

P Problem

I Intervention / **E** Exposition, Merkmal

C Vergleich, Kontrolle, Comparison

O Outcome, Endpunkt, Ergebnis

Beispiele für Forschungsfragen nach dem PICO-Schema

COVID-19-Impfstoff (BioNTech/Pfizer) (Studie: Polack et al. 10.12.2020)

„Mindert die Impfung die Zahl der COVID-19-Fälle im Vergleich zu Placebo?“

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)

COVID-19-Medikament

„Senkt bei schwer erkrankten COVID-19-Patient:innen ein bestimmtes Arzneimittel die Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen im Vergleich zu Placebo?“

P an COVID-19 schwer erkrankte Patient*innen

I Arzneimittel

C kein Arzneimittel/Placebo

O Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen

Wiedereröffnung einer Sportstätte

In Norwegen wurde die Folgen der Wiedereröffnung von Sportstätten auf das Infektionsgeschehen folgendermaßen untersucht (Helsing et al. 2021):

„Ist unter Besuchern von wiedereröffneten Sportstätten die Sars-Cov-2-Inzidenz höher als unter Nichtbesuchern?“

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)

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.

Beispiel für eine Forschungsfrage nach dem PECO-Schema

„Steht der sozioökonomische Status im Zusammenhang mit der Sterblichkeit von beatmeten Patient:innen?“

Diese Frage wurde von Lone et al. (2020) bearbeitet.

- 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)



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 Begriffe Outcome und Ergebnisvariable 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 4–1), die wir in diesem Buch mit Studienwissen zu beantworten suchen.

Tabelle 4–1: Kleine Auswahl von Fragen, für die dieses Buch wissenschaftliche 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?
Was für Nutzen und Schäden haben die nicht-pharmakologischen Infektionsschutz-Interventionen?

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 23.10.2023 381.923 Veröffentlichungen in etwa 8000 Fachzeitschriften (Abbildung 4–5).

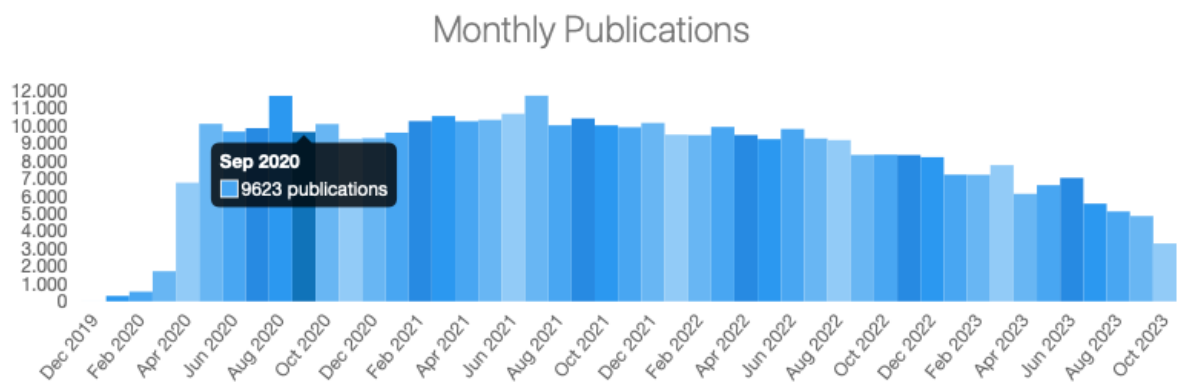


Abbildung 4–5: Monatliche Anzahl von Veröffentlichungen in der LitCovid-Datenbank, abgerufen am 23.10.2023 <https://tinyurl.com/sytmvw2y>

Angesichts der hohen Zahl von Studien zu COVID-19 stellt sich die Frage nach der Studienqualität. Die kritische Bewertung (critical appraisal) soll klären, inwieweit das Ergebnis einer Studie oder Übersichtsarbeit vertrauenswürdig, relevant ist und auf verallgemeinerbar ist.

Zur Prüfung der Qualität von Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten stehen Prüfinstrumente zur Verfügung, wie z. B.

- CONSORT – Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse und Berichtsqualität randomisierter kontrollierter Studien (EBM-Glossar <https://tinyurl.com/yrf6vjwd>)
- GRADE – Vertrauenswürdigkeit von Evidenz und Stärke von Empfehlungen von Leitlinien <https://de.gradeworkinggroup.org>
- AMSTAR 2 – Bewertung von systematischen Reviews zu (therapeutischen) Interventionsstudien (Cochrane Deutschland et al. S. 25 ff.)
- PRISMA 2020 – Methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten (EBM-Glossar <https://tinyurl.com/yrf6vjwd>)
- AGREE II – Entwicklungsprozess und Berichtsqualität von Leitlinien <https://tinyurl.com/b6hx9usk>

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) <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

4.3 Studienformen

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie werden vor allem die im folgende genannten Studienformen genutzt.

Interventionsstudien

Interventionsstudien werden auch als experimentelle Studien bezeichnet. 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.191). Erfolgt die Zuteilung durch ein Zufallsverfahren (Randomisierung), handelt es sich um eine **randomisierte kontrollierte Studie** (RCT; engl. Random = Zufall). Die Randomisierung gewährleistet mehr als andere Zuteilungsmethoden die Vergleichbarkeit der Gruppen. Um RCTs handelt es sich beispielsweise bei den Zulassungsstudien für Impfstoffe (Abschnitt 3.3, S. 178) und COVID-19-Arzneimittel (Abschnitt 3.8, S. 121). In **cluster-randomisierten Studien** werden nicht Individuen, sondern Gruppen, soziale oder geographische Einheiten randomisiert. Ein Beispiel ist die Studie zur Steigerung des Tragens von Mund-Nase-Schutz, in der 600 Dörfer randomisiert wurden (Abaluck et al. 3.12.2021, S. 255).

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

Zu den Beobachtungsstudien zählen Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien. Auch hier werden, wie in randomisierten kontrollierten Studien zwei oder mehr Gruppen auf Unterschiede hinsichtlich Exposition und Outcome untersucht.

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.

- In der **prospektiven Kohortenstudie** werden exponierte und nicht-exponierte Teilnehmer:innen innerhalb eines Rekrutierungszeitraums aufgenommen und im weiteren Verlauf beobachtet. Ein Beispiel für eine prospektive Kohortenstudie ist die Studie von Lowe et al. (2021, S. 96), in der Raucher:innen (Exposition Rauchen) mit Nicht-Raucher:innen im Hinblick auf das Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 (Outcome) untersucht wurden.
- In **Kohortenstudien mit zurückverlegtem Ausgangspunkt** (etwas unscharf auch als retrospektive Kohortenstudie bezeichnet) werden die Daten von Patienten im Nachhinein ausgewertet. Dafür wird z. B. auf elektronische Patientenakten und Krankheits- oder Impfregister zugegriffen. Eines von zahlreichen Beispielen für eine retrospektive Kohortenstudie ist die Studie von Fell et al. (24.3.2022, S. 216), 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.

Für zahlreiche Fragestellungen in der COVID-19-Pandemie, die aus praktischen und auch ethischen Gründen nicht durchführbar waren, liegen retrospektive Kohortenstudien vor. Patientenakten von Versorgungseinrichtungen oder Krankenversicherungen (z. B. USA, Israel, skandinavische Länder) oder Bevölkerungsregister (z. B. Schweden) können Gesundheitsdaten von mehreren Millionen Personen umfassen. Dies ermöglicht zeitnahe Untersuchungen, die wesentlich zur Klärung von Fragen wie z. B. der Sicherheit und Wirksamkeit der COVID-19-Impfungen und der Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft beitragen (S. 110 ff.)

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“). Eine 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. 167), in der die COVID-19-Inzidenz bei Genesen (natürliche Immunität) mit der Inzidenz bei Geimpften und Nicht-Geimpften untersucht wurde.

Das Biasrisiko ist höher als bei RCTs, weil sich die Gruppen in zahlreichen Merkmalen unterscheiden können; 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 (siehe Kasten).



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 (z. B. Regression oder Stratifizierung) angeglichen („adjustiert“) werden. Durch **Adjustierung** wird der Vergleich „fairer“ und die Ergebnisse zuverlässiger. Die nach Adjustierung verbleibende Verzerrung (residual confounding) hängt von der Vollständigkeit und Qualität der Daten zu den Störfaktoren ab. 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.



Statistische Signifikanz und klinische Relevanz

Die Bedeutungen des Begriffs Signifikanz im Alltag und in der Statistik sind nicht deckungsgleich. Laut Duden bedeutet Signifikanz im allgemeinen Sprachgebrauch „Bedeutsamkeit“.

Statistische Signifikanz wird in Studien berechnet, in denen Unterschiede z.B. zwischen Gruppen numerisch bewertet werden. „Statistisch signifikant“ bedeutet, dass die beobachteten Effekte (einer Intervention oder Exposition) mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht bloß zufallsbedingt sind. Die sog. Irrtumswahrscheinlichkeit wird mit dem p-Wert ausgedrückt: liegt sie unter 0,05, ist im Gegenzug die Wahrscheinlichkeit, dass das Ergebnis nicht zufällig ist, über 95 %. **Klinische Relevanz** bezieht sich darauf, ob ein statistisch signifikantes Ergebnis auch für Patienten relevant ist. Dafür ist ausschlaggebend, dass die Endpunkte, die gemessen werden, sich auf Sterblichkeit, Krankheitshäufigkeit oder krankheitsbezogene Lebensqualität beziehen, nicht bloß auf Laborwerte (sog. Surrogatendpunkte).

Ob eine Studie vorhandene Effekte erfassen kann, hängt von der Stärke des Effekts und von ihrer Teilnehmerzahl ab. Für starke Effekte reichen kleinere Gruppen aus, je geringer der Effekt ist, desto größer müssen die zu vergleichenden Gruppen sein.

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. Systematische Übersichtsarbeit können ausschließlich RCTs, ausschließlich Beobachtungsstudien oder beide Studienformen einbeziehen. 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 herausgegebene systematische Übersichtsarbeiten werden als **Cochrane Reviews** bezeichnet und gelten wegen ihrer strengen Methodik als besonders vertrauenswürdig. Ein Beispiel ist die Cochrane Review zur Behandlung von COVID-19 mit Ivermectin (Popp et al. 22.6.23, S. 131). Ein Beispiel dafür, dass auch Cochrane Reviews kritisch zu beurteilen sind, ist die Review zu nicht-pharmakologischen Intervention von Jefferson et al. (31.1.2023), die zu diskussionswürdigen Schlüssen aus den vorhandenen Studien gelangte (s. S. 252).

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. 332) (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. 259).

Fragebogen- und Interviewstudien

zur SARS-CoV-2-Pandemie erfassen z. B. die Befolgung von präventiven Verhaltensweisen (SOEP-CoV-Studie, s. S. 327, COSMO-Studie s. S. 326), Angst und Besorgnis (COSMO-Studie s. S. 326) und zum Impfverhalten (COVIMO-Studie, s. S. 327, COSMO-Studie s. S. 326).



Bias

Auf Studienergebnisse bezogen ist Bias die systematische Abweichung von den wahren Werten. Die erwünschten bzw. die unerwünschten Effekte einer Behandlung erscheinen stärker oder schwächer als sie tatsächlich sind. Bias entspricht den Begriffen „systematischer Fehler“ und „Verzerrung“.

4.4 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 daraus folgenden Grade der (Un-)Sicherheit zeigt Tabelle 4–1. Dieses Konzept wurde für den Weltklimarat (Intergovernmental Panel on Climate Change) erarbeitet.

Tabelle 4–2: (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 %

4.5 Verschwörungsglaube und Querdenken

Querdenken hatte bis vor der SARS-CoV-2-Pandemie eine positive Bedeutung im Sinne von eigenständigem und originellem Denken, von neuen Ideen, die ihrer Zeit voraus sind und oft nicht verstanden oder akzeptiert werden (Website Duden <https://tinyurl.com/yvbpnedn>). Querdenken bezeichnet auch eine kritische Denkweise, die darin unterstützt, Fehlinformationen zu erkennen. Für Letzteres steht programmatisch der Buchtitel "Der Hund der Eier legt. Erkennen von Fehlinformationen durch Querdenken" (Dubben und Beck-Bornholdt 2006). Die Querdenken-Bewegung jedoch kämpfte mit Verschwörungserzählungen gegen staatliche Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie einschließlich des Impfens. Querdenken steht hier also für das Verbreiten und nicht für das Erkennen von Fehlinformationen.



Auf den Punkt gebracht

- Verschwörungserzählungen zu COVID-19 beschreiben das geheime Zusammenwirken von elitären und superreichen Personen und Organisationen zu ihrem Vorteil und zum Nachteil der Allgemeinheit.
- Verschwörungserzählungen enthalten eine Mischung aus wahren und unwahren Informationen.
- Einige Erzählelemente, wie z. B. die vermeintliche Harmlosigkeit des SARS-CoV-2, sind grundlegend, andere Erzählelemente leiten sich davon mit teils zwingender Logik ab (z. B. die Unverhältnismäßigkeit der staatlichen Schutzmaßnahmen), wieder andere sind austauschbar.
- Typische Formen des fehlerhaften Umgangs mit Fakten beschreibt das Konzept Denialismus. Dabei kommen auch Mechanismen ins Spiel, die unliebsame Informationen ausblenden helfen.

- Informationen, die wesentlichen Elementen der Verschwörungserzählungen widersprechen, werden mithilfe kognitiver Mechanismen „unschädlich“ gemacht.
- Wissenschaftler:innen, die Verschwörungserzählungen verbreiten, äußern sich häufig zu Themen, die außerhalb ihrer eigentlichen Expertise liegen.
- Zu Verschwörungserzählungen tragen aber sogar Wissenschaftler:innen bei, denen zum angesprochenen Thema Expertise nicht abzusprechen ist.
- Verschwörungsglaube geht mit Benefits für die Gläubigen einher, indem er das Bedürfnis nach Kontrolle und Sicherheit befriedigt, ein positives Selbstbild fördert und das Gefühl von Zugehörigkeit zu einer Gruppe oppositioneller, mutiger und opferbereiter Gleichgesinnter vermittelt.
- Der Verlust des Verschwörungsglaubens würde auch einen Verlust dieser Benefits bedeuten. Daher ist es schwer, Anhänger:innen von Verschwörungsglauben allein mit Sachargumenten oder Studienergebnissen überzeugen zu wollen.
- Respekt vor der Person und Interesse an den Meinungen des oder der Verschwörungsgläubigen sind notwendige Voraussetzung für fruchtbare Gespräche.

4.5.1 Was sind Verschwörungserzählungen?

Fehlinformationen und Desinformationen haben gemeinsam, dass sie nicht wahr sind. Fehlinformation ist eine falsche Information, die auf Unkenntnis oder Irrtum beruht. Desinformation ist dagegen eine bewusst falsche Information zum Zwecke der Täuschung (Wardle 2023).

'Eine "Geschichte" oder "Erzählung" ist die Schilderung eines tatsächlichen oder erdachten Geschehens. Geschichten stellen eine elementare Form der Wissensvermittlung dar, in der Bibel z. B. als Gleichnis, Parabel, Allegorie und Beispielerzählung. Das Erzählen von Geschichten dient den Menschen seit jeher dazu, sich auf ihre Umwelt zu beziehen, Orientierung zu geben, begreifliche Gesamtzusammenhänge zu beschreiben, Angst zu bezwingen und Sinn zu stiften (Koschorke 2021, S. 4 ff.). Das Erzählen schließt die Welt auf, vermittelt Wissen oder wehrt Wissen ab, bindet Affekte oder setzt sie frei, wie Angst oder Aggression (Koschorke 2021, S. 168 ff.). In der SARS-CoV-2-Pandemie haben Geschichten mit Fehl- und Desinformationen stark in den Public Health-Bereich hineingewirkt und zu Desorientierung und Wirklichkeitsverleugnung beigetragen. Fallgeschichten, also die Schilderung von Einzelfällen, wie z. B. der Tod eines Menschen im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung, können eine starke Überzeugung von der vermeintlichen Gefährlichkeit des Impfens vermitteln. Viele Menschen neigen dazu, den Zusammenhang von Impfung und Tod kausal zu deuten, andere Möglichkeiten nicht zuzulassen und sich von Studienergebnissen und Statistiken, die keinen Hinweis auf erhöhte Mortalitätsrisiken der Impfung ergeben, nicht überzeugen zu lassen.

Verschwörungserzählungen sind eine spezielle Erzählform, die von der Überzeugung geprägt ist bzw. davon überzeugen soll, 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. 21).



Verschwörung

Verschwörung bezeichnet das geheime Zusammenwirken einer (in der Regel überschaubaren) Gruppe von Personen, deren Absprachen und Handeln darauf zielen, die Ereignisse zu ihrem eigenen Vorteil (und damit zugleich zum Nachteil der Allgemeinheit) zu beeinflussen. Eine Verschwörungstheorie ist somit der Versuch, (wichtige) Ereignisse als Folge derartiger geheimer Absprachen und Aktionen zu erklären (Hepfer 2021, S. 30).



Verschörungstheorie oder Verschwörungserzählung?

Theorie im Sinne des griechischen Wortes theoreo ist definiert als „die Tätigkeit des Anschauens, Betrachtens und Erwägens zu Erkenntniszwecken“ (Gessmann, 2009, S. 713). Der Begriff "Verschwörungstheorie" ist umstritten, da in vielen Verschwörungserzählungen unklar ist, ob sie von einem Streben nach Erkenntnis und wahren Aussagen motiviert sind. Wir sprechen im Folgenden von "Verschwörungserzählungen". Zur Verteidigung des Begriffs "Verschwörungstheorien" siehe z.B. Hepfer, der argumentiert, dass es Verschwörungstheorien gibt, die sich als wahr erweisen, wie z. B. die Aktivitäten zur Verschleierung krimineller Aktivitäten durch den damaligen US-Präsidenten Nixon in der Watergate-Affäre (Hepfer 2021, S. 29 f.).

Verschwörungserzählungen 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.). Wer hinter der Verschwörung steckt, ist zeitlichem Wandel und politischer Opportunität unterworfen. Im 18. Jahrhundert handelte es sich um die Freimaurer und die Illuminati, im faschistischen Deutschland um die Juden und nach dem 2. Weltkrieg in den USA – befördert durch Senator McCarthy – die Kommunisten (Evans 2020, S. 2). In der Jetztzeit drehen sich Erzählungen um einen alles lenkenden „deep state“ oder um das geheime Wirken der Machteliten, der „Geldmächtigen“, zu denen Personen wie Bill Gates und George Soros zählen (s.a. The Great Reset, S. 52). Die Gruppe Qanon erzählt von weltweiten pädophilen Netzwerken von Luziferianern und Satansanbetern, die Kinder entführen, foltern, vergewaltigen und opfern (Qanon 2019, S. 39), eine Aktualisierung der bis ins 5. Jahrhundert v. Chr. nachweisbaren Ritualmordlegende, die sich ursprünglich gegen fremde Völker und später gegen Juden richtete /Wikipedia <https://tinyurl.com/yv9yez6e>).

Ob die Erzähler von Verschwörungserzählungen absichtlich Desinformationen verbreiten oder ohne böse Absicht Informationen, die sie fälschlich für wahr halten, entzieht sich zumeist der Überprüfbarkeit und dürfte von Fall zu Fall verschieden sein. Nur selten geben Personen zu, dass sie absichtlich Verschwörungserzählungen verbreitet haben. Die Aussage „I didn't believe it for a second“ von Sean Hannity, Moderator einer Fox-News-Sendung, zu der von Donald Trump geprägten Verschwörungserzählung von der gestohlenen Wahl, ist eine seltene Ausnahme (New York Times 21.12.2022 <https://tinyurl.com/ycxtmne6>).



Querdenker:innen: kleinster gemeinsamer Nenner

Bestreiten der Gefährlichkeit des Virus und damit der Verhältnismäßigkeit der Maßnahmen
(Amlinger und Nachtwey 2022, S. 275)



Abbildung 4–6: Kritisches Hinterfragen? Zumindest nicht der Verschwörungserzählungen.

4.5.2 Verschwörungserzählungen zur SARS-CoV-2-Pandemie

Verschwörungserzählungen im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie erzählen die Pandemie als „*Putsch von oben, gesteuert von Impfmafia und Techno-Elite*“ oder etwas ausführlicher: „*Das koordinierte Handeln der Akteure dieser Angstmaschine haben Vertreter aus Finanz-, Militär-, Big-Data- und Pharmaindustrie im Rahmen einer ‚Pandemie Preparedness‘ seit Beginn dieses Jahrtausends konzipiert, also bereits vor SARS und Vogelgrippe*“ (Wodarg 2021, S. 28). Erzählungen wie diese sind strategisch konstruiert und durch ihre Zweckbindung nicht kritikoffen. Eine Untersuchung von Falschnachrichten aus den ersten Monaten der Pandemie (Januar bis Ende März 2020) ergab, dass ein kleinerer Teil vollständig erfunden war und ein höherer Anteil aus wahren Informationen bestand, die verdreht, verbogen, überarbeitet und in einen neuen Kontext gesetzt wurden, so dass sie letztlich unwahr und irreführend wurden (Brennen et al. 2020).

Verschwörungserzählungen knüpfen häufig an realen Problemen und Phänomenen an, wie z. B.

- skrupellose Geschäftspraktiken von pharmazeutischen Unternehmen – als Beispiel seien die Medikamente Tamiflu (2009, H1N1-Pandemie) und Remdesivir (2020, COVID-19) genannt, mit denen die Hersteller bei unzureichender Studienlage Milliardenengeschäfte mit unzureichend informierten öffentlichen Stellen machten (Godlee 2029)
- fehlende Überprüfbarkeit der Zulassungsstudien der Firmen BioNTech/Pfizer und Moderna für ihre Impfstoffe durch Zurückhalten der Rohdaten (Doshi et al. 2022)
- Einflussnahme philanthropischer Stiftungen, insbesondere der Bill & Melinda Gates Stiftung, sowie transnationaler Unternehmen auf die WHO und andere Gremien der Vereinen Nationen (Martens 2014).

Solche – lange bekannten – Missstände werden mit Vermutungen, Meinungen und Glaubenssätzen angereichert, deren Wahrheitsgehalt von den Verfassern nicht diskutiert, sondern vorausgesetzt wird. Die so entstandene Verschwörungserzählung bildet den Rahmen für die Beurteilung und Bewertung

aller mit der Pandemie verbundenen Informationen. Passen Informationen, z. B. Studienergebnisse, gut in die Erzählung, werden sie ohne kritische Überprüfung (critical appraisal, S. 33) anerkannt und übernommen. Unpassende Studienergebnisse hingegen werden abgelehnt. Dieser kognitive Vorgang wird als „motivierte Evaluation“ bezeichnet (Bastardi et al. 2011), ein psychologisches Konzept verwandt mit Bestätigungsbias, Motiviertem Denken (motivated reasoning) und sozialer Bewährtheit. Die Vorgehensweise lässt eine „ernsthafte und planmäßige Suche nach Wahrheit“ vermissen und ist daher nicht-wissenschaftlich. In ihrer Binnenlogik erscheinen Verschwörungserzählungen häufig plausibel.

Verschwörungserzählungen zu COVID-19 enthalten häufig 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.



Abbildung 4–7: Plakat auf einer Querdenkerdemonstration, das neben politischen Forderungen auch Aussagen enthält, deren Grundlagen mit hoher Wahrscheinlichkeit ohne Substanz sind. Eigenes Foto, Querdenkerdemonstration in Berlin am 29.8.2020.

25 typische Inhalte von Verschwörungserzählungen hat der Gesundheitswissenschaftler und Mitautor dieses Buches Joseph Kuhn mit einigen ironisch gemeinten Zusatzpunkten zusammengestellt (

Tabelle 4–3).

Tabelle 4–3: 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.
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.

Verschörungsglaube und Querdenken in Deutschland

Die COSMO-Studie (S. 326) erfasste die Ausprägung des Verschörungsglaubens in Deutschland zu mehreren Zeitpunkten. Methodisch wurde ein generisches, also nicht speziell auf Corona gerichtetes Befragungsinstrument angewandt, das den Grad der Zustimmung von „1 stimme überhaupt nicht zu“ bis „7 stimme voll und ganz zu“ zu folgenden Aussagen erfragt (Bruder et al. 2013):

- Es geschehen wichtige Dinge in der Welt, über die die Öffentlichkeit nie informiert wird;
- Politiker geben uns keine Auskunft über ihre wahren Motive;
- Regierungsbehörden überwachen die Bürger genau;
- Ereignisse, die auf den ersten Blick nicht in Verbindung stehen, sind das Ergebnis geheimer Aktivitäten;
- Geheime Organisationen haben Einfluss auf politische Entscheidungen

Abbildung 4–8 zeigt die Mittelwerte der Antworten im Zeitverlauf.

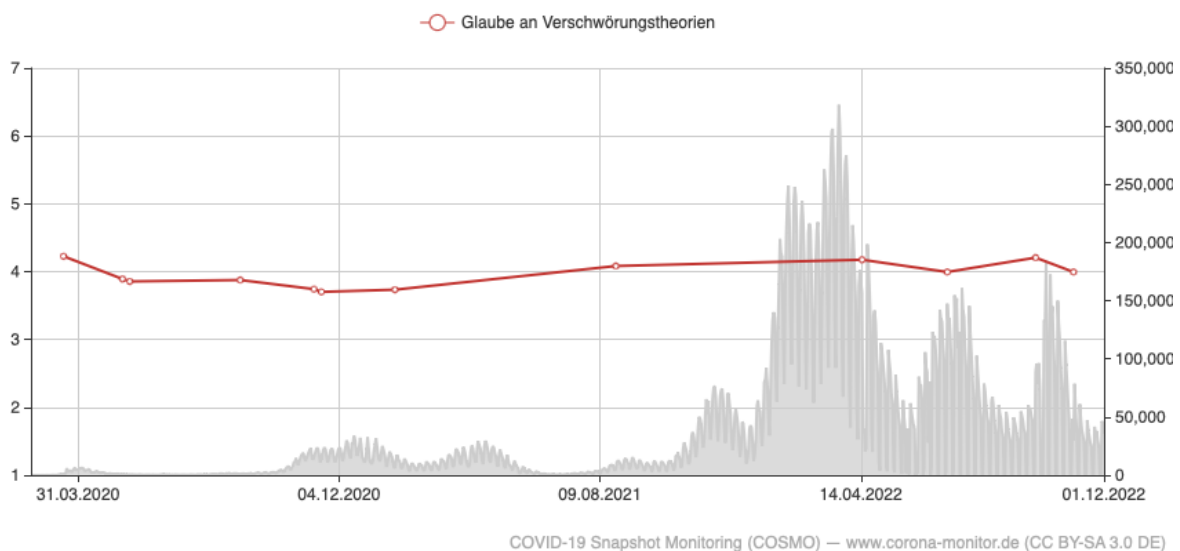


Abbildung 4–8: Verschörungsglauben in der Covid-19-Pandemie. Mittelwert aus 5 Items. Im Hintergrund sind die Inzidenzen dargestellt (Maßstab auf der rechten y-Achse)

<https://tinyurl.com/3sr75ne3>

Die Teilnehmenden der COSMO-Studie wurden auch befragt, ob sie glauben, dass Corona menschengemacht sei bzw. ein Schwindel sei. Der Anteil von denen, die beide Aussagen bejahen, schwankte zwischen dem 5.5.2020 und dem 14.12.2021 zwischen 7,6 % und 13,9 %, mit zuletzt sinkendem Anteil .

Im Januar 2022 gaben in einer repräsentativen Befragung 4,3 % an, mindestens einmal an einer Protestaktion gegen staatliche Coronaschutzmaßnahmen teilgenommen zu haben, 11,1 % sie seien zur Teilnahme bereit (Lamberty et al. 17.2.2022). In der kleinen Gruppe der Ungeimpften betrug die Protestbereitschaft 69,2 %, bei den Geimpften 12,5 %. Die Zustimmungsquoten bei den folgenden Aussagen lagen bei hoher bzw. niedriger Protestbereitschaft deutlich auseinander:

- „Es gibt viele Impfstoffe, die von Eliten systematisch vor der Gesellschaft verheimlicht werden.“
43,7 % vs. 4,9 %

- „Die aktuellen Maßnahmen und die Politik sind mit der Zeit des Nationalsozialismus vergleichbar.“
37,6 b% vs. 3,0 %
- „Das Virus wird absichtlich als gefährlich dargestellt, um die Öffentlichkeit in die Irre zu führen.“
53,8 % vs. 4,4 %
- „Die COVID-19-Impfungen wurden in die Welt gebracht, um die Bevölkerungsanzahl zu reduzieren.“ 26,9 % vs. 2,1 %
- „Dunkle Mächte nutzen das Virus, um die Welt zu beherrschen.“ 24,2 % vs. 2,5 %

Die Nähe zu politischen Parteien entsprechend der Ausprägung der Protestbereitschaft zeigt Abbildung 4–9. Wenig überraschend geht hohe Protestbereitschaft mit Nähe zur AfD einher.

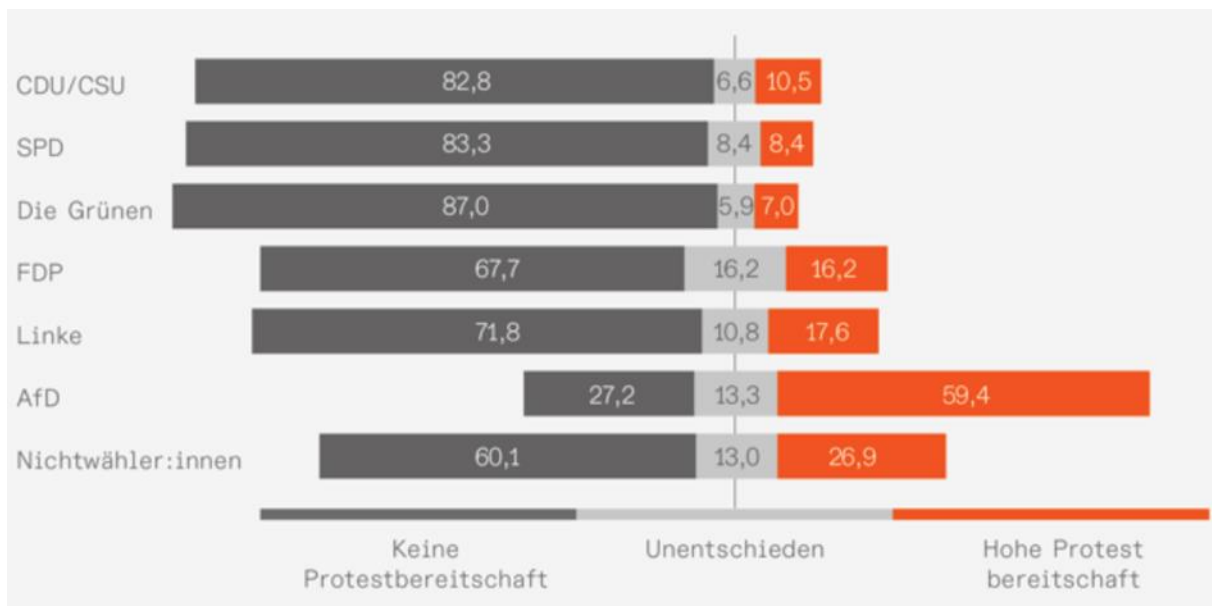


Abbildung 4–9: Protestbereitschaft und Wahlabsicht. Quelle: Lamberty 17.2.2022



Abbildung 4–10: 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

Verschörungsglaube und Querdenken international

Ein relevanter Anteil von insgesamt befragten 2200 Personen in Irland, Mexiko, Spanien und den USA stimmte im Frühjahr 2020 Verschwörungsaussagen zu. So meinten 13 % bis 22 %, das Coronavirus sei Teil der weltweiten Bemühungen, eine Impfpflicht durchzusetzen; 8 % bis 16 % bejahten die Aussage, dass das 5G-Netz möglicherweise anfälliger für das Coronavirus mache. Geringeres Zahlenverständnis sowie geringeres Vertrauen in Wissenschaft gehen in allen 6 Ländern mit einer stärkeren Neigung einher, den genannten Falschaussagen zuzustimmen sowie mit einer geringeren Befolgung von Public-Health-Maßnahmen und einer geringerer Impfbereitschaft (Roozenbeek et al. 14.10.2020).

Die Ablehnung des Konsenses in wissenschaftlichen Fragen zu Klimakrise, Evolution und Homöopathie und auch zum COVID-19-Impfstoff und zu COVID-19-Schutzmaßnahmen erwies sich in einer amerikanischen Studie als umso stärker, je geringer das objektive Wissen war, jedoch einhergehend mit hoher subjektiver Überzeugtheit vom eigenen Wissen. Gefragt wurde nach der (fehlenden) Übereinstimmung mit dem wissenschaftlichen Konsens, nach dem Faktenwissen zum jeweiligen Thema und nach der subjektiven Einschätzung des eigenen Wissens (Light et al. 20.7.2022). Hier zeigt sich der sog. Dunning-Kruger-Effekt, der eine Überschätzung der eigenen Fähigkeiten bezeichnet, einhergehend mit fehlender Fähigkeit, sich selbstkritisch mit dem eigenen Wissen und seiner Verarbeitung auseinanderzusetzen (Kruger und Dunning 1999).



Abbildung 4–11: Verschwörungsglaube: Die unpassende Realität abschaffen und eine eigene schaffen



Akademische Verschwörungsgeschichtenerzähler:innen

Der Doktorgrad entspricht der höchsten Stufe im Deutschen Qualifikationsrahmen. Voraussetzung zur Verleihung des Doktorgrades ist der Nachweis der Befähigung zu vertiefter wissenschaftlicher Arbeit, der üblicherweise in einer Doktorarbeit (Syn.: Dissertation) zu erbringen ist. Professor ist hingegen eine Berufsbezeichnung, also kein akademischer Grad, jedoch gebunden an die Befähigung zur wissenschaftlichen Forschung und Lehre. Professorenstellen werden ausgeschrieben und in einem aufwändigen Auswahlverfahren besetzt, Bewerber:innen haben ihre besondere Eignung nachzuweisen. Daraus sollte folgen, dass Personen mit Dokortitel und Professor:innen in Fragen der Wissenschaft von vornherein Vertrauen verdient haben. Jedoch gibt es auch in dieser Gruppe Menschen, die Verschwörungserzählungen glauben oder verbreiten. In Deutschland haben sich einige in dem Verein „Mediziner und Wissenschaftler für Gesundheit, Freiheit und Demokratie“ (MWGFD, www.mwgfd.org) zusammengeschlossen – die Mitgliederliste für 2023 listet 27 Personen mit Dokortitel auf, darunter 19 Professor:innen. Ein Blick auf die Inhalte der Website zeigt, dass hier die ganze Bandbreite der Verschwörungserzählungen, wie in Tabelle 4–3 dargestellt, bespielt wird. Wissenschaft ist laut Bundesverfassungsgericht, *„was nach Inhalt und Form als ernsthafter und planmäßiger Versuch zur Ermittlung von Wahrheit anzusehen ist“* (zitiert nach Gärditz 2021). Wie wenig diese Gruppierung diesem Anspruch gerecht wird, zeigt sich allein am Beispiel der positiven Bewertung des Medikaments Ivermectin in einem Buch, das im Juli 2023 erschien und vom Vereinsvorsitzenden mitherausgegeben wurde; in diesem Buch findet sich darüber hinaus ein Beitrag zur AIDS-Leugnung (Palmer 2023).

Im folgenden Abschnitt 4.5.3 ist dargelegt, wie auch Professor:innen und Doktor:innen zu falschem Wissen gelangen können, wenn sie nicht ernsthaft und planmäßig versuchen, Wahrheit zu ermitteln.

Eine internationale Gruppierung mit ähnlicher Ausrichtung wie die MWGFD sind die Doctors for COVID Ethics (<https://doctors4covidethics.org>).



„Nobelitis“

Wasser habe ein Gedächtnis (Luc Montaigner), hohe Dosen von Vitamin C könnten Krebserkrankungen vorbeugen und die Ausbreitung des HI-Virus verhindernd (Linus Pauling), Schwarze hätten eine geringere Intelligenz als Weiße (James Watson), AIDS werde nicht durch das HI-Virus verursacht (Kary Mullis). Dies sind nur vier Beispiele dafür, dass es selbst unter Nobelpreisträgern Personen gibt, die wissenschaftlichen Unsinn verbreiten. Eine Gefährdung für dieses ironisch als „Nobelitis“ oder „Nobel Disease“ bezeichnete Phänomen bestehe, wenn erfolgreiche Wissenschaftler:innen – nicht nur Nobelpreisträger:innen – durch übermäßiges Selbstbewusstsein, Stolz und möglicherweise Narzissmus getrieben, sich zu außerhalb ihrer eigentlichen wissenschaftlichen Expertise äußern (Diamandis und Bouras 2018).

Vertiefung

Butter M. Verschwörungstheorien: Eine Einführung. Bundeszentrale für politische Bildung (bpb) 2021.

Website <https://tinyurl.com/yc252fbu>

Butter M. „Nichts ist, wie es scheint“ - Über Verschwörungstheorien. Berlin: Suhrkamp; 2018

Hepfer K. Verschwörungstheorien. 3., aktualisierte und ergänzte Ausgabe. Bielefeld: transcript; 2021

Kuhn J. Der „Fall Corona“: Annäherungen an eine notwendige Differenzierung zwischen Gesellschaftskritik und Obskurantismus. Forum Wissenschaft. Heft 4/2020.

<https://tinyurl.com/y5wfgrfm>

Website des Projekts Comparative Analysis of Conspiracy Theories, einem internationalen interdisziplinären Netzwerk von Wissenschaftler:innen <https://conspiracytheories.eu>

4.5.3 Zu Fehlschlüssen gelangen: Denialism

In der SARS-CoV-2-Pandemie haben einige Personen maßgeblich zur Schaffung und Verbreitung von Verschwörungserzählungen beigetragen und sich sogar zu Meinungsführern der Kritik entwickelt. Einige Bücher wurden zu Bestsellern (z. B. Reiss und Bhakdi 2020, 2021; Wodarg 2021). Die darin enthaltenen Fehlinformationen oder Desinformationen sind Ergebnis unzulänglicher Anwendung oder Missachtung wissenschaftlicher Prinzipien. Die Vorgehensweise der Verfasser folgt einem Konzept, das als Denialism (engl. to deny: abstreiten, leugnen) bezeichnet wird. Dieses Konzept wurde in den 1950er-Jahren von der PR-Firma Hill & Knowlton entwickelt und erfolgreich mit dem Ziel eingesetzt, als gesichert geltendes wissenschaftliches Wissen zur Schädlichkeit des Tabakrauchens zu diskreditieren und damit den Tabakmarkt zu schützen (Proctor 2011). Die PR-Firma handelte also wider besseres Wissen. Dies kann man den Meinungsführern im Bereich der Verschwörungserzählungen nicht pauschal unterstellen, denn ob sie selbst ihren Darlegungen Glauben schenken oder nicht, wissen nur sie selbst.

Denialism ist durch 6 Merkmale gekennzeichnet (Diethelm und McKee 2009, McKee und Diethelm 2010):

1. Verschwörungstheorien („identification of conspiracies): Der wissenschaftliche Konsens wird als das Ergebnis einer Verschwörung dargestellt: „*Wenn Ultrareiche wissen, was sie wollen, dann missbrauchen sie die Wissenschaft nur noch dazu, uns in ihrem Sinne etwas vorzumachen.*“ (Wodarg 2021, S. 26)
2. Scheinexperten („use of fake experts“): vorgebliche Fachleute, die die eigene Meinung stützen, aber keine wirklichen Experten sind.
3. Selektivität der zitierten Studien („selectivity of citation): nur Studien und Fachleute zitieren, die den eigenen Standpunkt stützen.
4. Unmögliche Erwartungen an Wissenschaft schaffen („creation of impossible expectations of research“): von der Wissenschaft ein Maß an Sicherheit verlangen, das sie nicht einlösen kann. Beispiel: Akzeptabler Nachweis des Nutzens von NPIs allein durch randomisierte kontrollierte Studien.
5. Unzulässige Analogien und logische Sprünge („misrepresentation and logical fallacies“): Beispiel: Eine Tabakkontrollpolitik sei abzulehnen, weil auch die Nationalsozialisten Tabakkontrolle betrieben haben.
6. Zweifel produzieren („manufacture of doubt“): Es gibt zwei Meinungen, und im Sinne der Ausgewogenheit muss auch die Minderheitenmeinung gehört werden.

Häufig zu beobachten ist unter den Meinungsführern der Verschwörungsgläubigen:

- Fehlen einer kritischen Bewertung (critical appraisal, S. 33) von Studien
- Fehlen von Korrekturen oder Richtigstellungen eigener Aussagen, die sich im Verlauf eindeutig als falsch erwiesen haben
- Fehlen einer Distanzierung von eindeutig falschen Aussagen anderer Verschwörungsgläubiger
- Nähe zu oder fehlende Distanzierung von antidemokratischen, rechtsradikalen, neonazistischen, rassistischen und antisemitischen Meinungen, Haltungen und Gruppierungen in der Szene der Verschwörungsgläubigen bzw. Querdenker:innen.



Denialism

Denialism bezeichnet das Bestreiten und Leugnen von Evidenz, die mit seriöser Wissenschaft generiert wurde, mithilfe von Methoden, die wissenschaftlich unseriös sind.

4.5.4 Die Psychologie hinter dem Glauben an Verschwörungen

Zur Frage, was Menschen dazu bringt, offensichtlich Fehlinformationen für wahr zu erachten und beizubehalten, bietet die Psychologie eine Reihe von Anhaltspunkten.

Motivation

Zick und Küpper (2021, S. 286 ff.) unterscheiden existenzielle, soziale und epistemische (dem Verstehen zuzuordnende) Motive für den Glauben an Verschwörungen bzw.

Verschwörungserzählungen. **Existenzielle Motive** hängen mit dem Streben nach Kontrolle und Sicherheit zusammen – Menschen, die ein Gefühl von Kontrollverlust erleben, neigen dazu, diesen Kontrollverlust durch Verschwörungserzählungen zu kompensieren. **Soziale Motive** beziehen sich auf die positive Selbstwahrnehmung und das positive Selbstbild, zu denen Verschwörungserzählungen verhelfen können. Verschwörungsgläubige sehen sich als Wissende, die – anders als der Rest der Gesellschaft, die „Schlafschafe“ – die „wahren“ Ursachen der Pandemie verstanden haben und als Widerstandskämpfer:innen mit Gleichgesinnten für diese Wahrheit kämpfen. Die jeweilige Verschwörungserzählung wird zu einem Teil des Selbstbildes, was durch die Zugehörigkeit zu der Gruppe Gleichgesinnter noch verfestigt wird. Im dritten, dem **epistemischen Motivbereich**, geht es darum, die in Unordnung geratene Welt mithilfe der Erklärungen, die Verschwörungserzählungen bieten, zu verstehen.

Die Attraktivität von Verschwörungserzählungen besteht also darin, dass sie Erklärungen und Handlungsfähigkeit bieten, Sinn, Identität und Gruppenzugehörigkeit stiften, Selbstbilder stärken 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). Externe Kritik und Gegenrede werden als Diffamierung wahrgenommen und ermöglichen es

Verschwörungsgläubigen, sowohl eine weinerliche Opferrolle als auch die Rolle eines mutigen Widerstandskämpfers einzunehmen (Eisenmann et al. 2021, S. 218).

Einen besonderen Stellenwert nimmt die persönliche Freiheit ein, die von Verschwörungsgläubigen als absoluter Wert gesehen wird, so dass jegliche Einschränkung durch staatliche Maßnahmen als Angriff und Kränkung wahrgenommen wird (siehe Kasten).



Wie ticken Verschwörungsgläubige und Querdenker:innen?

„Oft handelt es sich bei den entsprechenden Personen um Menschen, die sich selbst als aufgeklärt und liberal beschreiben und die nicht selten über eine umfassende Bildung verfügen. Ihre Sorge gilt nicht autoritären Populisten, weder Donald Trump noch Wladimir Putin, und auch nicht rechtspopulistischen Parteien wie der AfD. Sie wähnen sich eingeschnürt von einer Vielzahl von Regeln, Vorschriften und Verboten. Diese ersonnen habe der ‚Mainstream‘ oder neuerdings die ‚Woken‘. Sie sehen sich als Opfer eines sinistren Establishments, in dem Liberale und Linke, Wissenschaft und globale Unternehmen einen Totalitarismus ungekannten Ausmaßes vorbereiten. (...) Ein spätmodernes Gefühl der Ohnmacht, das wir als gekränkte Freiheit beschreiben, treibt sie an.“ So lautet eine Typisierung, die Sozialwissenschaftlerinnen entwickelt haben, indem sie sich auf verschiedene Weise Informationen über Querdenker:innen verschafft haben — durch Besuch von Demonstrationen, durch Auswertung von Online-Kommunikation sowie durch 1150 Online-Interviews, 45 Tiefeninterviews mit Personen aus der Querdenker-Szene sowie 16 Tiefeninterviews mit zivilgesellschaftlich aktiven AfD-Anhänger:innen (Aminger und Nachtwey 2022).

Kognition

Zur Erklärung der zu beobachtenden fehlenden Zugänglichkeit für Sachargumente auf Seiten von Verschwörungsgläubigen tragen Konzepte der Kognitionswissenschaft bei, von denen einige im Kasten skizziert werden.



Kognition

Die geistigen Aktivitäten, durch die wir Kenntnis von unserer Umwelt erlangen, werden als Kognition bezeichnet; dazu zählen Denken, Wissen, Erinnerung und Kommunikation (Hoyer und Knappe 2020, S. 1331). Zahlreiche psychologische Mechanismen können zu Kognitionen führen, die ein verzerrtes Abbild der Wirklichkeit, einen Bias, ergeben. Eine Reihe von Konzepten tragen zur Erklärung bei, wie wir zu verzerrten Kognitionen gelangen. Beispielhaft werden hier 5 Konzepte skizziert (Felser und Klemperer 2018, S. 13-25, dort auch die Originalquellen):

- Schnelles und langsames Denken: Das schnelle Denken erfolgt eher intuitiv und unbewusst, dagegen ist das langsame Denken prüfend, auf Logik und Vernunft gebaut, es kann der Kontrolle des schnellen Denkens dienen.
- Motivierte Evaluation: Informationen, Vorteilhaftes nehmen wir stärker wahr als unvorteilhafte Informationen.
- Bestätigungs-Bias: Informationen, die unsere Meinung bestätigen, nehmen wir stärker wahr als widersprechende Informationen.

- Commitment und Konsistenz: Wir neigen dazu, einen eingenommenen und öffentlich vertretenen Standpunkt und das damit verbundene Verhalten beizubehalten, insbesondere wenn wir uns stark dafür engagiert haben (Commitment).
- Versunkene-Kosten-Falle (sunk cost fallacy): Wenn wir viel (Energie, Zeit, Engagement) in Aktivitäten investiert haben, die nicht zum Ziel führen, neigen wir trotzdem dazu, die Aktivitäten wegen der bisherigen Investitionen fortzusetzen.
- Kognitive Dissonanz: Sind wir mit unvereinbaren Kognitionen konfrontiert – z. B. Studienergebnissen, die mit unseren Überzeugungen nicht vereinbar sind –, entsteht eine innere Spannung, die wir auflösen streben, indem wir das nicht passende Ergebnis „unschädlich“ machen, z. B. durch motivierte Evaluation.

Der Verschwörungsglaube der Querdenker:innen gründet auf Erzählungen, in denen Fehlannahmen enthalten sind (

Tabelle 4–3). Diese Fehlannahmen hängen zusammen und bauen manchmal sogar logisch aufeinander auf. So folgt aus der Grundannahme, dass das Virus harmlos sei oder zumindest nicht annähernd so gefährlich wie vom „Mainstream“ behauptet, mit zwingender Logik, dass die staatlichen Schutzmaßnahmen unverhältnismäßig sind. In der Regel fließen auch Erzählelemente wie „The Great Reset“ (s. u.) und „Plandemie“ ein. Im Ergebnis bildet sich ein Rahmen, der die Einordnung von Informationen determiniert. „Gesetzt“ und nicht angezweifelt wird daher ein Laborunfall in Wuhan als Ursprung der Pandemie, der Charakter von Lockdowns als Zwangsmittel autoritärer Herrschaft, Gesichtsmasken als „Maulkorb“ usw. Bezeichnend für Verschwörungsgläubige ist der fehlende Zweifel an eigenen Hypothesen und das reflexhafte Bezweifeln der Aussagen von Politik und Wissenschaft.

Mit Querdenker:innen reden

Das Gespräch mit Andersdenken geht mit besonderen Herausforderungen einher. Minson und Chen (2022) legen in einer Übersicht über Studien zur Aufgeschlossenheit gegenüber gegenteiligen Ansichten dar, dass die kognitiven Anstrengungen bei Gesprächen mit Andersdenkenden höher sind als beim Gespräch mit Gleichgesinnten. Hinzu kommen häufig entstehende negative Gefühle gegenüber der andersdenkenden Person, die zu gegenseitiger Ablehnung, lautstarkem Streit und Abbruch des Gesprächs führen 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). Im Gespräch mit Verschwörungsgläubigen ist der kognitive, emotionale und soziale Benefit zu bedenken, der mit der Gruppenzugehörigkeit verbunden ist. Mit der Abkehr vom Verschwörungsglauben würden die o. a. Benefits entfallen. Das Gespräch über den Wahrheitsgehalt einzelner Botschaften funktioniert daher zumeist nicht, den in ihrem Glauben Verfestigten ist eine Umkehr vorerst verwehrt. (Wardle 2023). Gespräche können am ehesten bei denjenigen zur Minderung des Vertrauens in Verschwörungserzählungen führen, die in ihrer Überzeugung noch nicht verfestigt sind und Elemente der Verschwörungserzählungen infrage stellen können. Gesprächstechnisch ist die oben genannte respektierende Haltung mit einer eher fragenden Vorgehensweise sinnvoll. 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. Anklagende und beleidigende Bezeichnungen („Covidioten“, „Corona-Leugner“) sind hingegen nicht zielführend.

Beispiel einer Verschwörungserzählung: 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 corporations, 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 Ablehnung der 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), trotz Unterstützung durch den Generaldirektor der WHO. 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, industriefreundliche 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 in ihrem Programm zur Bundestagswahl 2021 die umweltpolitischen Zielsetzungen der Bundesregierung als freiheitsbedrohende Great-Reset-Agenda (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 „plutokratische Weltherrschaft“ errichten wollen (Wodarg 2021, S. 361).



Abbildung 4–12: 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; dies schreibt er in einem Offenen Brief vom 30.10.2020, der auch als „Vigano-Appell“ bezeichnet wird, an den damaligen Präsidenten der USA, Donald Trump, 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 Viganò im Mai 2020 unterzeichnet (Website kath.net 7.5.2020 <https://www.kath.net/news/71579>). Viganò wie Müller knüpfen an kulturpessimistische

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).

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 so sehr die als Teil der Meinungsfreiheit zulässige Verbreitung auch 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 Querdenkerbewegung 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>

4.6 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 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 (Maurer 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 (Maurer et al. 2021, S. 5).

Die Studie „Einseitig, unkritisch, regierungsnah?“ zur Qualität der journalistischen Berichterstattung über die Corona-Pandemie (Maurer 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 4–13).

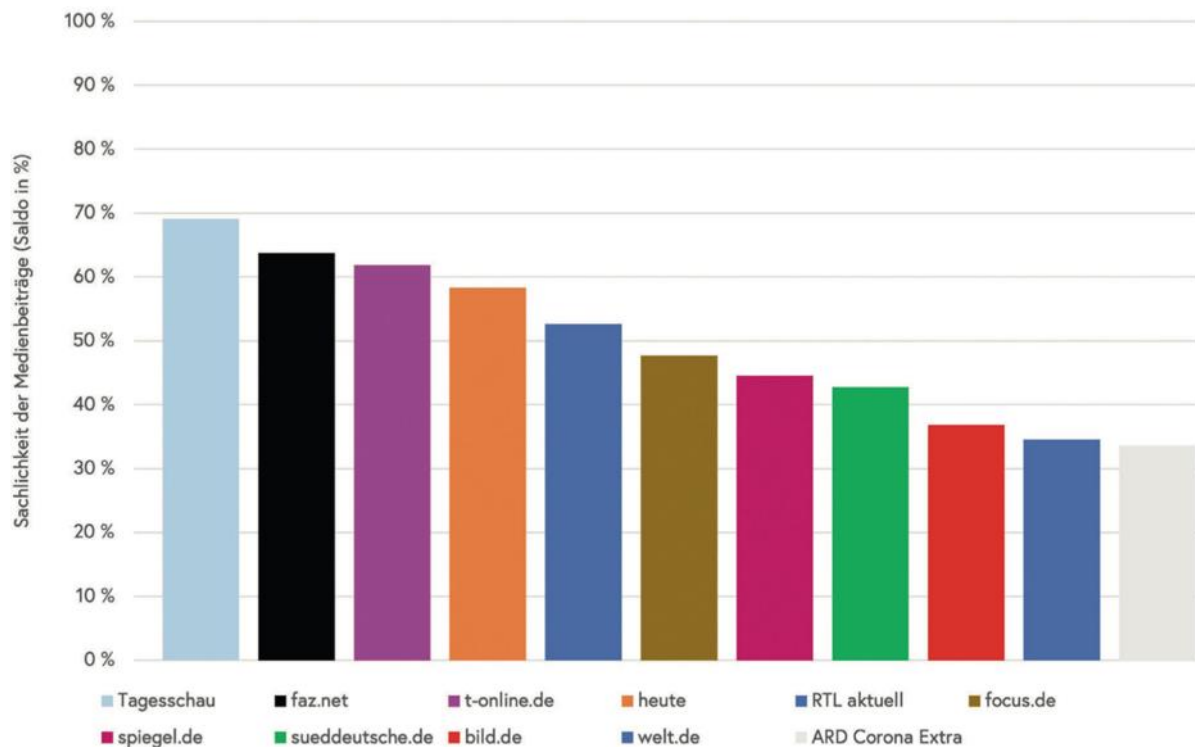


Abbildung 4–13: Sachlichkeit im Medienvergleich (Saldo %). Ausgewiesen ist der Saldo des Anteils emotionaler und sachlicher Beiträge. Ein positiver Saldo bedeutet einen Überhang sachlicher Beiträge, ein negativer Saldo einen Überhang emotionaler Beiträge. Basis: Alle Beiträge mit sachlichem oder emotionalem Sprachstil (N=15.834, gewichtet).

Quelle: Maurer 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 4–14 zeigt, dass die Mehrheit die genannten Aspekte der Berichterstattung zu beiden Zeitpunkten positiv bewertet, eine Minderheit jedoch negativ.

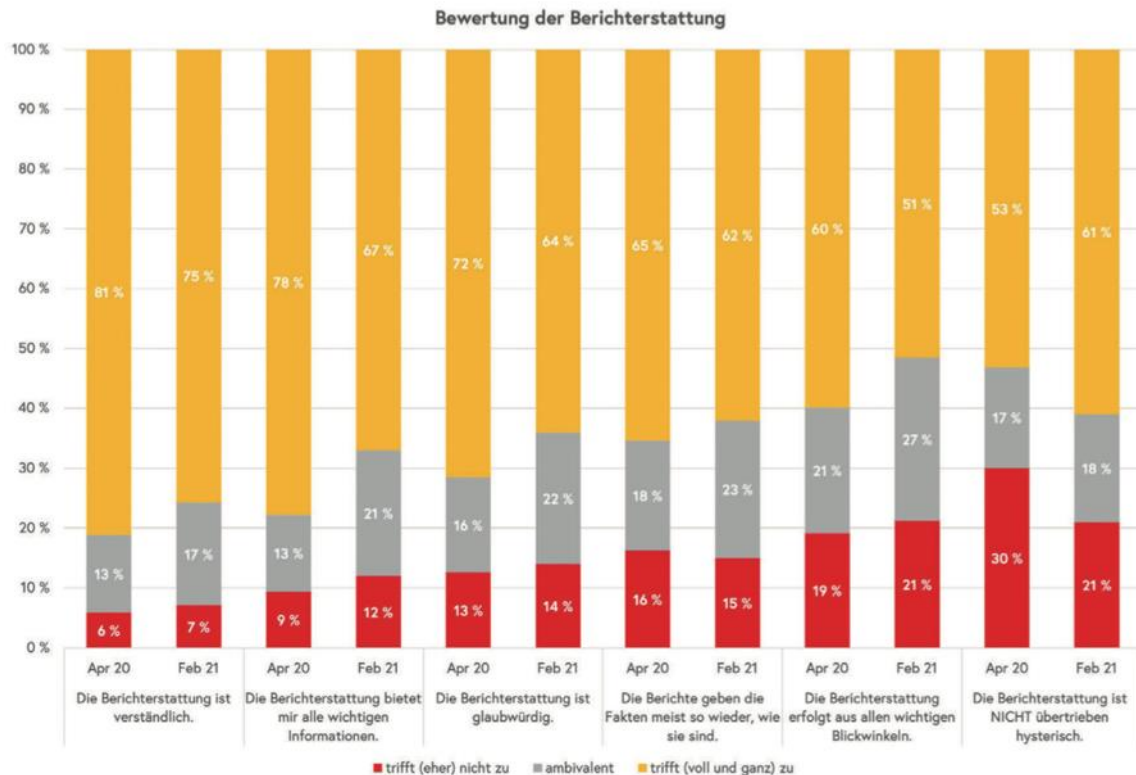


Abbildung 4–14: Bewertung der Pandemie-Berichterstattung der Nachrichtenmedien, die die Befragten nutzen, im April 2020 und Februar 2021. Ausgewiesen sind die Bewertungen der vorgelegten Aussagen auf einer fünfstufig Skala von „trifft nicht zu“ bis „trifft voll und ganz zu“.

Quelle: Maurer 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 4–15).

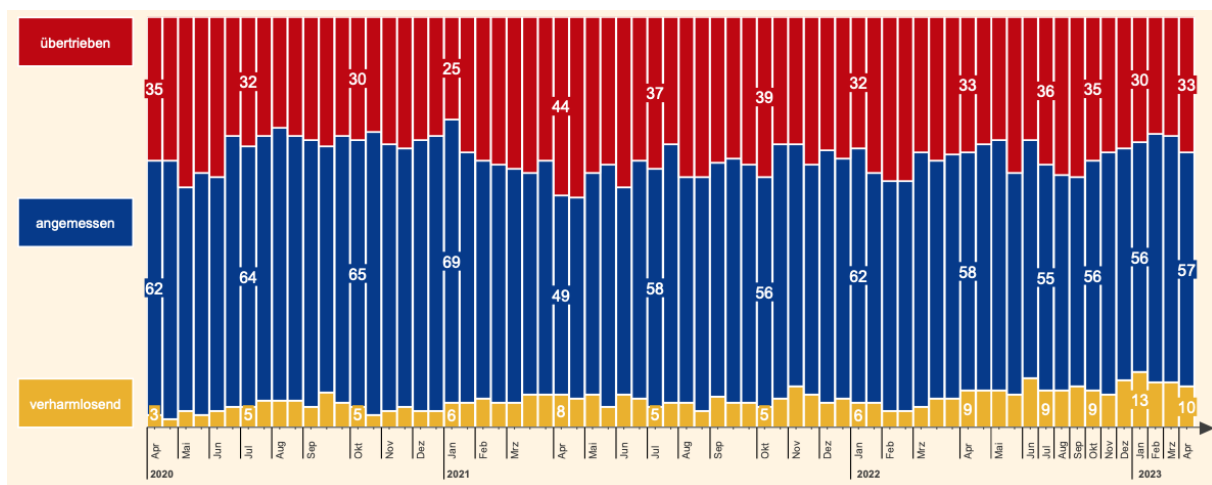


Abbildung 4–15: Einschätzung der Medienberichterstattung. Angaben in Prozent.

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-, französisch- 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 Einordnung. 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 4–16: Mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zutreffend: Behauptung des Journalisten Boris Reitschuster. Eigenes Foto

5 Virus und Krankheit

5.1 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. 83) 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 Infektionskrankheit 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.

5.2 Grundbegriffe der Infektionslehre und der Infektionsepidemiologie

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 5–9). 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.

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).

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.

Eine **Pandemie** erstreckt sich über ein sehr weites Gebiet, überschreitet nationale Grenzen und betrifft eine große Anzahl von Menschen (Porta 2014, eigene Übersetzung). Festgestellt wird eine Pandemie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Vorgehensweisen des Risikomanagements einer Influenza-Pandemie (Pandemic Influenza Risk Management / 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).

5.3 Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten

5.3.1 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. 77) 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. 336) 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. 336) von 9 %. SARS steht für „**Severe Acute Respiratory Syndrome**“ (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 **Middle East Respiratory Syndrome**. Die Übertragung dieses Virus von Mensch zu Mensch ist niedrig, die Fallsterblichkeitsrate (s. S. 336) mit etwa 30 % jedoch sehr hoch. Der WHO wurden von April 2012 bis August 2023 2605 Fälle, davon 937 Todesfälle aus 27 Ländern gemeldet (<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. 83) 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 5–1.

Tabelle 5–1: 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 (Abbildung 5–1). Die Größe eines SARS-CoV-2-Partikels beträgt etwa 100 Nanometer (0,1 Mikrometer). Das auf der Virusoberfläche befindliche Spike-Protein 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 Spike-Proteins 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 Spike-Protein bewirkt die Bildung von Antikörpern (s. S. 77) und wurde deswegen erfolgreich für die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen genutzt (s. S. 178) (Enjuanes et al., 1995; Liu et al., 2020).

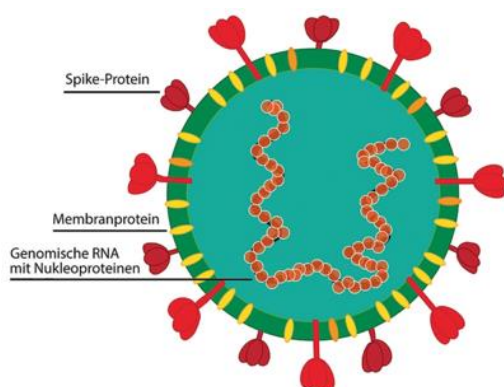


Abbildung 5–1: SARS-CoV-2, schematische Darstellung mit Spike-Protein, Membranprotein und Virus-RNA. Quelle: Witt et al. 2020 <https://doi.org/10.1002/ciuz.202000058>

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>

5.3.2 Ursprung des SARS-CoV-2



Auf den Punkt gebracht

Bezüglich des Ursprungs des neuen Virus werden 2 konkurrierende Möglichkeiten diskutiert.

- Die Zoonose-Theorie besagt, dass das SARS-CoV-2, wie auch alle bisherigen SARS-Viren, von Tieren auf den Menschen übergegangen ist. Das SARS-CoV-2 ist dieser Theorie zufolge zuerst in Fledermäusen aufgetreten und dann über einen Zwischenwirt, einem auf dem Markt in Wuhan illegal gehandelten Wildtier, auf den Menschen übergegangen.
- Der Labor-Theorie liegt der „Ausbruch“ des Virus aus dem Wuhan Institute of Virology (WIV) zugrunde.
 - Variante 1: Akzidentelle Infektion eines Mitarbeiters.
 - Variante 2: Herstellung des SARS-CoV-2 im Labor durch Gain-of-function-Experimente mit folgender akzidenteller Freisetzung.
 - Variante 3: Planmäßige Herstellung eines gefährlichen Virus durch Gain-of-function-Forschung mit absichtlicher Freisetzung mit dem Ziel, einer Gruppe von Milliardären globale Kontrolle und Macht zu verschaffen.

Die Forschung zur Zoonose-Theorie sowie zu den Varianten 1 und 2 der Labortheorie ist lückenhaft, nicht zuletzt wegen Behinderungen von chinesischer Seite. Den vorliegenden Ergebnisse zufolge trifft die Zoonose-Theorie mit höherer Wahrscheinlichkeit zu als die Labor-Theorie.

Die Diskussion ist häufig dadurch geprägt, dass die Labor-Theorie (insbesondere Variante 3) ein wichtiges Element von Verschwörungserzählungen ist, deren Anhänger Informationen und Studien selektiv zur Kenntnis nehmen.



Was ist Gain-of-Function-Forschung?

Gain-of-Function-(GoF-)Forschung mit Viren, die ein pandemisches Potenzial haben, ist ein Bereich medizinischer Forschung, bei der durch genetische Veränderungen biologische Funktionen eines Virus, wie z. B. Übertragbarkeit und Pathogenität, verstärkt werden. Diese Forschung soll dazu dienen, neu auftretende Virusvarianten und neu auftretende Infektionskrankheiten besser vorherzusagen, um ggf. Impfstoffe und Arzneimittel frühzeitig zu entwickeln. Befürworter des Einsatzes von GoF-Forschung mit Erregern mit pandemischem Potenzial argumentieren, dass solche Experimente notwendig seien, weil sie wichtige Aspekte der Pathogenese aufdecken und sicher durchgeführt werden können. Gegner verweisen auf das Missbrauchspotenzial und argumentieren, dass die Risiken den Nutzen des Erkenntnisgewinns überwiegen. Nachdem NIH und das US-Gesundheitsministerium Besorgnis geäußert hatten, dass durch versehentliche oder absichtliche Freisetzung eines manipulierten Virus eine Pandemie ausgelöst werden könne (Patterson et al. 2013), verhängte die Obama-Regierung 2014 ein Moratorium für die GoF-Forschung zu Influenza, MERS und SARS. Die Trump-Regierung hob das Moratorium Ende 2017 wieder auf. Der Deutsche Ethikrat hat sich in seiner Stellungnahme zur Biosicherheit mit GoF-Forschung und generell besorgniserregender biosicherheitsrelevanter Forschung (Dual Use Research of Concern, DURC) befasst und Empfehlungen für die Regulierung abgegeben (Deutscher Ethikrat 2014).

Zoonose-Theorie

Zoonosen sind Infektionskrankheiten, die bei Tieren und Menschen vorkommen und deren Erreger von Tier zu Mensch und von Mensch zu Tier übertragen werden können (RKI 2015). Das SARS-CoV-2 ist das neunte dokumentierte Coronavirus, das Menschen infiziert. Alle bisherigen Coronaviren, die Menschen infizieren, haben einen zoonotischen Ursprung, sind also von Tieren auf den Menschen übergegangen, wie allgemein die große Mehrzahl von Viren, die beim Menschen auftreten (Holmes et al. 2021).

Im Mittelpunkt der Zoonose-Theorie steht der Huanan-Markt in Wuhan, dem Ort des ersten Massenausbruchs von SARS-CoV-2-Infektionen. Es handelt sich um einen Großhandelsmarkt, auf dem Fische, Meerestiere, Schweine und Wildtiere wie Frösche, Schlangen und Igel verkauft werden, aber auch illegal andere Wildtiere, wie z. B. der Marderhund (raccoon dog) (Wikipedia <https://tinyurl.com/2p84hjsx>). Die Theorie stützt sich auf die Untersuchung von genetischem Virusmaterial sowie tierischem und menschlichem DNA-Material, das auf dem Huanan-Markt nach dessen Schließung gewonnen wurde, sowie auf Studien über die genetischen Merkmale zur Abstammung des Virus (Phylogenese).

- Drei Entstehungsmöglichkeiten für das SARS-CoV-2 halten die Autor:innen einer im März 2020 erschienenen Studie mit den Ergebnissen einer vergleichenden Analyse genomischer Daten für vereinbar: natürliche Selektion in einem tierischen Wirt vor der zoonotischen Übertragung, natürliche Selektion beim Menschen nach der zoonotischen Übertragung und Selektion während eines Arbeitsschrittes im Labor (Passagierung) mit anschließendem Entweichen aus dem Labor. Die Daten zeigten, dass SARS-CoV-2 kein absichtlich manipuliertes Virus sei; es sei aber derzeit unmöglich, die anderen in der Studie beschriebenen Theorien über seine Herkunft zu beweisen oder zu widerlegen (Andersen et al. 17.3. 2020).

- Nach Schließung des Marktes am 1.1.2020 wurde SARS-CoV-2 in zahlreichen Umweltproben auf dem Huanan-Markt nachgewiesen, hauptsächlich im westlichen Teil, in dem mit Wild- und Haustierprodukten gehandelt wurde, sowie in den dazugehörigen Entwässerungsgebieten (Liu et al. 2023).
- Eine Untersuchung mit genomischen und epidemiologischen Daten kommt zum Ergebnis, dass für SARS-CoV-2 vor Februar 2020 nur zwei Entwicklungslinien (als Line A und B bezeichnet) existierten, die auf 2 voneinander unabhängige Übergänge des Virus von Tier auf Mensch zurückzuführen seien. Linie B erwies sich als Treiber der Pandemie (Pekar et al. 26.7.2022).
- Zahlreiche Details im Abstammungsmuster des SARS-CoV-2 weisen auf Kontakte zwischen infizierten Tieren und Händlern und mehrere Übergangsereignisse (spill-over) hin (Holmes 2021).
- Das Virusgenom des SARS-CoV-2 zeigt eine engere Verwandtschaft mit Genomsequenzen von Coronaviren, die bei Fledermäusen verbreitet sind (bat-SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC21), als mit den bis dahin bekannten Coronaviren, die Menschen infizieren, einschließlich des SARS-Coronavirus, das den Ausbruch der Jahre 2002/2003 verursachte (S. 63). Dies legt die Vermutung nahe, dass Fledermäuse das natürliche Reservoir für SARS-CoV-2 darstellen und es sich bei der COVID-19 um eine Zoonose handelt (Lu et al. 2020).
- Die mit 1380 Proben bis dahin umfangreichste Studie vom Huanan-Markt und seiner Umgebung wies das SARS-CoV-2 in der Umwelt nach, wobei die positiven Proben genetisch weitgehend mit dem bei Menschen gefundenen SARS-CoV-2 übereinstimmten. In den Proben von 18 unterschiedlichen Tierarten wurde kein SARS-CoV-2 nachgewiesen, jedoch wird nicht genannt, welche Tierarten untersucht wurden. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse in der von der chinesischen Regierung bevorzugten Theorie, dass das Virus von Menschen eingebracht wurde und der von vielen Touristen besuchte Markt lediglich als Verstärker der Ausbreitung gewirkt habe (Gao et al., Preprint 26.2.2022). Die Tatsache, dass nach mehr als einem Jahr die Studie nur als Preprint vorliegt, ein Peer review also nicht abgeschlossen ist, nährt Zweifel an der Zuverlässigkeit der Ergebnisse.
- 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). Ein Virusnachweis in Tieren gelang zum damaligen Zeitpunkt nicht, allerdings wurden keine Untersuchungen in den SARS-CoV-2-anfälligen illegal gehandelten Wildtieren durchgeführt, wie z. B. dem Marderhund (raccoon dog).
- 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 (raccoon 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 (GISAID) hochgeladen (Crits-Christoph et al. 20.3.2023).

Labor-Theorie

Die Labor-Theorie besagt, dass das SARS-CoV-2 aus dem Wuhan Institute of Virology (WIV) in die Umwelt gelangt ist und in der Folge die SARS-CoV-2-Pandemie ausgelöst hat.

Das WIV ist eine international vernetzte mikrobiologische Einrichtung mit mehreren Laboren, eines davon mit der höchsten Sicherheitsstufe 4 zur Untersuchung von SARS, Dengue, Influenza und H5N1 („Vogelgrippe“). Eine Gruppe von internationalen Forschern unter Beteiligung von Mitarbeitern des WIC wies im Jahr 2005 die Fledermaus als natürliches Reservoir für SARS-ähnliche Viren nach (Li et al. 2005). Im Jahr 2015 entwickelte ein internationales Team mit 2 Mitarbeitern des WIC ein Virus aus einem Fledermaus-Coronavirus und einem SARS-Virus, das in Mäusen wächst und menschliche Zellen infizieren kann (Menachery et al. 2015).

Der Weg eines Laborvirus in die Außenwelt über einen akzidentell infizierten Mitarbeiter ist möglich, wie ein Fallbericht belegt – ein Mitarbeiter eines Labors der Schutzstufe 3 in Singapur entwickelte im September 2003 eine im Labor erworbene SARS-Infektion, Monate nach Ende des damaligen SARS-Ausbruchs (Lim et al. 2004). Hinweise für ein entsprechendes Ereignis im WIC liegen nicht vor.

Für die weitergehende Theorie der willkürlichen Einbringung des SARS-CoV-2 aus dem Labor in die Bevölkerung im Sinne einer Biowaffe fehlen nachvollziehbare Belege.

Der Vorwurf, dass über die Forschungsfirma EcoHealth Alliance von den USA finanzierte Gain-of-Function-Forschung im WIC durchgeführt wurde, beruht auf einer komplexen Lage von Fakten, Behauptungen, Vermutungen, Spekulationen und Unterstellungen und dürfte – dem Fact Checker der Washington Post zufolge – eher nicht zutreffen (Washington Post 29.10.2021

<https://tinyurl.com/4u6nfycx>).

Untersuchung der WHO

Im Mai 2020 beauftragte die Weltgesundheitsversammlung, das Parlament der WHO, den Generaldirektor der WHO, gemeinsam mit anderen Ländern sowie der World Organisation for Animal Health (OIE) und der Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), die zoonotische Quelle des SARS-CoV-2 und den Weg der Einschleppung in die menschliche Bevölkerung zu ermitteln, einschließlich der möglichen Rolle von Zwischenwirten.

Im Oktober 2020 bildete die WHO ein Team aus 17 chinesischen und 10 weiteren internationalen Wissenschaftlern sowie 7 Experten der WHO zur Durchführung entsprechender Untersuchungen. Teil der Arbeit war der vierwöchige Besuch von Einrichtungen und Orten in Wuhan, einschließlich des Huanan Markts. Zusammenfassend beurteilte das Team in einem gemeinsamen Bericht (Joint WHO-China Study) die Wahrscheinlichkeit möglicher Übertragungswege (WHO 30.3.2021, S. 9):

Das Team beurteilt

- die direkte zoonotischen Übertragung vom Wirtstier auf den Menschen („direct zoonotic spillover“) als „möglich bis wahrscheinlich“
- die Übertragung über einen Zwischenwirt als „wahrscheinlich bis sehr wahrscheinlich“;
- die Übertragung durch Produkte der Kühl-/Lebensmittelkette als „möglich“;
- die Übertragung durch einen Zwischenfall im Labor als „extrem unwahrscheinlich“.

Die Laborthese handelt der Bericht kurz auf 3 Seiten ab. Im WIC sei nicht mit engen Verwandten des SARS-CoV-2 gearbeitet worden oder mit Genomen, aus denen SARS-CoV-2 hätte hervorgehen können. Das Gesundheitsmonitoring des Personals sei intakt gewesen, in den Wochen und Monaten vor Dezember 2019 sei keine Atemwegsinfekt aufgetreten, die mit COVID-19 kompatibel gewesen seien. Das Wuhan CDC sei am 2. Dezember umgezogen, dabei habe es keine Zwischenfälle gegeben (WHO 30.3.2021, S. 118 ff.).

Weitere Studien zum Virusursprung und zum Übergang von Wildtieren auf den Menschen wurden empfohlen (WHO 30.3.2021, S. 109 f.).

Kritik an dem Bericht äußerte der Generaldirektor der WHO wegen Schwierigkeiten der Wissenschaftler, die Rohdaten zu erhalten und wegen nicht ausreichender Untersuchung der Laborunfalltheorie; er erwarte, dass künftige gemeinsame Studien einen zeitnahen und umfassenden Datenaustausch beinhalten (WHO Director General 30.3.2021 <https://tinyurl.com/wup5ddp4>).

Im Mai 2021 veröffentlichte die Zeitschrift Science den Aufruf einer Gruppe von Wissenschaftler:innen, die Untersuchung des Pandemieursprungs fortzusetzen, weil sowohl die Zoonose-Theorie wie auch die Labor-Theorie noch realistisch seien, aber in der gemeinsamen Studie von China und WHO nicht ausgewogen untersucht und erörtert wurden (Bloom et al. 2021).

Im Oktober 2021 bildete die WHO eine 27-köpfige wissenschaftliche Beratergruppe (Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens, SAGO; Website <http://tinyurl.com/542a89ys>). Der Auftrag lautet, die WHO in technischen und wissenschaftlichen Fragen im Zusammenhang mit neu- und wiederauftretenden Krankheitserregern zu beraten. Der Rahmen besteht aus 6 Elementen bzw. Untersuchungsbereichen (Abbildung 5–2).

WHO Global Framework for Emerging and Re-emerging Diseases

6 Critical Elements & Timeline



Abbildung 5–2: Globaler Rahmen für neu- und wiederauftretende Krankheiten. Quelle: Präsentation SAGO 30.3.2023, Folie 6 <https://tinyurl.com/3mjtt65c>

Ende März 2022 veröffentlichte die SAGO einen Bericht, der erste Empfehlungen für die Entwicklung eines globalen Rahmens zur Erforschung neu- und wiederauftretender Krankheitserreger mit Pandemiepotenzial enthält sowie Empfehlungen zu dringenden Studien, die zum besseren Verständnis der Ursprünge der COVID-19-Pandemie erforderlich sind. Die Autor:innen stellen fest, dass bislang weder die Vorläufer des Virus noch die natürlichen Zwischenwirte oder der Übergang auf den Menschen (spillover) Menschen identifiziert seien; auch sei die Quelle für das Eindringen in den Huanan-Markt unklar. Sie stellen fest, dass zum Zeitpunkt der Abfassung des Berichts keine Ergebnisse aus Studien vorliegen, die in der Joint WHO-China Study vom 30.3.2021 (s. o.) empfohlen wurden.

Im März 2023 fand eine französische Wissenschaftlerin zufällig bis dahin unveröffentlichte genetische Daten von Abstrichen, die auf dem Huanan Markt im Januar 2020 genommen waren. Die Daten weisen anhand von DNA-Bestandteilen auf die Anwesenheit von – illegal gehandelten – Säugetieren hin, stärken die Zoonose-Theorie und schwächen die Laborunfall-Theorie. Unklar blieb, warum das chinesische CDC die Daten verspätet postete, dann wieder löschte, um sie in der Folge erneut zu posten (Nature News 16.3.2023 <https://tinyurl.com/y3tthr2y>). Die SAGO forderte die chinesischen Wissenschaftler erneut dazu auf, den Blick auf Tiere und tierische Produkte zu richten, die sich vor der Schließung des Marktes am 1.1.2020 auf dem Markt befanden und alle entsprechenden Daten frühestmöglich mit der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft zu teilen (SAGO 9.6.2022).

Fazit

Die endgültige wissenschaftliche Klärung der Frage nach dem Ursprung des SARS-CoV-2 wird durch die obstruktive Haltung der chinesischen Seite erschwert oder verunmöglicht. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse weisen deutlich in Richtung Zoonose-Theorie, zahlreiche Fragen sind aber ungeklärt. Trotzdem können jedoch Lehren aus der SARS-CoV-2-Pandemie gezogen werden, deren Umsetzung zur Senkung des Risikos für künftige Pandemien beitragen würden. So sollten Regelungen getroffen werden, den Übergang von Viren auf Menschen (spillover) auf Wildtiermärkten zu verhindern, die Nutztierhaltung sollte nachhaltiger werden, die Laborsicherheit sollte durch internationale Regulierung zur Gain-of-function-Forschung erhöht werden (Gostin und Gonvall 2023).

5.3.3 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. 77) verlieren bei den Escape-Varianten ihre volle Wirksamkeit. Beim SARS-CoV-2 ist das **Spike-Protein** 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. 333). Eine zweite Infektionswelle in Manaus steht in Verbindung mit der am 12.1.2021 erstmals nachgewiesenen Variante P.1 (Gamma), die mehrere neue Mutationen im Spike-Protein aufweist (Sabino 27.1.2021).

5.3.4 Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung

VUM, VOI, VOC

Neue SARS-CoV-2-Varianten oder – seit 2023 – Omikronsublinien – werden entsprechend tatsächlicher oder noch zu erforschender Eigenschaften wie Übertragbarkeit, Krankheitsschwere, Immunflucht (immune escape) und Verbreitung in der Bevölkerung vom RKI in Anlehnung an die

WHO in folgende Kategorien eingeteilt (Website RKI, Stand 7.12.2021 <https://tinyurl.com/2twmx44y>, WHO 2023):

- Variante unter Monitoring / variant under monitoring (VUM): Variante mit genetischen Veränderungen, die möglicherweise zu erhöhten Risiken führen und daraufhin zu beobachten sind
- Variante von Interesse / variant of interest (VOI): Variante, die wegen o. g. Eigenschaften und ihrer epidemiologischen Bedeutung (z. B. steigende Fallzahl, Verbreitung in der Bevölkerung) global bedeutsam werden kann
- Besorgniserregende Variante / variant of concern, VOC): VOI mit zusätzlichen erschwerenden Merkmalen, die auf ein neu auftretendes Risiko für die globale öffentliche Gesundheit hinweisen

Benennung der Varianten

Als Wildtyp werden die zu Beginn der Pandemie aufgetretenen Varianten bezeichnet. Das erstmals identifizierte und analysierte Virus erhielt die Bezeichnung Wuhan-HU1, sein Genom wurde im Januar 2020 veröffentlicht. (Website NIH <https://tinyurl.com/ja6xywmn>).

Am 31.5.2021 fasste die Weltgesundheitsorganisation die Bezeichnung der Varianten neu. Die besorgniserregenden Varianten (VOCs) und die Varianten von Interesse (VOIs) erhielten Buchstaben des griechischen Alphabets. So erhielt die in Großbritannien erstmals nachgewiesene Variante B.1.1.7 die Bezeichnung Alpha, die in Südafrika aufgetretene Variante B.1.351 die Bezeichnung Beta und die in Brasilien aufgetretene Variante B.1.1.28.1 die Bezeichnung Gamma. Damit sollte die Stigmatisierung der bisher namensgebenden Region des ersten Nachweises vermieden werden. Seit dem 15.3.2023 erhalten nur noch die VOCs griechische Buchstaben, VOIs erhalten Bezeichnungen aus Buchstaben und Ziffern entsprechend der Pangolin-(Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages)Nomenklatur (<https://cov-lineages.org/resources/pangolin.html>).

Verbreitung der Varianten



Für die Geschichtsbücher: Alpha-, Delta- und Omikronvariante in Deutschland

Die Varianten Alpha, Beta, Gamma und Delta sowie die ursprüngliche Omikronvariante B.1.1.529 sind mittlerweile vollständig von neueren Virusmutationen verdrängt und werden seit dem 15.3.2023 von der WHO als in der Vergangenheit zirkulierende VOCs bezeichnet.

Alphavariante

Im Dezember 2020 wurde in der englischen Grafschaft Kent eine neue Variante nachgewiesen, die als die Alphavariante B.1.1.7 bezeichnet und von der WHO noch im Dezember 2020 zur VOC erklärt wurde. In Deutschland hatte sich die Alphavariante ab der Kalenderwoche 2/2021 innerhalb weniger Wochen zur vorherrschenden Variante entwickelt (Abbildung 5–3). Ende Juli 2021 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).

Betavariante

Die in Südafrika im Mai 2020 aufgetretene Betavariante B.1.351 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. 32) 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.

Omikronvariante B.1.1.529

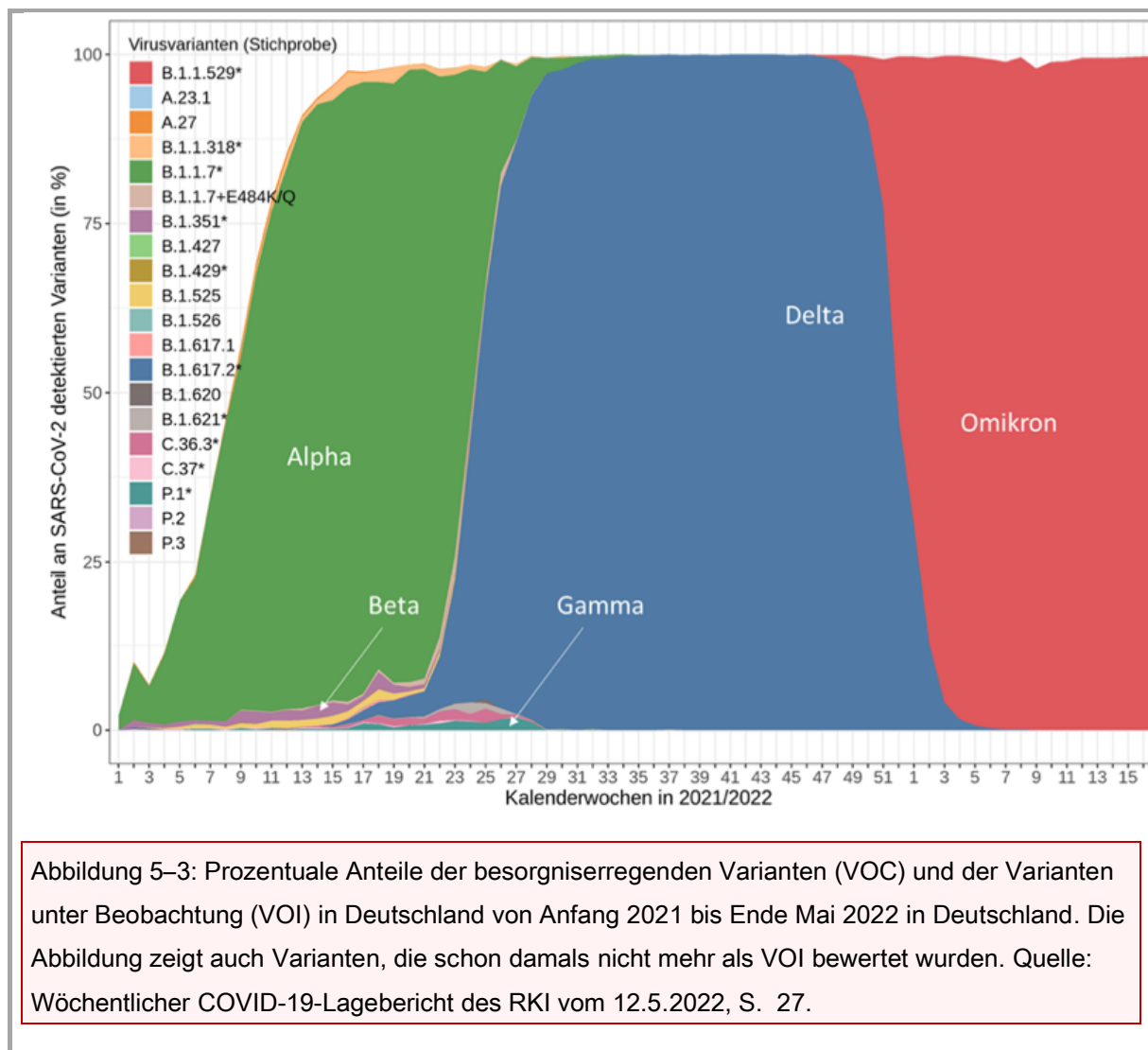
Die Variante Omikron B.1.1.529 wurde erstmals am 9. November 2021 in Südafrika nachgewiesen (Pressemitteilung WHO 26.11.2021 <https://tinyurl.com/ycknt26y>). Die Variante wurde im Zusammenhang mit stark ansteigenden COVID-19-Inzidenzen in Südafrika und dem benachbarten Botswana entdeckt und innerhalb 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>). Am 3.3.2023 nahm das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) diese Einstufung zurück, weil die Variante nicht mehr zirkuliert, ebenso wie die Untervarianten BA.2 BA.4 und BA.5 (Website ECDC <https://tinyurl.com/pydbbwfe>).

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

Ausbreitungsdynamik

Die Aufeinanderfolge und Ausbreitungsdynamik der Alpha-, Delta- und Omikronvariante in Deutschland von Anfang 2021 bis Anfang Mai 2022 zeigt Abbildung 5–3.



5.4 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 5–4).

Immunantwort und Immunität

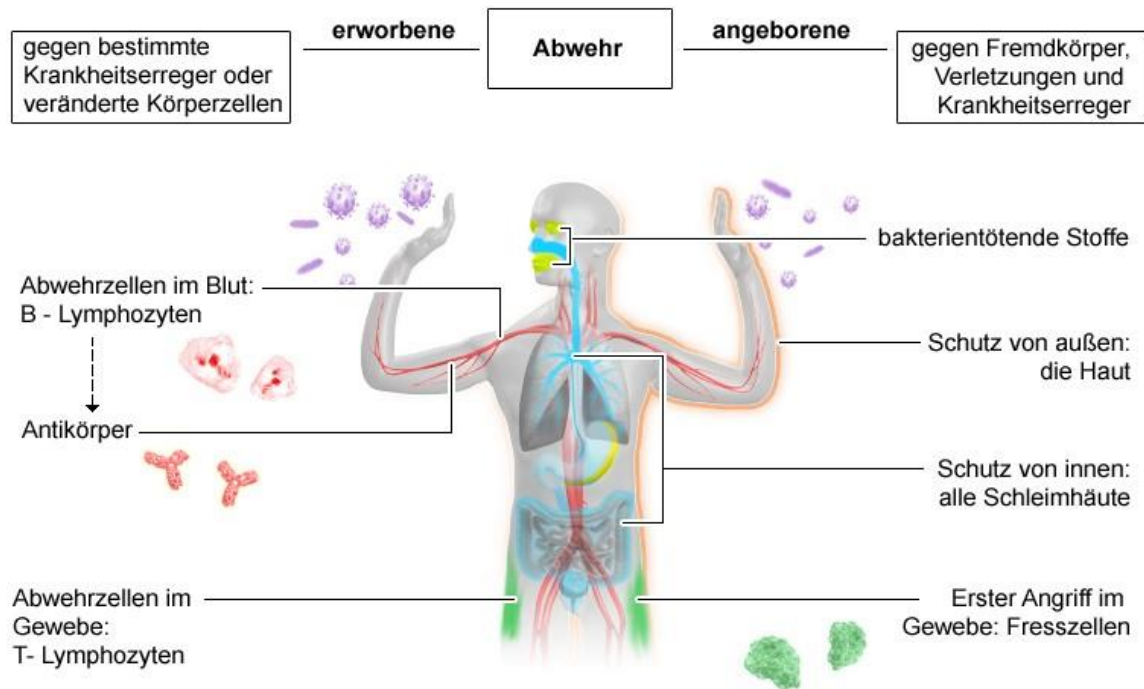


Abbildung 5–4: Angeborene und erworbene Immunabwehr.

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 5–5 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.

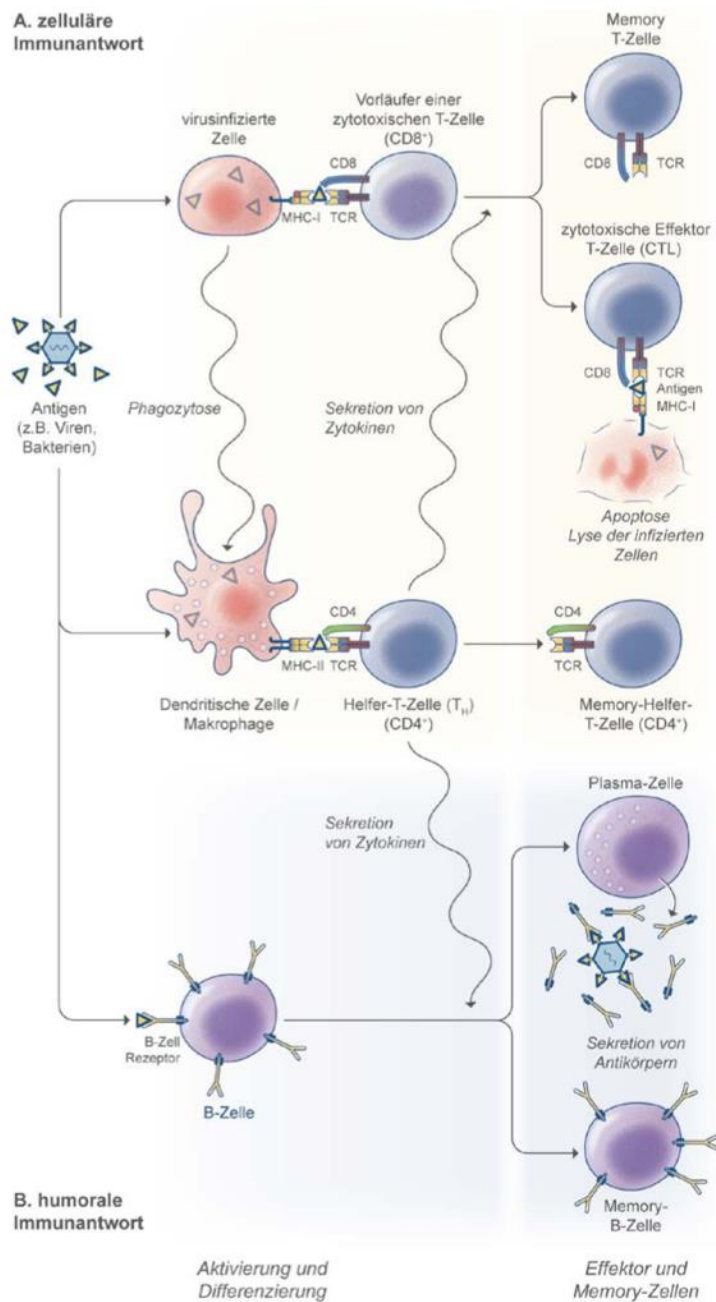


Abbildung 5–5: Zelluläre und humorale Komponenten des erworbenen Immunsystems.

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 (Plasmazellen) 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 5–6 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).

Covid-19 Disease Severity 				
	Asymptomatic Infection	Symptomatic Infection	Severe Disease, Hospitalization	Death
Antibodies	++++	+++	++	++
T Cells	+	++	++++	++++

Abbildung 5–6: 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. 70).

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 Schleimhautimpfstoff 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.

Die 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. 106; RKI <https://tinyurl.com/yztfmbmb>), beim Coxsackievirus (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; Impfung und infektionsverstärkende Antikörper

Das Dengue-Fieber wird durch den Dengue-Virus (DENV) verursacht, dass durch eine Stechmücke übertragen wird. Das DENV ist hauptsächlich in Regionen mit tropischem bzw. subtropischem Klima zu finden, breitet sich jedoch weiter aus, auch nach Europa. Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung ist gefährdet. Die Zahl der Infektionen nimmt seit dem Jahr 2000 zu und wird nach einer Modellrechnung auf 390 Mio. jährlich geschätzt, von denen 96 Mio. klinisch manifest werden. Die Infektion verläuft meist asymptomatisch, häufig mild, in manchen Fällen aber schwer und auch tödlich („severe dengue“). (WHO-Website Dengue and severe dengue, Stand 17.3.2023 <https://tinyurl.com/8u4x9jp9>).

Im Dezember 2015 wurde der Impfstoff Dengvaxia® der Firma Sanofi Pasteur 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 sind **infektionsverstärkender Antikörper** (siehe oben). Die Impfung ist daher nur bei Personen indiziert, die bereits Antikörper gegen das DENV entwickelt haben.

Dieser potenzielle Schaden der Impfung tritt nur dann auf, 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. 186).

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 Spike-Protein 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>).

5.5 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 5–7) 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 5–7: 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:

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

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?“

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

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?“

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

5.5.1 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.

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

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 5–8). 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. 86).

Niedrige Prävalenz (0,05 %, Abbildung 5–8, 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 %.

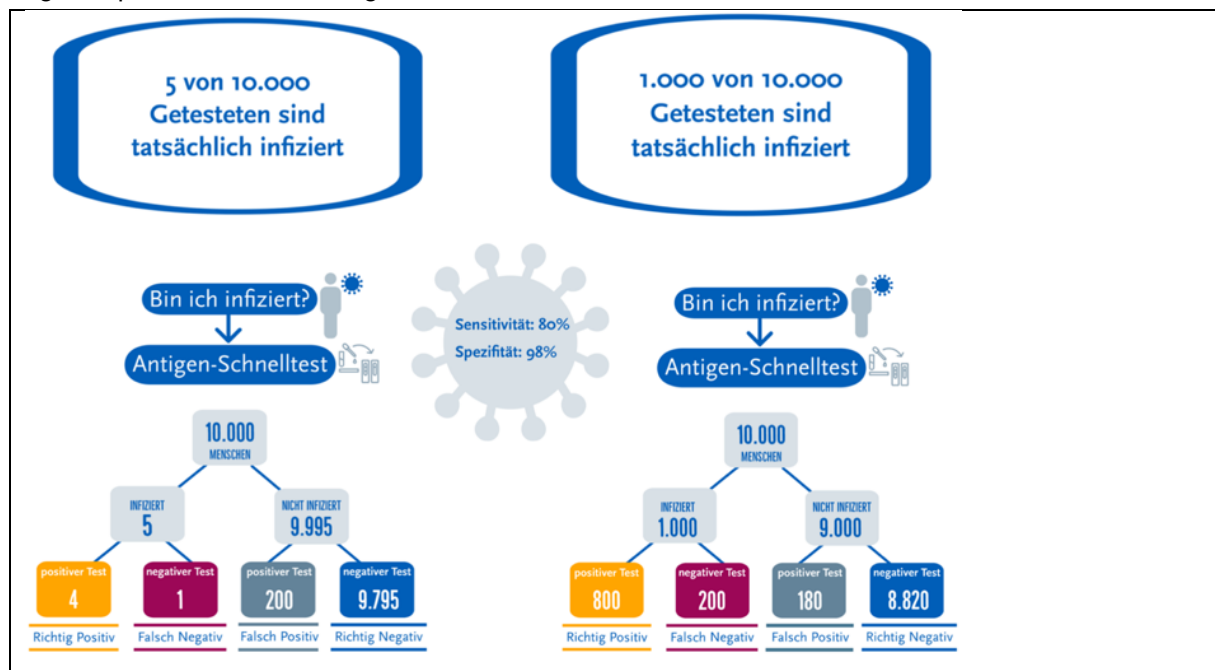


Abbildung 5–8: Corona-Schnelltest-Ergebnisse verstehen.

Quelle RKI 2020 <https://tinyurl.com/y3awayfh>

Hohe Prävalenz (10 %, Abbildung 5–8, 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. 83) 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: Rowohlt Taschenbuch Verlag; 2006. Kapitel 1 Ohne Panik positiv. Aussagekraft von Früherkennungsuntersuchungen
- Mit an Wahrscheinlichkeit grenzender Sicherheit: logisches Denken und Zufall: Rowohlt Taschenbuch Verlag; 2017. Kapitel 7 Die Nadel im Heuhaufen (hier insbesondere zur Frage der Niedrigprävalenz)

5.5.2 Testverfahren

Abbildung 5–9 zeigt die Viruslast und die Phase, in der das SARS-CoV-2-Virus durch PCR-Test bzw. durch den Antigenschnelltest nachweisbar ist.

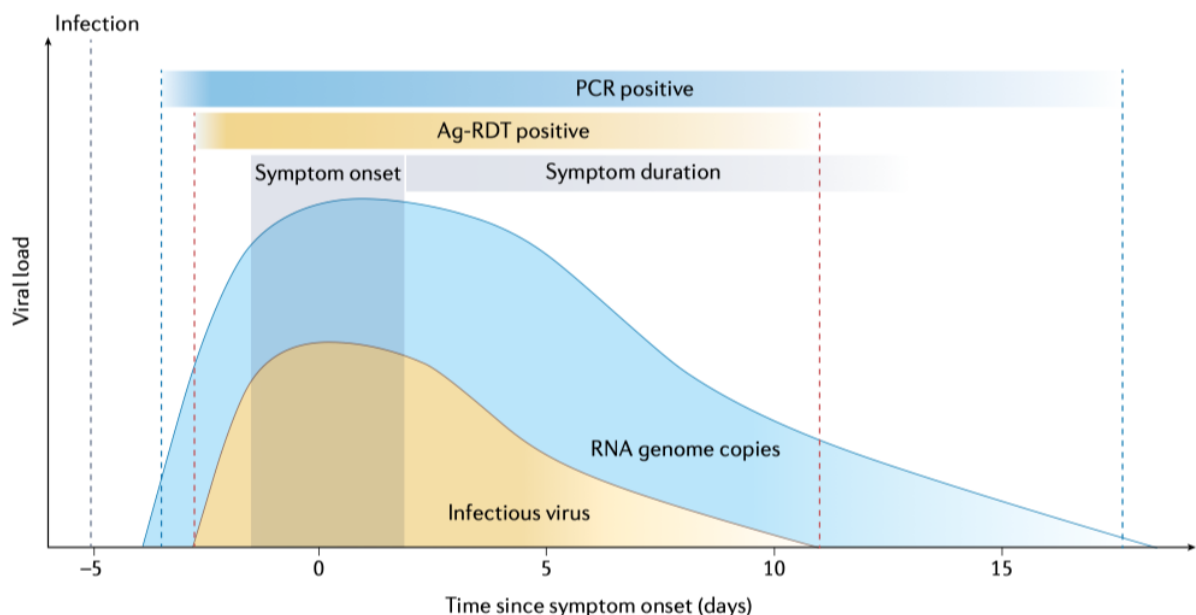


Abbildung 5–9: Viruslast und Nachweisbarkeit von SARS-CoV-2-Virus (Ursprungsvariante) im PCR-Test und im Antigenschnelltest im Hinblick auf Krankheitssymptome. Quelle: Puhach et al. 2023

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 (Spike-Protein-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 vervielfältigt, bis es mit fluoreszierenden Stoffen sichtbar wird (Abbildung 5–10). 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. 249) nicht geeignet (Vierbaum et al. 21.1.2022).



Abbildung 5–10: 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. 80) 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 5–9). 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. 80) 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. 89).



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. 83). 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. 84) zu beurteilen ist. Zur (Nicht-)Übereinstimmung von PCR-Test und Anwesenheit infektiöser Viren s.a. S. 92

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 5–11: 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 Erregers 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 war Bestandteil der Nationalen Teststrategie (s. S. 89), die in der Coronavirus-Testverordnung (Gesetze im Internet <https://tinyurl.com/48m5huxf>) geregelt war.

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



Abbildung 5–12: 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).

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 (Scheiblaue 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. 81).

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 5–13). 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).

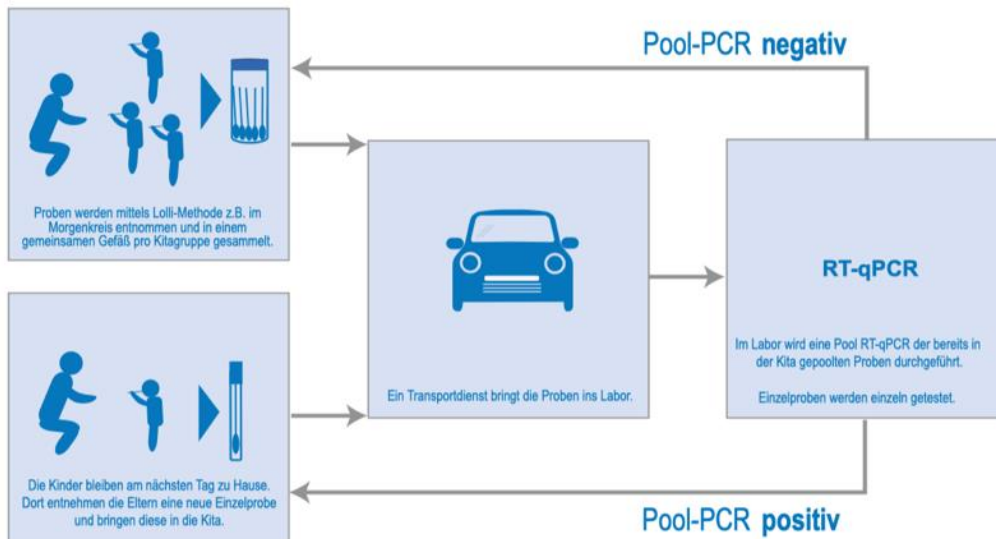


Abbildung 5–13: Durchführung der Lolli-Methode als Testkonzept. Quelle: Dewald et al. 12.8.2021

Antikörpermessung

Antikörper sind Proteine, die in der Auseinandersetzung des Organismus mit einem Erreger (Antigen) gebildet werden (s. S. 77). 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. 179) 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. 80 ff.).

5.5.3 Nationale Teststrategie und Corona-Testverordnung

Die Nationale Teststrategie SARS-CoV-2 war Bestandteil einer Strategie nicht-pharmakologischer Interventionen zum Schutz vor SARS-CoV-2-Infektionen. Die Teststrategie wurde über die

Coronavirus-Testverordnung (TestV) umgesetzt. Die TestV regelte Ansprüche von Personen auf kostenlose Tests (PCR-Test, PoC-Antigen-Test), die Priorisierung der Testdurchführung, die Häufigkeit der Testungen, die Abrechnung der Leistungen und deren Finanzierung aus dem Gesundheitsfonds der gesetzlichen Krankenversicherung. Die TestV trat am 8.6.2020 in Kraft und wurde mehrfach der Pandemiesituation und der Verfügbarkeit des PCR-Tests angepasst. Die TestV lief am 28.2.2023 aus, seitdem besteht kein Anspruch mehr auf kostenlose Tests. Die Chronik der TestV hat das BMG auf einer Website festgehalten (<https://tinyurl.com/bddz7heza>).

In der TestV vom 8.6.2020 (Bundesanzeiger <https://tinyurl.com/2nbs2ju3>) ging es um den PCR-Test für asymptomatische Kontaktpersonen von SARS-CoV-2-Infizierten. Mit der TestV vom 8.3.2021 wurde die variantenspezifische Testung, die Bürgertestung mit einem PoC-Antigen-Test und der PCR-Bestätigungstest bei positivem PoC-Antigen-Test eingeführt. Am 11.2.2022 wurde die TestV dem Infektionsgeschehen unter der Omikronvariante angepasst, die Bestätigung eines positiven Antigen-Tests durch einen PCR-Test wurde wegen der hohen Inzidenzen für nicht notwendig erklärt und die „Freitestung“ zur vorzeitigen Beendigung aus Isolierung oder Quarantäne durch den Antigentest für zulässig. Am 25.11.2022 wurde der Kreis der Anspruchsberechtigten wegen der verbesserten Immunitätslage in der Bevölkerung reduziert, insbesondere entfiel die anlasslose Testung asymptomatischer Personen in Form der Bürgertestungen.

Eine Liste mit allen Leistungen, die im Rahmen der Pandemie aus dem Gesundheitsfonds finanziert wurden, findet sich mit Stand Mai 2023 auf einer Website des Bundesamtes für soziale Sicherung (<https://tinyurl.com/mwcky32y>).

6 Coronavirus-Krankheit-2019

6.1 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 Spike-Protein an Rezeptoren der Zelloberfläche (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) und dringt in die Zellen ein (Abbildung 10–2).

Wie ansteckend ein infizierter Mensch ist, hängt u. a. von seiner Viruslast (S. 62) ab und der damit verbundenen Anzahl von Viren, die er oder sie beim Atmen bzw. Husten absondert („shedding“). Die Verlaufskurve der Viruslast zeigt Abbildung 5–9. 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 6–1).

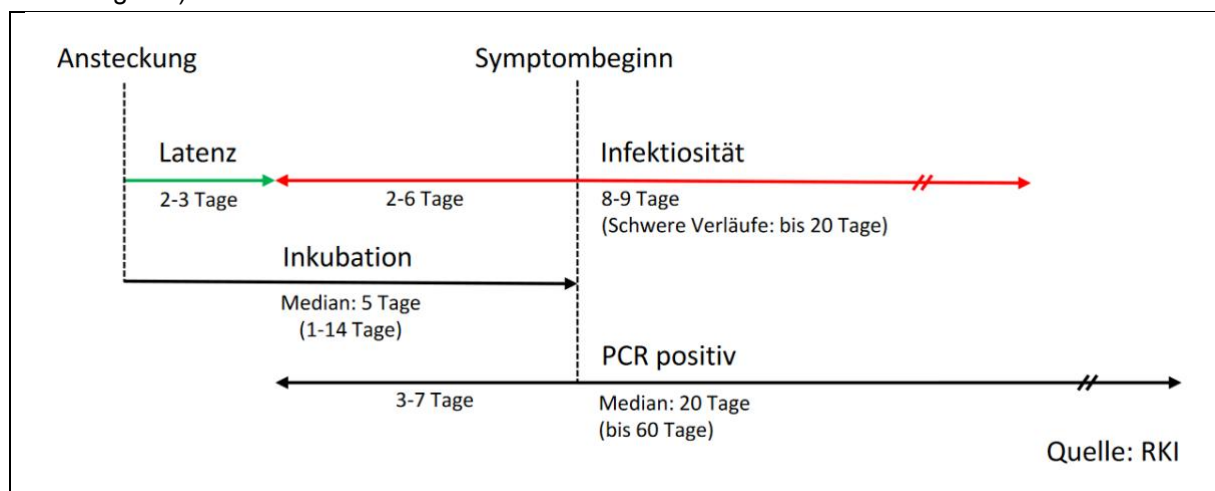


Abbildung 6–1: Infektiosität SARS-CoV-2.

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. 74) 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 $\frac{2}{3}$ 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).

6.2 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).

6.3 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 Müdigkeit. Die schwere Erkrankung ist durch Virusbefall der Lunge gekennzeichnet, was sich in Kurzatmigkeit bzw. Luftnot und einer erniedrigten Sauerstoffsättigung des Blutes zeigt (Abbildung 6–2.

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

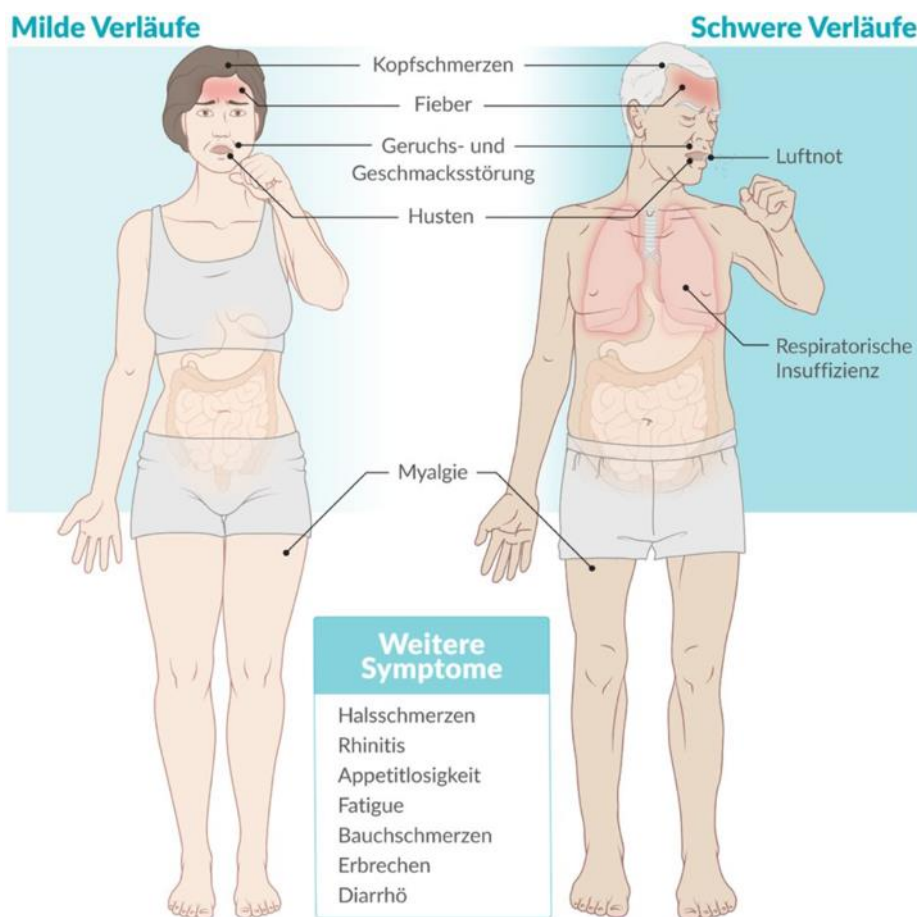


Abbildung 6–2: Symptome bei COVID-19. Quelle Amboss

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 6–1. Es handelt sich um eine Anpassung der entsprechenden WHO-Leitlinie (WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline <https://tinyurl.com/2p8v6s76>).

Tabelle 6–1: 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, auch Pneumonie, jedoch ohne zusätzliche O2-Supplementation
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert als: sO2 < 90-94% unter Raumluft, Atemfrequenz > 30/min, radiologische Zeichen einer Pneumonie
Kritische Erkrankung	Hyperinflammation (systemische Entzündungsreaktion 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. 121 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).

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:
 - o Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck)
 - o chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
 - o chronische Nieren- und Lebererkrankungen
 - o Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
 - o Krebserkrankung
 - o 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 genannten 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 von akutem COVID-19

Die akute Erkrankung geht auch bei leichteren Verläufen mit erhöhten Risiken für Thrombosen, Lungenembolien und Blutungen sowie Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden) einher.

Langzeitfolgen werden im Abschnitt Long Covid weiter unten vertieft (s. S. 133 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 Thromboserisikos durch Vektorimpfstoffe s. S. 208.

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 404 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>

6.4 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 Spike-Protein bindenden neutralisierenden Antikörpern (Immunflucht, S. 70).

- 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. 74) 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 Deltavariante 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. 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. 163.

6.5 COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen

Epidemiologie

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. 62) ähnlich hoch wie bei Erwachsenen (Jones et al. 25.5.2021, Puhach et al 2023).

In der Corona-KiTa-Studie (Kuger et al.2022) waren Empfänglichkeit und Übertragung bei den Kita-Kindern teils höher als bei Kita-Mitarbeitenden (s. S. 302).

Bereits früh in der Omikronwelle machten in Deutschland die meisten Kinder eine Infektion durch, zwischen Februar und April 2022 stieg 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 Atemwege, 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. 62) einen relativen Schutz gegenüber dem SARS-CoV-2 zu haben (Kreuzimmunität, Dowell et al. 2022).

Symptomatik und Krankheit

Die Infektion zeigt sich mit den unspezifischen Symptomen 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. Der Anteil asymptomatischer Verläufe wurde unter dem Wildvirus in einer systematische Übersichtsarbeit auf 15 bis 42 % geschätzt (Viner et al. 20.12.2020). Die Infektion mit dem leichter übertragbaren Deltavirus verlief in einer Studie auf Grundlage elektronischer Patientenakten in 66 % der Fälle asymptomatisch (Forrest et al. 2022).

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 %), Müdigkeit (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).

Symptomatik und Krankheitsverlauf sind bei Kindern und Jugendlichen in der Regel milder als bei Erwachsenen. Zu den Risikofaktoren für schwere Verläufe zählen laut STIKO 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).

Melderegister der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) richtete 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 6–3). 3,0 % der Kinder mussten auf eine Intensivstation aufgenommen werden.

COVID-19-Fälle: Alter in Jahren

Gemeldete Fälle vom 01.01.2020 - 30.11.2022

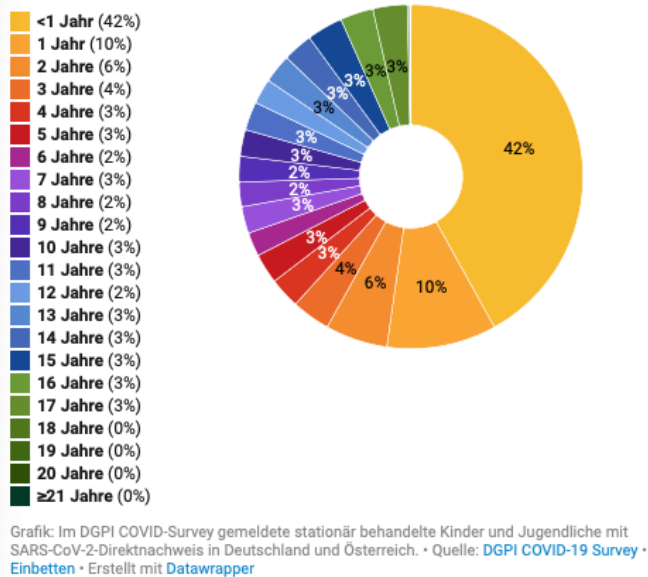


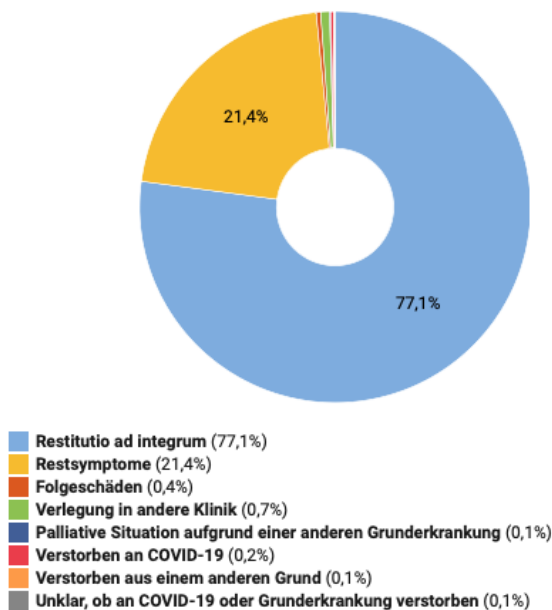
Abbildung 6–3: Altersverteilung der wegen COVID-19 stationär behandelten Kinder und Jugendlichen 1.1.2020 bis 30.11.2022. Quelle: DGPI COVID-19-Survey

<https://dgpi.de/covid-19-survey-update/>

Das Ergebnis bei Entlassung aus dem Krankenhaus war weit überwiegend günstig (Abbildung 6–4): 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).

COVID-19-Outcome bei Entlassung

Gemeldete Fälle vom 01.01.2020 - 30.11.2022



Grafik: Im DGPI COVID-Survey gemeldete stationär behandelte Kinder und Jugendliche mit SARS-CoV-2-Direktnachweis in Deutschland und Österreich. • Quelle: [DGPI COVID-19-Survey](#) • Einbetten • Erstellt mit [Datawrapper](#)

Abbildung 6–4: 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/>

Schwere Krankheitsverläufe mit Aufnahme ins Krankenhaus standen in Verbindung mit den Merkmalen männliches Geschlecht, Afroamerikaner:in, Übergewicht und einigen komplexen Vorerkrankungen (pediatric complex chronic condition, PCCC). Dies ergab die Auswertung der elektronischen Krankenakten von 1,1 Mio. Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahren, die in der Datenbank der National COVID Cohort Collaborative (N3C, <https://ncats.nih.gov/n3c>) erfasst sind. 167.262 (15,6 %) Kinder und Jugendliche waren bis zum 24.9.2021 positiv getestet. 10 245 (6.1%) der positiv Getesteten mussten im Krankenhaus behandelt werden mussten, bei 1423 (13,9 %) 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. (Martin et al. 8.2.2022).

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 COVID-19-Inzidenz im Dezember 2021 und Januar 2022. Im Vergleich zur Infektion mit der Deltavariante war unter der Omikronvariante der

Anteil der Kinder geringer, die eine Notaufnahme aufsuchten, ins Krankenhaus aufgenommen wurden oder mechanische beatmet werden mussten (Wang et al. 1.4.2022).

COVID-19-bedingte Todesfälle sind bei Kindern und Jugendlichen sehr selten. Die dem RKI bis Oktober 2022 als mit bzw. an COVID-19 Verstorbenen unter 18 Jahren zeigt Tabelle 6–2. Für die Unterscheidung „an oder mit“ COVID-19 wurde jeder einzelne Todesfall untersucht. Bei der überwiegenden Mehrheit der verstorbenen Kinder und Jugendlichen lag eine schwere Grunderkrankung vor, wie z. B. Herzerkrankungen, neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen oder Immundefizienz; bei wenigen Kindern war zum Zeitpunkt des Todes keine Grunderkrankung bekannt (STIKO 23. Aktualisierung 17.11.2022, S. 27).

Tabelle 6–2: Mit einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. an COVID-19 Verstorbene <18-Jährige, differenziert nach Altersgruppe, 01.03.2020 bis 10.10.2022.

Quelle: STIKO, 23. Aktualisierung 17.11.2022, S. 27

	<365 Tage	1–4 Jahre	5–11 Jahre	12–17 Jahre	Gesamt <18 Jahre
Mit SARS-CoV-2-Infektion	19	20	23	24	86
COVID-19 als primäre Todesursache	10	13	15	17	56

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).

Die Auswertung der Daten von 627 COVID-19-Patient:innen unter 21 Jahren ergab erhöhte Werte für Entzündungsmarker und Anomalien der Blutgerinnung. Für die Untersuchung wurden die Daten von 27 Krankenhäusern in 6 Ländern zusammengeführt (Bourgeois et al. 11.6.2021).

6.5.2 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 100.000 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 vom 1.1.2020 bis zum 30.4.2023 926 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 zur Epidemiologie von 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 während 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 Impfkomplicationen 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).

6.5.3 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 3–1). 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 aufgehoben 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 47/2022 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).

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>).

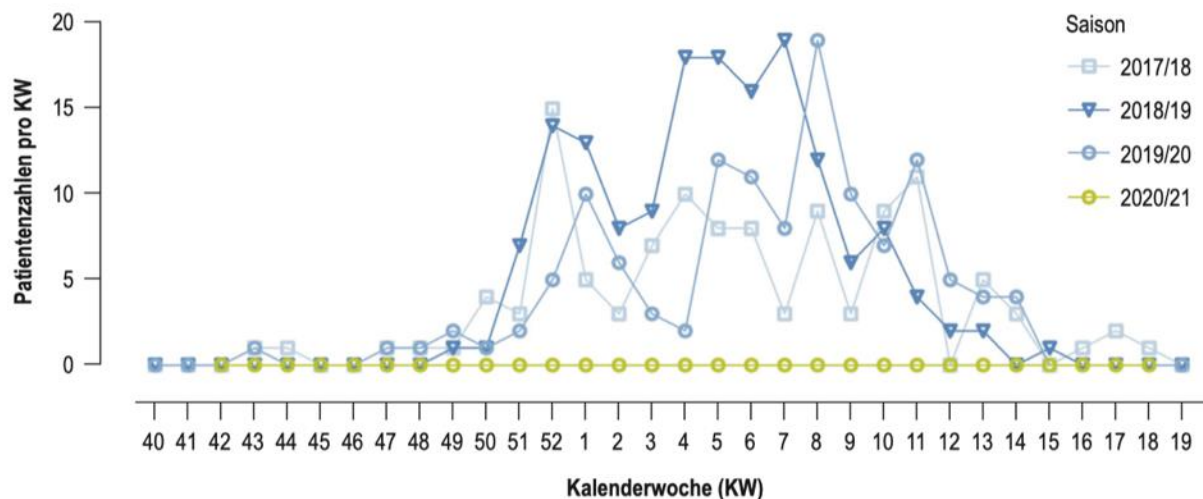


Abbildung 6–5: Krankenhausbehandlungen (Patientenzahlen pro Kalenderwoche) in Norddeutschland (Zentren Hannover, Oldenburg, Flensburg) wegen Atemwegsinfektion mit dem respiratorischen Synzytialvirus (RSV). Quelle: Lange et al. 11.8.2021

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 6–6 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>).

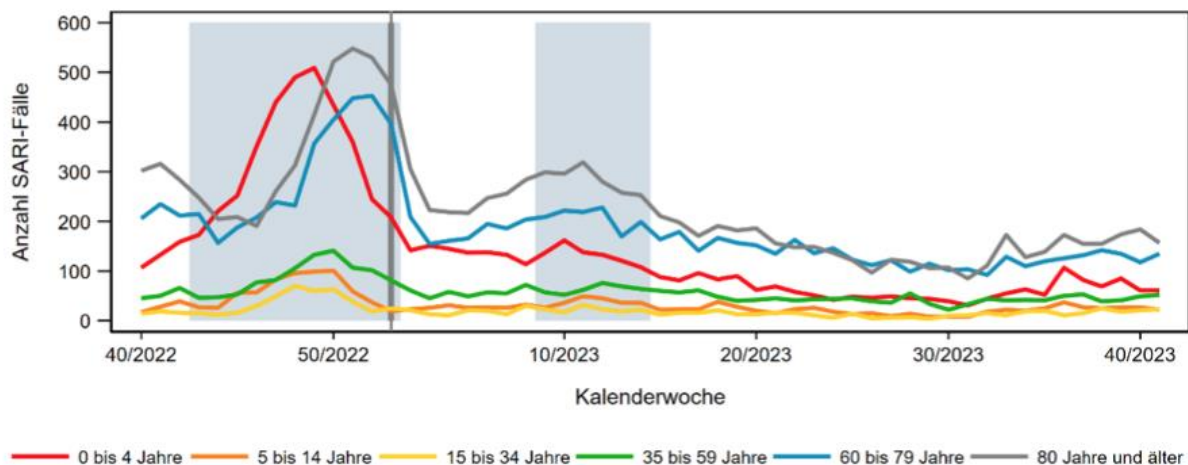


Abbildung 6–6: Wöchentliche Anzahl der neu im Krankenhaus aufgenommenen Fälle mit schweren akuten Atemwegsinfektionen (SARI) nach Altersgruppen. Senkrechter Strich: 1. KW des Jahres, Zeitraum der Grippewelle farbig hinterlegt. Datengrundlage: Meldungen aus 70 Sentinelkliniken. Quelle: Arbeitsgemeinschaft Influenza, ARE Wochenbericht Kalenderwoche 41/2023 (9.-25.10.2023), S. 5 <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 6–6 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.

6.5.4 Erhöhte Inzidenz von Typ-1-Diabetes in der Pandemie

Die Inzidenz von Diabetes Typ 1 war während der Pandemie höher als vor der Pandemie. So lautet das Ergebnis einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus 42 Studien mit 102.984 Teilnehmer:innen unter 19 Jahren. Beim Typ-1-Diabetes handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die zur Zerstörung der Insulin-produzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse führt und überwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftritt. Die Studien umfassten einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten vor und 12 Monaten während der Pandemie. In den ersten 12 Monate der Pandemie war im Vergleich zum Prä-Pandemie-Zeitraum die Inzidenz um 14 % und in den Monaten 12 bis 24 um 27 % erhöht. Auch stieg der Anteil der Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose eine Stoffwechselentgleisung (diabetische Ketoazidose) vorlag (D'Souza et al. 2023).

Die Diagnose von COVID-19 war bei Kindern in Bayern in den Jahren 2020/2021 mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, einen Typ-1-Diabetes zu entwickeln. Dies ergab die Analyse der Abrechnungsdaten von knapp 1,2 Mio. Kindern im Bereich der KV Bayern. Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes betrug im Präpandemie-Zeitraum 2018/2019 19,5 pro 100.000 Kinder, im Pandemie-Zeitraum 2020/2021 29,9 pro 100.000 Kinder. Bei vorangegangener COVID-19-Diagnose betrug die Inzidenz 55,2 pro 100.000 Personenjahre, bei Kindern ohne COVID-19-Diagnose 28,5 pro 100.000 Personenjahre (Weiss et al. 2023).

Welche Mechanismen zur Erhöhung beitragen könnten, ist unklar. Direkte Effekte einer SARS-CoV-2-Infektion werden diskutiert, ebenso wie indirekte Effekte durch die Eindämmungsmaßnahmen. Allerdings unterscheiden sich Antikörper gegen das Coronavirus von den Antikörpern, die an der Entstehung des Typ-1-Diabetes beteiligt sind. Wegen der langen Beobachtungszeit in der Studie von D'Souza et al. dürfte das vorübergehend geminderte Hilfesuchverhalten als Ursache ausscheiden. Als indirekte Ursache könnte die Gewichtszunahme von Kindern und Jugendlichen während der Pandemie eine Rolle spielen.

Zur Frage, ob die COVID-19-Impfung das Diabetesrisiko steigert, liegt eine deutsche Studie mit Daten der IMS® Disease Analyzer Datenbank vor, die aus einem repräsentativen Panel von allgemeinmedizinischen Praxen und Facharztpraxen gespeist wird. Untersucht wurden alle neu zwischen 1.4. 2021 und 31.3.2022 aufgetretenen Diabetesdiagnosen, bezogen auf den Zeitraum 6 Monate vor und 6 Monate nach der 1. Impfdosis. Insgesamt handelt es sich um 6198 neue Diabetesfälle, davon 3579 Personen im Zeitraum vor und 2619 Personen im Zeitraum nach der 1. Dosis. Das Inzidenzratenverhältnis (IRR) betrug 0,79, d. h. die Inzidenz war im Zeitraum nach der Impfung niedriger als vor der Impfung. Somit gibt diese Studie keinen Hinweis auf eine Erhöhung der Diabetesinzidenz im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung. Zur Frage, ob die Impfung vor Diabetes schützt, wären weitere Studien erforderlich (Kowall et al. 24.6.2023).

6.6 COVID-19 in der Schwangerschaft

Schwangere waren schon in früheren Pandemien und bei Ausbrüchen von Infektionskrankheiten eine besonders gefährdete Gruppe, so in der Influenza Pandemie von 1918, in der Influenzavirus H1N1-Pandemie („Schweinegrippe“) von 2009, sowie bei den Krankheitsausbrüchen durch das SARS-Coronavirus im Jahr 2002 und das MERS-Coronavirus im Jahr 2021 (Healey 2021). Die Literatur zu den Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf eine Schwangerschaft, also auf die Gesundheit von Mutter, Ungeborenem und Neugeborenem, ist umfangreich. Zahlreiche Einzelstudien sowie eine Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen liegen vor. Bei den Einzelstudien handelt es zumeist um prospektive oder retrospektive Kohortenstudien (S. 34).



Auf den Punkt gebracht: COVID-19 in der Schwangerschaft

Wie auch andere Infektionen erhöht eine COVID-19-Infektion in der Schwangerschaft die Risiken für Mutter und Kind. Unter der Omikronvariante sind die Risiken weniger erhöht als unter den Prä-Omikronvarianten. Die COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft schützt vor Komplikationen



Begriffsklärung Totgeburt / Fehlgeburt / Abort / Frühgeburt

Eine **Totgeburt** liegt vor, wenn ein Kind ohne Lebenszeichen geboren wurde und das Gewicht des Kindes mindestens 500 Gramm beträgt oder das Gewicht des Kindes unter 500 Gramm beträgt, aber die 24. Schwangerschaftswoche (SSW) erreicht wurde. Andernfalls liegt bei Fehlen von Lebenszeichen eine **Fehlgeburt** (Synonym: Abort) vor.

Quelle: Personenstandsverordnung – PStV § 31 <https://tinyurl.com/59868wju>

Eine **Frühgeburt** ist definiert als eine Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche

Schwangerschaftskomplikationen mit und ohne COVID-19-Infektion

Systematische Übersichtsarbeiten

Schwangere mit Covid-19 haben im Vergleich zu Schwangeren ohne Covid-19 ein höheres Frühgeburts- und Mortalitätsrisiko, ihre Babys ein höheres Risiko für die Aufnahme auf die Intensivstation, lautet das Ergebnis einer systematische Übersichtsarbeitsarbeit über 435 Kohortenstudien mit 293.152 schwangeren oder kürzlich schwangeren Frauen. Die Studien wurden zwischen dem 1.12.2019 und 27.4.2021 veröffentlicht, so dass es sich ganz überwiegend um ungeimpfte Frauen handeln dürfte. Begleiterkrankungen der Mutter wie Diabetes und Hypertonie sowie höheres Alter und Adipositas stellen Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe dar (Allotey et al. 1.9.2020, Update 2, 30.5.2022).

Geimpfte Schwangere haben im Vergleich zu ungeimpften Schwangeren – erwartungsgemäß – ein niedrigeres Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion und ein niedrigeres Risiko für Frühgeburten. Die

Wahrscheinlichkeit für eine Kaiserschnittgeburt ist erhöht. Keine Unterschiede ergaben sich für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Zusammenhang mit der Geburt und auf Seiten des Kindes für Apgar-Score, Fehlbildungen, Fehl- und Frühgeburt, Entwicklungsverzögerungen und Totgeburt. Dies ist das Ergebnis einer systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 37 Studien mit insgesamt 141.107 Schwangeren, von denen 36,8 % geimpft waren (Marchand et al. 15.7.2023).

Einzelstudien

Eine internationale prospektive Kohortenstudie in 18 Ländern schloss zwischen März und Oktober 2020 706 Schwangere mit und 1424 Schwangere ohne COVID-19-Diagnose ein. Bei Schwangeren mit COVID-19-Diagnose im Vergleich zu Schwangeren ohne COVID-19-Diagnose traten Komplikationen wie bluthochdruckbedingte Schwangerschaftserkrankungen (Präeklampsie und Eklampsie), Intensivstationsaufenthalt, Mortalität, Frühgeburt und Kaiserschnitt häufiger auf. In der Gruppe der Infizierten starben 5 Mütter (1,6 %), in der Gruppe der Nicht-Infizierten eine Mutter (0,1 %). Das relative Risiko für schwere Komplikationen und Tod für die Neugeborenen von Müttern mit COVID-19-Diagnose war nach zwei Indizes (severe neonatal morbidity index, SNMI und severe perinatal morbidity and mortality index, SPMMI) um den Faktor 2,66 bzw. 2,14 erhöht. Die Risiken steigen mit der Schwere von COVID-19, sind aber auch bei asymptomatischen Verläufen erhöht (Villar et al. 22.4.2021).

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die elektronischen Patientenakten der Gesundheitseinrichtung Kaiser Permanente Kalifornien von 897 Schwangeren mit und 10.352 Schwangeren ohne SARS-CoV-2-Infektion im 1. Jahr der Pandemie (1.3.2020 bis 16.3.2021) ausgewertet. Für die Frauen mit SARS-CoV-2 zeigten sich u. a. folgende Risikoerhöhungen:

Tabelle 6–3: Risikoerhöhungen für Schwangere mit im Vergleich zu Schwangeren ohne SARS-CoV-2-Infektion. Quelle: Ferrara et al. 2023

Komplikation	Risikoerhöhung (hazard ratio)
Schwere mütterliche Morbidität	2,3
Frühgeburt, <37 Schwangerschaftswochen	2,06
Spontane Frühgeburt	1,61
Medizinisch indizierte Frühgeburt	2,56
Frühe Frühgeburt, Schwangerschaftswochen 22-31	2,24
Mäßige Frühgeburt, Schwangerschaftswochen 32-33	1,63
Späte Frühgeburt, Schwangerschaftswochen 34-36	2,05
Venöse Thromboembolie	6,32

Ein erhöhtes Risiko für Totgeburten ergab sich nicht, wobei die Autor:innen anmerken, dass die Zahl der einbezogenen Frauen möglicherweise nicht ausreichend hoch war, um Unterschiede festzustellen (Ferrara et al. 2022).

Unter 1.249.634 Geburten in US-amerikanischen Krankenhäusern im Zeitraum März 2020 bis September 2021 gab es 8154 Totgeburten (0,65 %). Bei den Frauen 21.653 mit dokumentierter COVID-19-Diagnose traten 273 Totgeburten auf (1,26%), bei 1.227.981 ohne COVID-19 7881 Totgeburten (0,64%). Für Geburten mit COVID-19 betrug das adjustierte relative Risiko für Totgeburten insgesamt 1,9; in der Prä-Deltaphase betrug das Risiko 1,47 (DeSisto et al. 2021).

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Schwangerschaftsverläufe von 6012 Frauen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion aus 6 kanadischen Provinzen 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. Als Einschränkung nennen die Autor:innen die bei den meisten Analysen fehlende Adjustierung aufgrund fehlender Daten (McClymont et al. 2.5.2022).

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Teilnehmer:innen aus 17 US-amerikanischen Krankenhäusern wurde die Risiken für Schwangerschaftskomplikationen von insgesamt 14.104 Frauen erfasst, die zwischen dem 1.3. und 31.12.2020 entbunden hatten. 2352 Frauen hatten eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht, 11.752 waren im PCR-Test negativ. Der aus Tod oder ernster Erkrankung der Mutter im Zusammenhang mit Bluthochdruck, postpartaler Blutung und einer Infektion (außer SARS-CoV-2) zusammengesetzte Endpunkt trat bei 13,4% der Frauen mit und bei 9,2 % der Frauen ohne SARS-CoV-2-Infektion auf, entsprechend einer Risikodifferenz von 4,2 %; das adjustierte relative Risiko betrug 1,41. Alle 5 Todesfälle bei Müttern traten in der Infektionsgruppe auf (Metz et al. 7.2.2022).

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die elektronischen Krankenakten von 489.471 zwischen März und September 2020 zur Entbindung eingewiesenen Schwangeren aus 703 US-amerikanischen Krankenhäusern ausgewertet (Ko et al. 2021). Unter den Schwangeren befanden sich 6550 Patientinnen (1,3 %) mit einer COVID-19-Diagnose. Im Vergleich zu den nicht an COVID-19 Erkrankten wurden folgende Risikoerhöhungen beobachtet:

Tabelle 6–4: Komplikationen bei Schwangeren mit COVID-19 im Vergleich zu Schwangeren ohne COVID-19. Quelle: Ko et al. 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

Bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Geburt eine SARS-CoV-2-Infektion hatten, betrug die Rate von Totgeburten 8,5 pro 1000, bei Frauen ohne Infektion 3,4 pro 1000; die adjustierte Odds ratio beträgt 2,21. Dies geht aus einer nationalen (retrospektiven) Kohortenstudie mit Krankenhausdaten hervor, in die alle Frauen in England einbezogen wurden, die zwischen Ende Mai 2020 und Ende Januar 2021 ein Kind zur Welt brachten. Eine SARS-CoV-2 -Infektion zum Zeitpunkt der Geburt hatten 3527 der 342.080 Frauen. Auch das Risiko für Frühgeburten war mehr als verdoppelt, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Prä-Eklampsie und Eklampsie) waren gut 50 % häufiger (Gurol-Urganci 19.5.2021).

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 Plazenten vom Virus infiziert waren. Die Infektion hatte zur Zerstörung von durchschnittlich 77 % des Gewebes geführt. 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).

Schwangerschaft und Lockdown

Der erste Lockdown im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie ging mit einem Rückgang der Frühgeburten in zahlreichen Hocheinkommensländern einher, wie Studien für Australien, Israel und einige europäische Länder belegen. In Nepal, Uruguay und Kalifornien waren die Frühgeburtssraten

dagegen erhöht, in Kanada, Spanien, Schweden und den USA unverändert. In Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen waren die Frühgeburtsraten erhöht und zwar – soweit Daten vorliegen – zwischen 2 % und 22 %. Die häufigste Ursache für Frühgeburten sind Infektionen; es wäre also plausibel, dass ein Rückgang der Frühgeburtenraten auf die Minderung von Infektionen infolge der Minderung sozialer Interaktionen und Verbesserung von Hygienemaßnahmen durch die Lockdownmaßnahmen zurückzuführen ist. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit ist der Rückgang von Frühgeburten als Folge des Anstiegs von Totgeburten. Dieser Frage ging eine Studie nach, in der 52.067.596 Geburten in 26 Ländern analysiert wurden, die zwischen Januar 2015 und Juli 2020 stattfanden. Davon stammten die Daten von 51.340.025 Geburten (98,6 %) aus 18 bevölkerungsbasierten Datensätzen, die ganze Länder oder Regionen erfassen und den Daten von 727.571 Geburten (1,4 %) aus 26 nicht bevölkerungsbasierten Datensätzen. 3.115.628 Geburten stammen aus der Lockdownphase. Auf Grundlage dieser Daten kalkulieren die Autor:innen einen Rückgang der Gesamtfrühgeburtenrate nach Lockdown um 3 bis 4 %. Der beobachtete Rückgang der Frühgeburten scheint nicht durch einen gegenläufigen Anstieg der Totgeburtenraten in den Hocheinkommensländern bedingt zu sein (Calvert et al. 2023).

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>).

6.7 Sozial ungleiche Auswirkungen auf den Gesundheitszustand



In a nutshell: COVID-19 und soziale Ungleichheit

Die Inzidenz, die Schwere des Verlaufs und die Mortalität von COVID-19 ist in Gruppen mit niedrigerem sozio-ökonomischem Status höher also in hohen Statusgruppen. Auch sind arme Regionen stärker von COVID-19 betroffen als reiche Regionen.

Als mögliche soziale Ursachen für die sozial ungleichen Folgen des SARS-CoV-2 sind zu nennen (Burström und Tao 2020):

- Unterschiede in der Exposition gegenüber dem Virus, z. B.:
 - o beengte Wohnverhältnisse und Mehrgenerationen-Haushalte
 - o erhöhte arbeitsbedingte Exposition durch Niedriglohn-Jobs in Bereichen wie Gesundheit, Soziales, Reinigung, Transport
 - o Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel zur Arbeitsstelle
 - o prekäre Beschäftigung, Fehlen von Sozialversicherung
 - o Mangel an finanziellen Mitteln, um bei Krankheit zu Hause zu bleiben.
- Unterschiede in der Anfälligkeit gegenüber der Infektion, z. B.:

- o 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.:
 - o 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 6–7: Kleine Fahrstühle in Hochhäusern: erhöhtes Infektionsrisiko.
Berlin-Marzahn, Mai 2021, eigenes Foto

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).

In der ersten COVID-19-Pandemiewelle (2.2.-17.5.2020), in die die 1. Lockdown-Periode (16.-31.3.2020) fiel, breitete sich das Virus von wohlhabenden ländlichen Kreisen in Süddeutschland in Richtung ärmerer städtischer und landwirtschaftlich geprägter Kreise aus. 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-Fälle, 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 den Anteil 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).

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).

Fallstudien in kleinräumigen geographischen Einheiten in Dortmund, Solingen, Düsseldorf und Kreis Lippe vom Frühjahr 2020 bis Ende 2021 ergaben höhere Inzidenzen in Regionen, in denen der Anteil der Bewohner mit niedrigem SES und mit Migrationshintergrund größer war, verglichen mit Regionen, in denen die Einwohner sozial besser gestellt waren. Der Auswertung der Daten zum Infektionsgeschehen und der Daten zur sozialen Situation wurde mit 43 Interviews vertieft; befragt wurden u. a. lokale Akteure aus Behörden sowie Vertreter migrantischer Organisationen, sozialer Träger, des Quartiersmanagements und von Integrationszentren. Zu den vielfältigen Gründen für die erhöhte Inzidenz zählen beengtes Wohnen, fehlende Isolations- und Quarantänemaßnahmen aufgrund mangelnder räumlicher Möglichkeiten, Tätigkeit in Bereichen mit vielen Kontakten ohne Möglichkeit zu Homeoffice, Barrieren im Zugang zu Informationen über Infektionsschutzmaßnahmen, fehlende zielgruppenspezifische Adressierung über geeignete Informationskanäle, Barrieren im

Zugang zur Gesundheitsversorgung, unzureichende medizinische Infrastruktur. Problematisch können auch religiöse Gemeinschaften sein, wenn deren Meinungsführer COVID-19 verharmlosen oder Praktiken wie Singen und Beten trotz Kontaktbeschränkungen weiter gemeinsam durchgeführt werden. Zu den Ansatzpunkten zur Verbesserung eines künftigen Pandemiemanagements zählen Kommunikation von Infektionsschutzmaßnahmen und Impfungen in den Muttersprachen, Nutzung zielgruppenspezifischer Informationskanäle, persönliche Ansprache und Einbezug von Multiplikator:innen, Vermeidung stigmatisierender und diskriminierender Außenkommunikation, niedrigschwelliger Zugang zu Impfungen, Vermeidung stigmatisierender und diskriminierender Außenkommunikation Erhöhung des Anteils der Beschäftigten mit Einwanderungsgeschichte im Gesundheitswesen, Beseitigung der medizinischen Unterversorgung von benachteiligten Stadtteilen und Quartieren sowie Verankern des sozialräumlichen Gesundheitsschutzes in der Stadtentwicklung (Manz et. al. 2023).

Das Risiko für einen schweren Verlauf, gemessen an Krankenhausaufenthalten, war nach Daten der AOK Rheinland/Hamburg für Langzeitarbeitslose im Vergleich zu regulär Erwerbstätigen fast verdoppelt und für Empfänger von Arbeitslosengeld I sowie für Niedriglohnverdiener um etwa 30 % erhöht (Wahrendorf et al. 2021).

Haben Kinder arbeitslose Eltern oder leben sie in einer Region mit niedrigerem mittleren Haushaltseinkommen, ist ihr Risiko für einen Krankenhausaufenthalt wegen COVID-19 erhöht. Dies ergab die Auswertung einer Kohorte von 688.705 Kindern und Jugendlichen, die über die AOK Rheinland/Hamburg krankenversichert waren für den Zeitraum vom 1.1.2020 bis zum 13.7.2021. Krankenhausaufenthalte wegen COVID-19 waren 1637 Fällen (0,2 %) allerdings selten (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).

Kumulative Todesfälle pro 100.000 (altersstandardisiert)

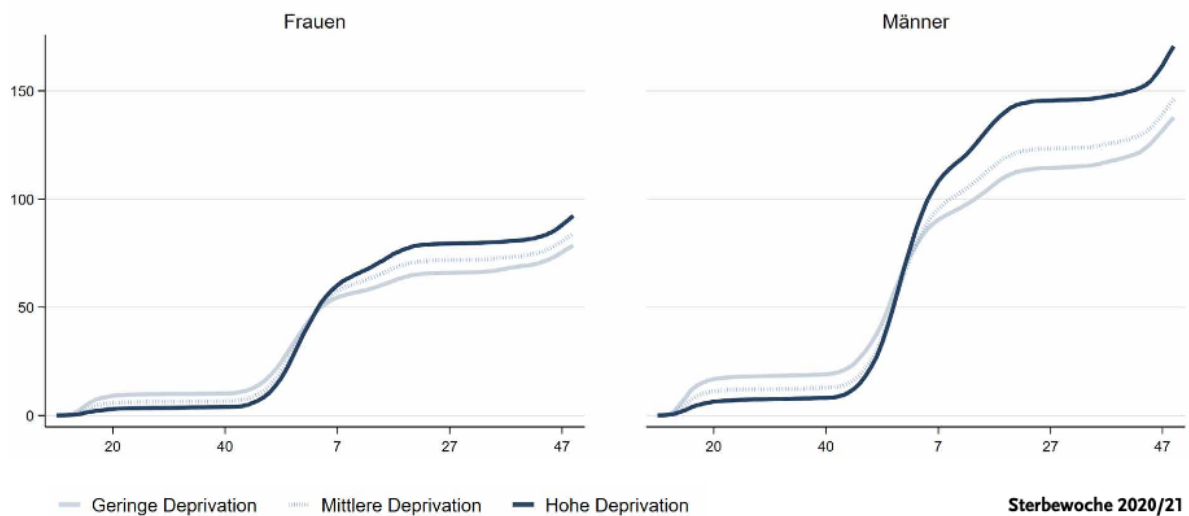


Abbildung 6–8: Kumulative Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 (altersstandardisiert) in Deutschland nach regionaler sozioökonomischer Benachteiligung (Deprivation) und Kalenderwoche des Sterbedatums in 2020/21. Quelle: Hoebel et al. 2022, S. 5

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.

Den Zusammenhang von Übersterblichkeit und sozialen Faktoren auf kleinräumiger Ebene untersuchte eine Studie für England, Italien und Schweden für den Zeitraum vom 1.3.2020 bis 28.2.2021. In allen 3 Ländern erwies sich Deprivation als starker Prädiktor für Übersterblichkeit. Deprivation wird auf regionaler Ebene über Merkmale wie Einkommen, Beschäftigung, Bildung, Gesundheit, Kriminalität und Wohnen gemessen. Ein Zusammenhang mit der Übersterblichkeit wurde auch für die Überbelegung von Wohnungen gefunden (Parkes et al. 2023).

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.

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 6–9.

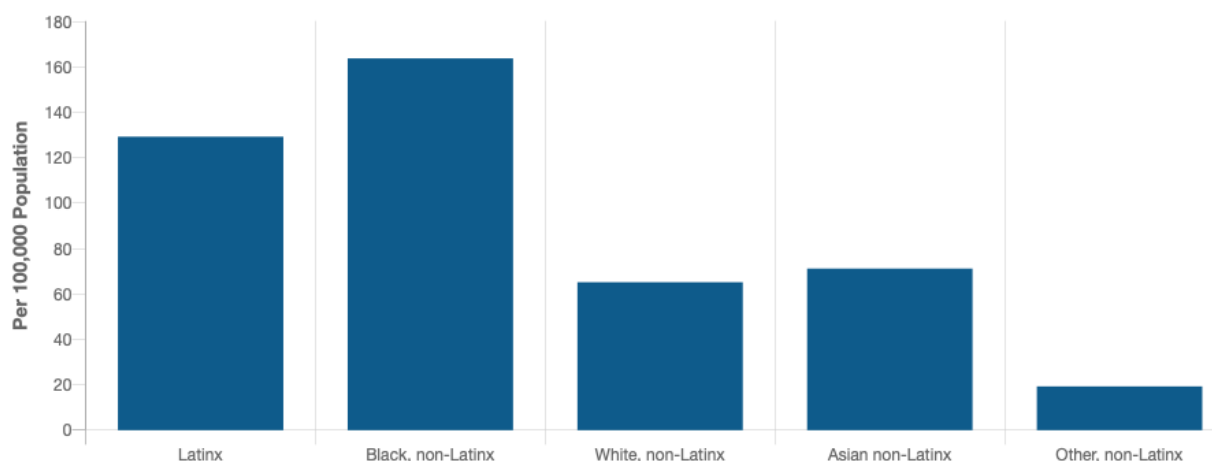


Abbildung 6–9: COVID-19 Sterberaten verschiedener Ethnien in Chicago bis 27.10.2020.

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).



Abbildung 6–10: Class matters: arm oder reich, große oder kleine Wohnung, privilegiert oder benachteiligt – machte auch in der SARS-CoV-2-Pandemie einen Unterschied für die Gesundheit

7 COVID-19-Therapie

Die Therapie von COVID-19 richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Die Einteilung der WHO (Abbildung 7–1) dient auch zur Indikationsstellung für die medikamentöse Therapie.

Schweregrad-Gruppe		WHO-COV-Schweregrad	Punktwert
Keine Infektion	Keine Infektion	Kein pos. Test	0
Milder Verlauf	Keine definierenden Zeichen eines moderaten oder schweren Verlaufes	Asymptomatisch, pos. Test	1
		Symptomatisch, selbstversorgend	2
		Symptomatisch mit Unterstützungsbedarf	3
Moderater Verlauf	- Nicht mild, jedoch in Stufe 5 mit Oxygenierungseinschränkung - i.d.R. SpO2 noch > 90 % bei Verschlechterung der Oxygenierung - Monitoring und intensivstationäre Therapie spätestens in dieser Schwere zu erwägen	Hospitalisiert, ggf. auch nur isoliert bei Zufallsbefund	4
		Hospitalisiert mit Sauerstoffbedarf (Nasensonde bzw. Maske)	5
Schwerer Verlauf	- SpO2 < 90% in Raumluft - Zeichen der Pneumonie mit Dyspnoe und Zeichen der respiratorischen Insuffizienz - Einsatz der Atemhilfsmuskulatur - Stakkatosprache - Atemfrequenz >30/min - Kritischer Verlauf mit manifestem Organversagen - ARDS - Sepsis bzw. septischer Schock - Medikamentöse Kreislaufunterstützung	Hospitalisiert mit NIV bzw. High-Flow-Sauerstoffgabe	6
		Hospitalisiert, intubiert, Horovitz-Quotient > 150	7
		Hospitalisiert, intubiert, Horovitz-Quotient < 150 oder medikamentöse Kreislaufunterstützung	8
		- Hospitalisiert, intubiert, Horovitz-Quotient < 150, medikamentöse Kreislaufunterstützung und 1 von 2 folgenden Organversagen - Bedarf eines Nierenersatzverfahrens oder - ECMO	9
Tödlicher Verlauf			10

Abbildung 7–1: COVID-19-Schweregrade nach WHO

SpO₂ – partielle Sauerstoffsättigung

NIV – nicht-invasive Ventilation

Horovitz-Quotient – Kriterium zur Einteilung des ARDS in mild, moderat und schwer (Quotient von arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion)

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome

ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung

Quelle: Marshall et al. 2020. Abbildung: © AMBOSS <https://tinyurl.com/w4n6n67u>

7.1 Arzneimitteltherapie

Zu unterscheiden ist zwischen einer **unspezifischen Arzneimitteltherapie**, die sich allein gegen Symptome der Infektion richtet, und einer **spezifischen Arzneimitteltherapie**, die sich gegen das Virus richtet.

Zu den unspezifischen Symptomen bei SARS-CoV-2-Infektion zählen Fieber, Husten, Schnupfen, Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhoe, abdominelle Beschwerden, Halsschmerzen,

Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Riech- und Geschmacksstörungen. Auch wenn diese Symptome als subjektiv stark belästigend und quälend empfunden werden, handelt es sich um eine medizinisch milde Verlaufsform.

Liegt kein erhöhtes Risiko für einen Übergang in einen schweren Verlauf vor, sind die üblichen unspezifischen Maßnahmen bei einem Erkältungsinfekt angezeigt, wie Schonung und Linderung der Beschwerden mit gängigen und rezeptfreien Schmerzmitteln wie Ibuprofen und Paracetamol.



Arzneimittelzulassung

Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels ist der Nachweis von pharmazeutischer Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (§ 25 AMG / Arzneimittelgesetz), üblicherweise in randomisierten kontrollierten Studien. Diesen Phase-3-Studien mit einer 3- bis 4-stelligen Zahl von Teilnehmer:innen gehen die präklinische Phase im Labor, die Phase-1-Studie mit erstmaliger Erprobung an Menschen und die Phase-2-Studie zur Dosisfindung voraus. In Phase-4-Studien sollen seltene Nebenwirkungen und Langzeitverträglichkeit untersucht werden. Bis heute ist Wirksamkeit im Sinne des Gesetzes nicht deckungsgleich mit Patientennutzen, der als Verbesserung von Lebensqualität und / oder Lebenserwartung definiert ist. Vielmehr kann die Zulassung aufgrund von sog. Surrogatparametern, wie z. B. Laborwerten, erfolgen. Im Rahmen der Covid-19-Pandemie wurden Arzneimittel – zu denen auch Impfstoffe zählen – in beschleunigten Verfahren mit niedrigeren Anforderungen an die Untersuchung von Nutzen und Schäden vorläufig zugelassen. Eine im Mai 2020 in Kraft getretene Verordnung erlaubt(e) es dem Bundesministerium für Gesundheit, Arzneimittel ohne Zulassung zu beschaffen und abzugeben (Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung vom 26.5.2020 <https://tinyurl.com/4wtbznuy>). Zur Zulassung von Impfstoffen siehe S. 176.

Der Einsatz von spezifischen Arzneimitteln zielt auf Endpunkte wie Verkürzung der Krankheitsdauer, Minderung des Risikos schwerer Verläufe und Senkung der Mortalität. Die Indikation der zur Verfügung stehenden Substanzen richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung entsprechend dem Punktwert auf der WHO-Schweregradeskala. Unterschieden werden hier die Frühphase der Erkrankung und die Schwere der Erkrankung entsprechend dem Sauerstoffbedarf und der Sauerstoffzufuhr (hospitalisiert ohne O₂-Bedarf, Niedrigfluss O₂, Hochfluss O₂ und Invasive Beatmung, Abbildung 7–2). Die Evolution der Virusvarianten sowie die Zunahme der Bevölkerungsimmunität können den Stellenwert bestimmter Medikamente verändern. Der Nutzen eines Medikamentes in der Phase einer bestimmten Variante ist nicht ohne weiteres auf Folgevarianten übertragbar. Auch schienen Substanzen auf schmaler Datenlage nützlich zu sein, was sich im Verlauf aber nicht bestätigte. Daher werden die Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie ständig überprüft, überarbeitet und aktualisiert.

Reduktion von Krankenhausaufnahmen 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 ≤ 7 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)	 + 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)
	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)
Keine Kombination	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 gewählte WHO 4 Population hatte zumindest Symptombeginn von über 7 Tagen.
† Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Immunantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen (siehe S. 126/127/2022).
‡ 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. Die linke Spalte gibt den Therapieeffekt bezogen auf Krankenhausaufnahmen und Tod an, die rechte Spalte Mortalitätsreduktion, jeweils als absolute und relative Risikoreduktion. Quelle: AWMF 2.3.2023, S. 10

Zur Vorbeugung eines schweren Krankheitsverlaufs wird in der Frühphase (WHO-Skala 2 bis 4, Abbildung 7–2) die Kombination der zwei antiviralen Substanzen Nirmatrelvir und Ritonavir (Paxlovid®, S. 126) empfohlen. Bei milder bis moderater Erkrankung (WHO-Skala 2 bis 4) können antivirale Medikamente zur Hemmung der Replikation des SARS-CoV-2 eingesetzt werden, sollen, um das Risiko für Hospitalisierung, Beatmung und Tod zu mindern. Immunmodulatorische Therapieansätze (S. 127) hemmen bzw. unterdrücken Immunreaktionen und kommen in späteren Krankheitsstadien zum Einsatz (ab WHO-Skala 5).

Für das ambulante Setting gibt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin in einer Leitlinie u.a. Empfehlungen zur medikamentösen Therapie (DEGAM 22.10.2022 <https://tinyurl.com/bddx55hp>). 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/4pypzv8>) veröffentlicht. Da die Gabe monoklonaler Antikörper möglichst bald nach Symptombeginn erfolgen soll, werden die Medikamente vom BMG zentral beschafft und direkt an Ärzt:innen, Apotheken und Krankenhäuser

abgegeben (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.

7.1.1 Antivirale Therapieansätze

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper (MAB) sollen das SARS-CoV2 über Interaktion mit dem Spike-Protein 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 7–3 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 7–3).

	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 7–3: 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>

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. 179) (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).

Nucleosidanaloga

Ein Nucleosidanaloga 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. Nucleosidanaloga 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).

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:innen, 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. 2023).

7.1.2 Immunmodulatorische Therapieansätze

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 2.3.2023, 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).

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-Analyse von 9

RCTs zu Baricitinib ergibt sich eine Minderung der Mortalität um etwa 20 % (RECOVERY Collaborative Group 2022).

Fluvoxamin

Fluvoxamin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). SSRI werden zur Behandlung von Depressionen eingesetzt, sie wirken jedoch auch über verschiedenen 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).

7.1.3 Antikoagulation (Blutverdünnung)

Die mit COVID-19 einhergehenden Störungen des Blutgerinnungssystems (s. S. 92) erhöhen das Risiko für thromboembolische Ereignisse im venösen, aber auch im arteriellen Gefäßsystem.

Von einer routinemäßigen Thromboembolieprophylaxe 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 Thromboembolieprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin erhalten (AWMF 17.9.2022, S. 30 ff.).

7.1.4 Nicht empfohlene Medikamente

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. 179), 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?

Ivermectin

Hype um Ivermectin

Aufmerksamkeit hatte Ivermectin durch eine US-amerikanischen Ärztengruppe (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance, FLCCC, Website <https://covid19criticalcare.com>) erhalten, als diese im Januar 2021 den „systematischen und globalen Einsatz“ von Ivermectin zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19 empfahl. Grundlage war eine Übersichtsarbeit, die später in einer Fachzeitschrift erschien (Kory et al. 20.4.2022), dort aber wegen methodischer Mängel mit einem Ausdruck der Besorgnis (expression of concern) versehen wurde (Manu 2021). In einer „Re-Analyse“ kamen die Autoren zu

unveränderten Schlussfolgerungen (Marik und Kory 2021). Beide Arbeiten wiesen jedoch schwere methodische Mängel auf (Rothrock et al. 2022). Längst hatte jedoch die Verbreitung der Empfehlung durch Fox News, digitale Medien und prominente Fürsprecher viele Menschen dazu gebracht, Ivermectin einzunehmen, nicht selten in der Zubereitung für Tiere, woraufhin Meldungen über Vergiftungen mit dieser Substanz stark anstiegen. Die FDA sah sich daher zu einer deutlichen Warnung veranlasst (Abbildung 7–4). Die FLCCC hat ihre fehlerhafte Arbeit bisher (August 2023) nicht von ihrer Website entfernt, sie verweist auch nicht auf neuere Arbeiten, die wenig Raum für Zweifel daran lassen, dass Ivermectin ineffektiv ist (s. u.).



Abbildung 7–4: 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

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden in einem mehrfaktoriellen Design die ursprünglich für andere Indikationen eingesetzte Substanzen Metformin (Antidiabetikum), Ivermectin (Anthelmintikum) und Fluvoxamin (Antidepressivum) an 1323 Patienten untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 30 bis 85 Jahren mit Übergewicht als Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Die Therapie in der frühen symptomatischen Phase einer SARS-CoV-2-Infektion bewirkte bei keiner der drei Substanzen eine Minderung des Risikos für Sauerstoffmangel, das Aufsuchen einer Notfallambulanz, Krankenhausbehandlung oder Tod (Bramante et al. 2022). In einem Kommentar zu dieser Studie forderten die Autoren daher auch in Zusammenschau mit anderen Studien dazu auf, die Behandlung mit diesen ineffektiven Medikamenten zu beenden, die zum damaligen Zeitpunkt in den USA noch häufig verschrieben wurden (Abdool Karim et al. 2022).

In einer Cochrane Review (Stand Juni 2022) 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).

Eine systematische Übersichtsarbeit mit 29 randomisierten kontrollierten Studien ergab keine Hinweise auf therapeutischen oder präventiven Nutzen von Ivermectin im Zusammenhang mit COVID-19. Frühere Berichte, in denen Ivermectin ein erheblicher Nutzen zugeschrieben wird, beruhten nach Einschätzung der Autor:innen auf potenziell verzerrten Ergebnissen, die aus Studien mit erheblichen methodischen Einschränkungen stammen (Izcovich et al. 2022).

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Stand Juni 2022 wertet 25 randomisierte kontrollierten Studien zur Frage der Therapie von COVID-19 mit Ivermectin aus und ergab keine Senkung von mechanischer Beatmung und Mortalität (Marcolino et al. 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).

Eine nicht verblindete randomisierte kontrollierte Studie mit 490 Patienten ergab keinen Anhalt für einen Nutzen einer Behandlung mit Ivermectin in der Frühphase der Infektion. 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).

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.).

Den Anschein der Wirksamkeit von Ivermectin hatte eine Studie erweckt, die in 2 ägyptischen Universitätskliniken durchgeführt und als Preprint am 3.11.2020 veröffentlicht wurde; die Autoren berichteten eine 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 (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).

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>.

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.).

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 Therapie von Patienten mit COVID-19, Stand 2.3.2023
<https://tinyurl.com/4hnsjn7t>
- Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. Fortlaufend aktualisierte tabellarische Darstellung von Substanzen Website RKI
<https://tinyurl.com/wr4whuz>
- arznei-telegramm, Artikel zu SARS-CoV-2 / COVID-19 <https://tinyurl.com/53w7hurd>

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 Blogbeiträgen im British Medical 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).

8.1.1 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 und 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, post-acute COVID, postacute sequelae of coronavirus disease

2019 (PASC), post-acute infection syndrome (PAIS). 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 WHO

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 Falldefinitionen 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:innen 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 8–1).

Tabelle 8–1: Liste häufig berichteter Symptome nach COVID-19. Quelle: NICE 3.11.2022, S. 98 ff.

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

Tabelle 8–1: Liste häufig berichteter Symptome nach COVID-19. Quelle: NICE 3.11.2022, S. 98 ff.

Gastrointestinale Symptome	Psychologische/psychiatrische Symptome	Die folgenden Symptome und Anzeichen treten bei Kindern und Jugendlichen seltener auf als bei Erwachsenen:
- Unterleibsschmerzen - Übelkeit und Erbrechen - Diarrhöe - Gewichtsverlust und verminderter Appetit	- Symptome einer Depression - Symptome von Angstzuständen - Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung	- 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 8–1.



Abbildung 8–1: 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 (Website gesundheitsinformation.de <https://tinyurl.com/2599tuda>).

8.1.2 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
 - o Angst und/oder Depression
 - o Asthma
 - o chronische Nierenerkrankung
 - o Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
 - o Diabetes
 - o Immunsuppression
 - o 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. Eine Risikoerhöhung liegt vor, wenn die Inzidenz der Fälle nach COVID-19 höher ist als die Inzidenz der Fälle, die unabhängig von COVID-19 zu erwarten ist. Letzteres wird als Hintergrundrate oder auch als „Hintergrundrauschen“ bezeichnet. 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

Nachbeobachtungszeit > 1 Jahr

In einer amerikanischen Studie mit Daten des Versicherers Veterans Affairs wurden für Personen nach SARS-CoV-2-Infektion erhöhte Risiken für Tod und Folgeerkrankungen sowie Verlust an Lebensqualität für einen Zeitraum von 2 Jahren nach Infektion nachgewiesen. Bei Personen, die in der Akutphase im Krankenhaus behandelt werden mussten, waren die Risiken stärker erhöht als bei ambulant behandelten Personen. Ausgewertet wurden die Versicherungsdaten von insgesamt 138.818 Personen mit SARS-CoV-2-Infektion, von denen 118.238 ambulant und 20.580 stationär behandelt wurden. Als Vergleich dienten 5.985.227 Personen, die keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten. Im Vergleich zu Nicht-Infizierten blieb das Sterberisiko für hospitalisierten Personen über 2 Jahre hinweg erhöht, für ambulante Patienten war es nach 6 Monaten nicht mehr erhöht. Von den 80 Folgeerkrankungen waren nach 2 Jahren bei den Nicht-Hospitalisierten im Vergleich zur Kontrollgruppe 69 % und bei den Hospitalisierten 35 % nicht mehr erhöht. Die Anzahl verlorenen gesunden Lebensjahre (disability-adjusted life years, <https://de.wikipedia.org/wiki/DALY>) betrug bei den Nicht-Hospitalisierten 80,4 und bei den Hospitalisierten 642,8 pro 1000 infizierte Personen (Bowe et al. 2023).

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).

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 in der C-19-Gruppe häufiger angegeben als in der Nicht-C-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).

Nachbeobachtungszeit bis 1 Jahr

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.

In einer Auswertung elektronischer Gesundheitsakten zeigte der Vergleich von Patient:innen mit (353.164 Personen) und ohne (1.640.776 Personen) COVID-19-Diagnose im Zeitraum März 2020 bis November 2021 bei einer Nachbeobachtungszeit bis 365 Tage ein jeweils verdoppeltes Risiko hinsichtlich 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. 169, 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) bis 6 Monate nach Infektion 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 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 ein 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 gemeldeten 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 amerikanischen 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 Inzidenzen von Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit, Myokarditis und Perikarditis, Herzinsuffizienz sowie Thrombose und Embolie sind 12 Monaten nach COVID-19 höher als in einer zeitgleichen Kontrollgruppe und auch in einer historischen Kontrollgruppe aus der Prä-Pandemiezeit. Die Risiken waren bei ambulant behandelten Patienten feststellbar und stiegen bei Hospitalisierung und bei Behandlung auf der Intensivstation jeweils an. Grundlage sind die Daten der elektronischen Patientenakten der Veterans Health Administration, einer großen US-amerikanischen staatlichen Einrichtung der integrierten Gesundheitsversorgung. Verglichen wurde eine Gruppe von 153.760 COVID-19-Patienten mit einer zeitgleichen Kontrollgruppe von 5.859.411 Personen ohne Hinweis auf SARS-CoV-2-Infektion und einer Kontrollgruppe aus dem Jahr 2017 („historische Kontrollgruppe“) mit 5.859.411 Personen (Xie et al. 7.2.2022).

Neurologische und Psychiatrische Langzeitfolgen

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 bestand 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 Teil der Long COVID-Beschwerden psychosomatisch und psychiatrisch zu erklären sein dürfte.

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 Gruppe von Personen mit COVID-19 zeigt sich ein Anstieg des Neuauftretens von psychiatrischen Diagnosen wie Angststörung, Depression, Stress- und Anpassungsstörungen, Substanzmittelabhängigkeit, Nachölassen der kognitiven Leistungsfähigkeit und Schlafstörungen im Vergleich zu einer zeitgleichen Kontrollgruppe sowie einer historischen Kontrollgruppe aus der Prä-Pandemiezeit. Es handelt sich um dieselben Gruppen wie in der Studie zu den kardiologischen Langzeitfolgen von Xie et al. (7.2.2022, S. 142). Ein verzerrender Faktor könnte die erhöhte Aufmerksamkeit für psychische Störungen bei Patienten nach COVID-19 sein (Xie et al. 16.2.2022).

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).

Das TriNetX-Netzwerk führt elektronische Patientenakten von etwa 89 Mio. Patienten zusammen. Mit den darin 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 Patienten 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 2-jährigen 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).

8.1.3 Prävention von Long COVID

In der Frühphase einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion sind Ivermectin, Metformin und Fluvoxamin nicht effektiv in der Verhinderung schwerer COVID-19-Verläufe (Bramante et al. 2022, S. 130). Nach 10-monatiger Nachbeobachtung hatten jedoch 35 von 564 Teilnehmer:innen (6,2%) in der Metformin-Gruppe und 58 von 562 (10,3 %) Teilnehmer:innen in der Placebogruppe eine Long COVID-Diagnose von einem Arzt erhalten, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 4,1 % und einer relativen Risikoreduktion von 41,3 % für die Metformin-Gruppe. Für Ivermectin und Fluvoxamin zeigte sich kein Effekt (Bramante et al. 2023). Ein Kommentator sieht den Behandlungseffekt als Beleg dafür, dass das Krankheitsbild Long COVID tatsächlich existiert (Faust 2023).

8.1.4 Post-Infektions-Syndrome

Unter Post-Infektions-Syndrom werden gesundheitliche Probleme bezeichnet, die nach einer Reihe von Infektionskrankheiten auftreten können. Solche Folgeprobleme sind nicht nur für Infektionen mit dem Virus SARS-CoV-2 beschrieben, sondern auch für SARS, Influenza, Ebola, Dengue, Polio, Epstein-Barr-Virus, Coxsackie B, Q-Fieber, Varizelle-Zoster-Virus. Auch die Bakterien *Coxiella burnetii* und *Borrelia* sowie der einzellige Parasit *Giardia lamblia* stehen in Verbindung mit Post-Infektions-Syndromen. Zu den übergreifenden Hauptsymptomen zählen:

- geminderte Belastbarkeit, Müdigkeit
- grippeähnliche Symptome, wie Fieber, Muskelschmerzen, Krankheitsgefühl, Unwohlsein, Schwitzen, Reizbarkeit
- - Neurologische / neurokognitive Symptome, wie „brain fog“ (Hirnnebel), Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen, Wortfindungsstörungen
- rheumatologische Symptome, wie chronische oder wiederkehrende Gelenkschmerzen
- auslöserspezifische Symptome, z. B. Augenprobleme nach Ebola, Reizdarmsyndrom nach *Giardia*, Geruchs- und Geschmackstörungen nach COVID-19, motorische Störungen nach Polio und nach dem West-Nil-Virus (Choutka et al. 2022).

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-Pandemie des Jahres 2002 (S. 63) wurden in Toronto 117 Personen, die wegen der Infektion im Krankenhaus behandelt wurden, bis 1 Jahr nach ihrer Erkrankung nachbeobachtet und untersucht (Tansey et al. 2007). Die körperliche Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest war nach 3 Monaten bei 31 % gemindert, nach 1 Jahr bei 18 %. Auffälligkeiten in den Lungenfunktionstests zeigten sich nur bei Teilnehmer:innen, die auf der ITV waren. Die Lebensqualität, erfasst mit der SF-36 (<https://de.wikipedia.org/wiki/SF-36>), war im körperlichen, seelischen und sozialen Bereich auch nach 12 Monaten noch herabgesetzt. Nach einem Jahr waren 17 % noch nicht in ihren Beruf zurückgekehrt. Mit der Einschränkung des Fehlens einer Vergleichsgruppe deuten sich hier Langzeitfolgen der Infektion mit dem SARS-CoV an.

In einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie wurden Folgeprobleme von Patienten untersucht, die wegen COVID-19, Influenza oder Sepsis in Ontario im Krankenhaus behandelt wurden. Einbezogen wurden alle 26.499 COVID-19-Patient:innen ab 18 Jahren, die zwischen dem 1.4.2020 und 31.10.2021 in Ontario ins Krankenhaus aufgenommen wurden. 2 historische Gruppen – 17.516 Patient:innen mit Influenza und 283.473 Patient:innen mit Sepsis – sowie eine aktuelle Gruppe von 52.878 Sepsis-Patient:innen dienten als Vergleich. Als Folgeprobleme wurde das Neuauftreten von 13 kardiovaskulären, neurologischen und psychischen Erkrankungen sowie rheumatoider Arthritis innerhalb eines Jahres nach Krankenhausaufenthalt definiert. Bei COVID-19 zeigte sich ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Erkrankungen, jedoch kein höheres Risiko für die übrigen Folgeprobleme im Vergleich zu Influenza und Sepsis (Quinn et al. 2023).

Krumholz (2013) weist darauf hin, dass jeder Krankenhausaufenthalt eine Belastung darstellt, die zu Folgeerkrankungen führen kann. Als „Post-Hospital-Syndrom“ beschreibt er eine erhöhte Anfälligkeit für eine Reihe von Erkrankungen infolge eines Übermaßes an Stress durch z. B. durch Schlafentzug, Störung der normalen zirkadianen Rhythmen, schlechte Ernährung, Schmerzen, psychisch herausfordernde Situationen, Bettruhe oder Inaktivität sowie Medikamente, die die Kognition und körperliche Funktionen verändern können.

8.1.5 Pathophysiologische Mechanismen von Long COVID

Die biologischen Krankheitsmechanismen für Long COVID wie auch für Post-Infektions-Syndrome generell sind weitgehend unerklärt. Zahlreiche, sich zumeist einander nicht ausschließende Hypothesen sind im Umlauf, die in folgende Kategorien eingeordnet werden können:

- Verbleiben von Erregern oder Erregerbestandteilen im Organismus
- Autoimmunität
- Reaktivierung von latenten Viren
- Gewebsschädigung (Choutka et al. 2022).

Viruspersistenz und Autoimmunität

Als Beispiel für eine vermutlich kausale Beteiligung eines Virus am Auftreten einer Autoimmunerkrankung gilt die Multiple Sklerose, eine autoimmun-bedingte, chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Eine stattgehabte Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus ging in einer Kohortenstudie mit mehr als 10 Mio. jungen Erwachsenen und einer Beobachtungszeit von 20 Jahren mit einem um den Faktor 32 erhöhten Risiko für eine Multiple Sklerose einher (Bjornevik et al. 2022). Hypothesen von Zusammenhängen von SARS-CoV-2-Infektion und Autoimmunerkrankungen erscheinen daher plausibel.

Eine Studie von 63 Personen nach SARS-CoV-2-Infektion zeigte, dass SARS-CoV-2-Antigene (Spike-Protein, S1, N) bei der Mehrzahl auch noch nach Monaten nachweisbar sind. Bei 60 % der Teilnehmer:innen mit Long COVID fand sich das Spike-Protein, jedoch bei keiner Teilnehmer:in ohne Long COVID (Swank et al. 2023).

SARS-CoV-2 infiziert in erster Linie die Atemwege, aber auch in weiteren Geweben findet sich das Virus und die von ihm produzierte RNA sowie Virusproteine. Dazu zählen Magen-Darm-Trakt, Herz und Blutgefäße, lymphatische Gewebe, Urogenitaltrakt, Augen, Haut, Muskel, periphere Nerven und Zentrales Nervensystem. Die Virus-RNA kann Immunreaktionen auslösen, Viruseiweiße können Gewebe schädigen, eine anhaltende Lymphozytenaktivierung und dadurch eine chronische Entzündung bewirken (Iwasaki und Putrino 2023).

In einer Studie auf Grundlage von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung wurden 670.310 Personen mit COVID-19-Diagnose im Jahr 2020 mit 2.010.494 Personen ohne COVID-19 hinsichtlich des Neuauftretens einer Autoimmunerkrankung verglichen. Dabei zeigte sich, dass das Risiko für eine Autoimmunerkrankung bei den Personen mit vorangegangenen COVID-19 im Vergleich zur Kontrollgruppe um 43 % erhöht war (Tesch et al. 19.6.2023).

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

Ein Zusammenhang zwischen Long COVID-Symptomen und erhöhten Werten von Entzündungsmarkern (Zytokine IL-1b, IL-6, and TNF) fand sich in einer Kohorte (DigiHero cohort) von 318 vormals SARS-CoV-2-infizierten Personen. In einer Online-Befragung mit zusätzlicher Blutuntersuchung zeigte; 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 Epstein-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 Untersuchungen 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).

8.1.6 COVID-19-Impfung und 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 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. 35) 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).

8.1.7 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 Reihe von Studien. Das vorläufige Fazit lautet, dass entsprechende Beschwerden auch bei Kindern festgestellt wurden, allerdings seltener als bei Erwachsenen. Das Beschwerdemuster der Altersgruppen unterscheidet sich.

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 Bevölkerungsimpunität 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. 101) 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 Herzkomplicationen 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 %) (Radtko 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).

8.1.8 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 lautet das Ergebnis 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).

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>

8.1.9 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).

9 COVID-19-Impfung

9.1 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. „efficacy 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. 327), und Studien zur Impfstoffsicherheit nach Marktzulassung genannt (s. S. 182).

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. 34) 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. 169) 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.

9.2 Impftechnologien

Im Zusammenhang mit COVID-19 wurden von der EMA 2 mRNA-Impfstoffe, 2 Vektorimpfstoffe, 2 Proteinimpfstoffe und ein inaktivierter Ganzvirusimpfstoff zugelassen (Tabelle 9–1).

In der Covid-19-Pandemie wurden in den westlichen Ländern weit überwiegend mit mRNA-Impfstoffen und mit Vektorimpfstoffen geimpft.

mRNA-Impfstoffe

Das Konzept RNA für Impfungen zu nutzen, wurde schon in den 1980er-Jahren diskutiert, als es gelungen war, RNA im Reagenzglas zu erzeugen (In-vitro-RNA)). Für die Umsetzung waren noch mehrere Entwicklungsschritte erforderlich. Die Stabilität von im Reagenzglas erzeugter mRNA (In-vitro-mRNA) wurde durch „Verpackung“ in Lipidträgersysteme erhöht. Darüber hinaus musste die In-vitro-mRNA modifiziert werden, um die ansonsten ausgelösten Entzündungsreaktionen zu verhindern. Hierzu generierten Katalin Karikó und Drew Weissman grundlegende und wegweisende Erkenntnisse, ohne die die Entwicklung von mRNA-Impfstoffen nicht möglich gewesen wäre (The Nobel Assembly at Karolinska Institutet 2023). Dafür erhielten sie 2023 den Medizin/Physiologie-Nobelpreis. Die mRNA-Technologie unterscheidet sich von den bisherigen Impftechnologien. 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 Spike-Protein des Coronavirus. Die Impf-mRNA wird in kleine Fetttropfchen (Lipid-Nanopartikel, LNP) verpackt, um den Transport in die Zellen zu erleichtern. Die mRNA-LNP dringen 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 Spike-Proteins, also des Antigens, das die Antikörperproduktion hervorruft. Das Spike-Protein wird vorübergehend an der Zelloberfläche exprimiert. Hier wird es von B-Zellen über deren B-Zell-Rezeptoren erkannt. Die B-

Zellen werden vom Spike-Protein dazu angeregt, spezifische Antikörper gegen das Spike-Protein zu produzieren (Abbildung 9–1). Die Impf-mRNA wird im Zytoplasma nach kurzer Zeit enzymatisch abgebaut.

Eine Veränderung des Erbgutes (Genom), also der im Zellkern vorhandenen DNA, ist nach heutigem Wissen nicht möglich, weil die Impf-mRNA im Zytoplasma 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. Klärungsbedürftig sind allerdings neuere Berichte, dass Impfstoff-Chargen DNA-Verunreinigungen enthalten können (McKernan et al. 2023).

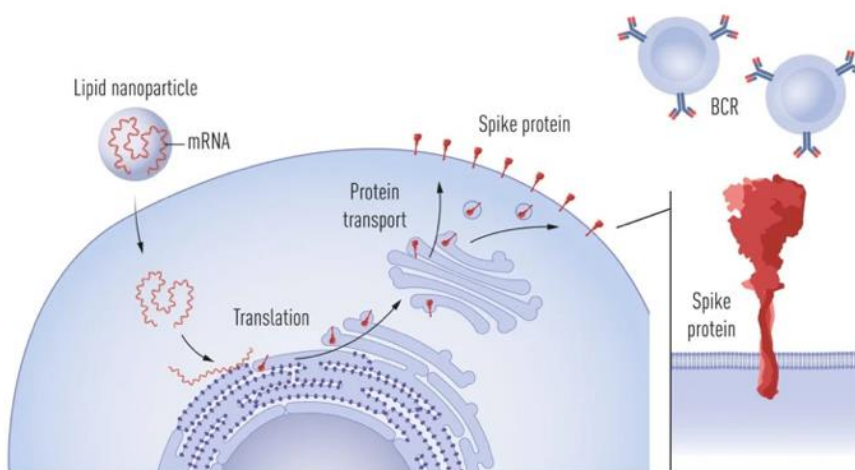


Abbildung 9–1: Das Prinzip der COVID-19-Impfung mit einem mRNA-Impfstoff.

© The Nobel Committee for Physiology or Medicine 2023.

Vektorimpfstoffe

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 Spike-Proteins 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?

Die Wirkweise von mRNA-Impfstoff ist auf S. 189 dargestellt. Der Impfstoff wird in einen Oberarmmuskel injiziert. Die Impf-mRNA dringt in das Zellplasma der umliegenden Zellen ein. Im Zellplasma wird die in der Impf-mRNA gespeicherte Information in das Spikeprotein umgewandelt. Die Impf-mRNA wird von den sog. Nucleasen abgebaut. Eine Vermehrung oder ein dauerhafter Verbleib der Impf-mRNA in den Zellen finden nicht statt. Zum Erbgut (Genom), der sich im Zellkern befindet, kann die Impf-mRNA nach heutigem Wissensstand nicht gelangen – dazu erforderliche Mechanismen bisher nicht bekannt. Befürchtungen, dass mRNA-Impfstoffe das Erbgut (DNA) von Körperzellen oder Keimbahnzellen (Eizellen, Samenzellen) verändern, sind daher biologisch bisher nicht nachvollziehbar. Die Frage erscheint aber nicht endgültig geklärt, zwei neuere Studien tragen zur Diskussion bei (Zhang et al. 2021, Aldén et al. 2022). Wäre die Integration von Impf-mRNA in das Genom möglich, stellt sich die Frage, ob dies gesundheitlich relevant sein könnte.



Was ist Gentherapie?

Unter Querdenker:innen wird die Impfung mit mRNA-Impfstoffen bisweilen als Gentherapie bezeichnet. Dies trifft aber weder für die Zielsetzung noch für die Wirkmechanismen der mRNA-Impfung zu.

„Die Gentherapie versucht, durch Veränderung der Erbinformationen eines Menschen genetisch bedingte Krankheiten zu behandeln oder diesen vorzubeugen. Sie umfasst die Korrektur krankheitsbedingter Gene durch die Anwendung rekombinanter DNA-Techniken. Mittels rekombinanter Nukleinsäuren wird die Nukleinsäuresequenz beim Menschen reguliert, repariert, ersetzt, hinzugefügt oder entfernt. Die Gene dienen dabei als therapeutisch wirksame Stoffe (Gentherapeutika).“ (Wissenschaftliche Dienste 2021)

mRNA-Impfstoffe haben nicht zum Ziel, krankheitsbedingte Gene zu beeinflussen. Daher sind sie – zumindest nach dieser Definition – keine Gentherapeutika;

Proteinimpfstoffe

Proteinimpfstoffe enthalten das fertige Spike-Protein des SARS-CoV-2 und einen Wirkverstärker (Adjuvans). Das Spike-Protein wird unter Verwendung von biologischen Zellkulturen gewonnen und anschließend über verschiedene Herstellungsschritte gereinigt. Um eine ausreichend gute Schutzwirkung nach der Impfung zu erreichen, enthalten die Impfstoffe außerdem ein Adjuvans („Wirkverstärker“), einen Stoff, der dazu beiträgt, die Immunantwort auf den Impfstoff zu verstärken. Das Spikeprotein aktiviert das Immunsystem der geimpften Person, da es als Fremdeiweiß erkannt wird. In der Folge werden Antikörper und Abwehrzellen gegen das Spikeprotein des Virus gebildet. So entsteht eine schützende Immunantwort. Von der EMA sind die beiden Proteinimpfstoffe VidPrevtyn Beta und Bimervax zugelassen.

Inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe

Inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe zählen zu den Totimpfstoffen. Sie bestehen aus vollständigen Viren, die durch Behandlung mit Chemikalien inaktiviert werden, sich also nicht replizieren können. 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. Die EMA hat den inaktivierten Ganzvirusimpfstoff Impfstoff Valneva zugelassen. Die WHO hat zwei weitere inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe der chinesischen Hersteller Sinopharm (s. S. 213) und Sinovac (s. S. 214) zugelassen.

DNA-Impfstoffe

DNA-Impfstoffen enthalten die synthetisch hergestellte DNA-Sequenz des gewünschten Antigens, eingefügt in ein bakterielles Plasmid (ringförmiges DNA-Molekül). Zur Proteinbiosynthese des viralen Antigens erfordern DNA-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). Unseres Wissens wurde weltweit bislang kein DNA-Impfstoff gegen COVID-19 zugelassen.



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 zwei 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. 213). 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. 165).

9.3 Impfeffektivität

Wie weiter oben dargestellt (S. 153), 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. 189) und der Vektorimpfstoffe (s. S. 204) 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
- inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe
- Proteinimpfstoffe und
- Vektor-Impfstoffe

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 Impfkomplicationen. 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. Impfkomplicationen 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. 76). 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.

Für viele durch Impfung vermeidbare (impfpräventable) Krankheiten – z. B. Tetanus, Diphtherie, 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 Ganzvirusimpfstoffe („Lebendimpfstoffe“) 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.



Wearables: Physiologische Daten weisen auf milderen Infektionsverlauf bei Geimpften im Vergleich zu Nicht-Geimpften hin der COVID-19

Geringere Veränderungen von Ruhepuls, körperlicher Aktivität und Schlafdauer finden sich während und nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei Geimpften im Vergleich zu Ungeimpften. Dies ist das Ergebnis einer Analyse der Daten von monatlich etwa 190.00 Personen, die von April 2020 bis April 2022 mit einem Wearable (Fitnesstracker, Smart Watch) über eine App (bis zum 31.12.2022 verfügbar) als Datenspende (<https://corona-datenspende.de>) für die Forschung zur Verfügung gestellt hatten. Im Vergleich zu ungeimpften Personen zeigen geimpfte Personen im Durchschnitt geringere Veränderungen ihrer Vitaldaten, die sich auch schneller wieder normalisieren (Wiedermann et al. 2023).

9.3.2 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-Impfstoff auf 13,1 % (Abbildung 9–2).

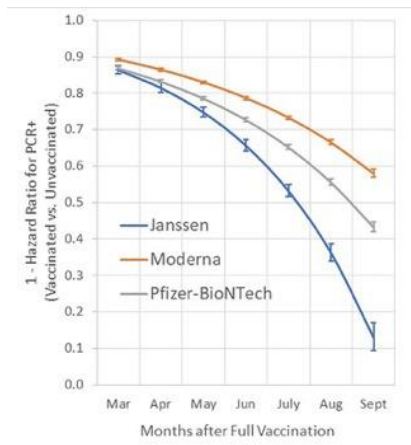


Abbildung 9–2: Impfeffektivität für SARS-CoV-2-Infektion für 3 Impfstoffe.

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 wurden die Daten in Monatsberichten zum Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland (Website RKI <https://tinyurl.com/2p95455p>) veröffentlicht, der letzte Bericht stammt vom 4.5.2023 (Abbildung 9–3). Seitdem 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 (Kölper-Schiek et al. 2022).



Auf den Punkt gebracht

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

Für den anhaltenden Schutz vor Hospitalisierung, Intensivstation und Tod ist insbesondere in der Altersgruppe ab 60 Jahren eine Auffrischimpfung erforderlich (Abbildung 9–3).

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

Impfektivität 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 Impfektivität vergleicht somit zwei Gruppen von (teil-)immunen Personen: Geimpfte, die häufig zusätzlich auch eine Infektion durchgemacht haben („Hybridimmunität“, S. 165), mit Ungeimpften, die zumeist ebenfalls eine (Teil-)Immunität durch Infektion haben. Dies reduziert rechnerisch die Impfektivität in stärkerem Maße als der real nachlassende Impfschutz.

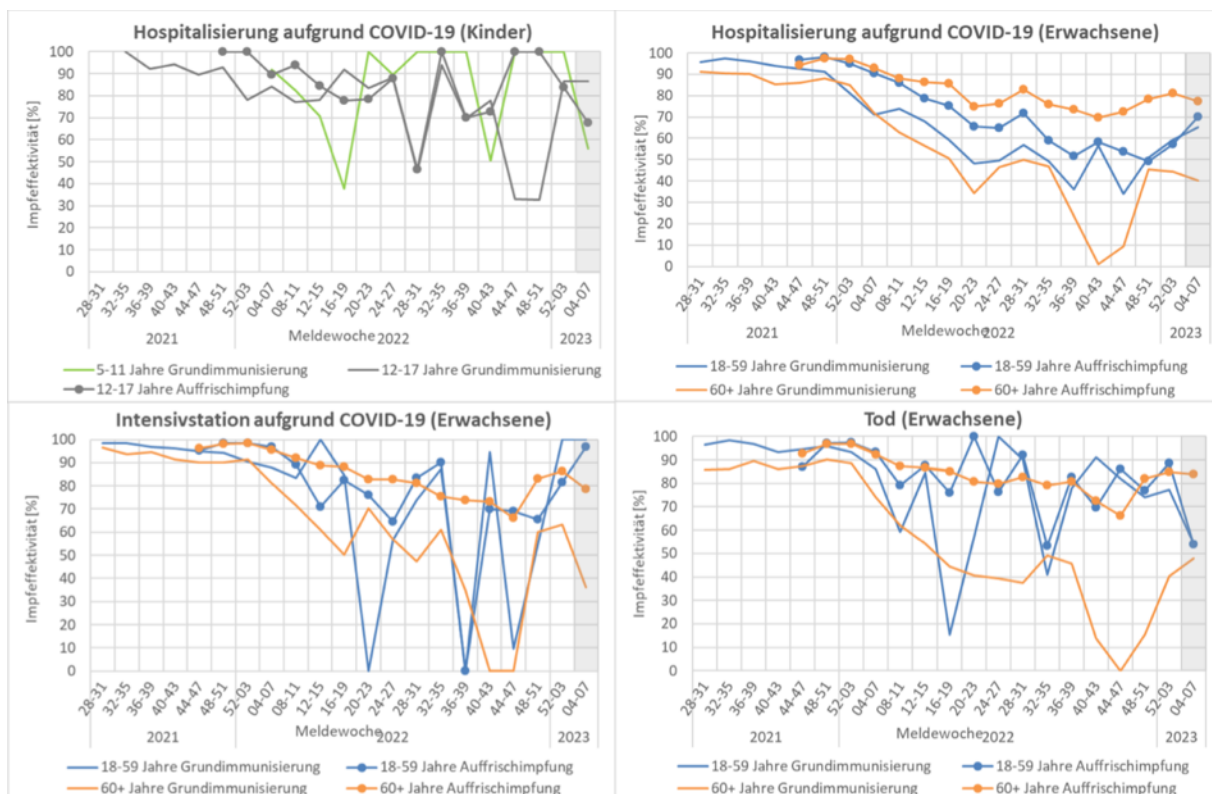


Abbildung 9–3: Effektivität der COVID-19-Impfungen gegen Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, intensivmedizinische Behandlung aufgrund von COVID-19 und COVID-19 assoziierten Tod, nach Altersgruppe (Datenstand 3.4.2023). Quelle: Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 6.4.2023, S. 17.

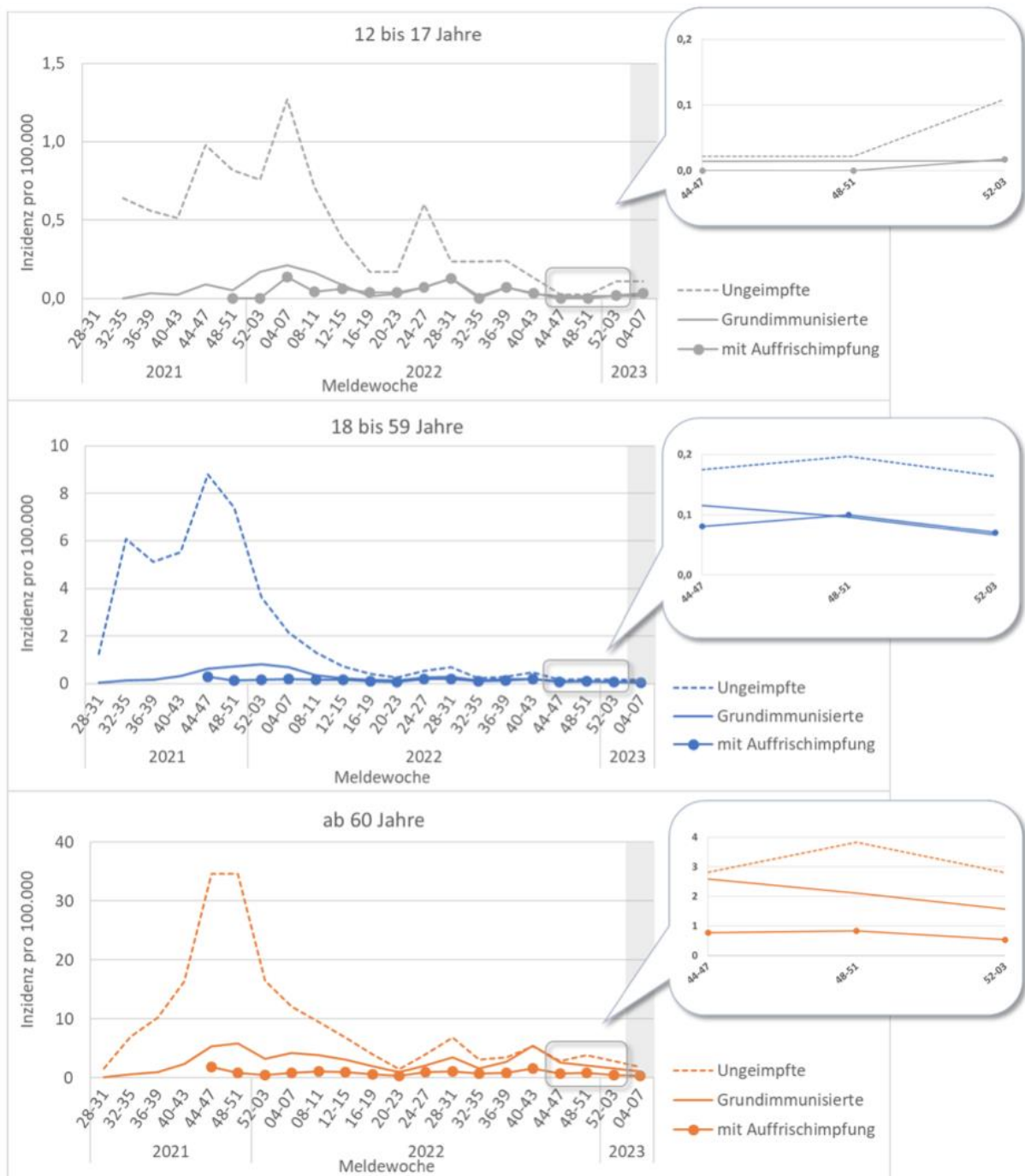


Abbildung 9–4: Inzidenz hospitalisierter COVID-19-Fälle pro 100.000 nach Altersgruppen (Empfehlung zur Impfung der 12- bis 17-Jährigen seit MW 32/2021) und Impfstatus (Ungeimpfte, Grundimmunisierte, mit Auffrischimpfung) (Datenstand 3.4.2023). Die unterschiedliche Skalierung der y-Achsen ist zu beachten. 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 kurzzeitig.

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 Studie mit Daten von Krankenversicherten des US Department of Veterans Affairs betrug die Impfeffektivität bezüglich Schutz vor Tod in der Omikronphase 78 % und in der Deltaphase 80 %. 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. Im Zeitraum von Januar bis Juni 2022 (Omikronphase) infizierten sich 184.653 Personen, von denen 72,6 % geimpft waren. 95.336 Versicherte hatten sich zwischen Juli und November 2021 (Deltaphase) infiziert, 47,1 % hatten mindestens eine Impfdosis erhalten (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)..

In einer amerikanischen Fall-Kontroll-Studie mit test-negative design (s. S. 35) 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 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 Nachbeobachtungszeiten 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 9.3.5, S. 171.

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).

Modellrechnungen zufolge, die kalkultierten, wie die 3. Welle bei Vorherrschen der Alpha- bzw. Deltavariante von Januar bis Juli 2021 in Deutschland ohne Impfung verlaufen wäre, kamen zum Ergebnis, dass die Impfung 706.000 Meldefälle, 76.600 stationäre und etwa 19.600 intensivmedizinische Fälle sowie mehr als 38.300 Sterbefälle verhindert hat. Die stärksten Effekte wurden für die Gruppe der Personen ab 60 Jahre berechnet, für die jeder der genannten Endpunkte um mehr als 40 % reduziert wurde (Waize et al. 2021).

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. 237).

9.3.3 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 Impfmunität 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).

Im Schweizer Kanton Genf wurde im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie ein Register angelegt, in dem die Daten aller SARS-CoV-2-positiv Getesteten (Indexfälle) und der innerhalb von 10 Tagen positiv getesteten Kontaktpersonen erfasst wurden. Für den Zeitraum 1.6.2020 bis 1.3.2022 konnten 50.973 Indexfälle und 11.674 Kontaktpersonen daraufhin untersucht werden, welche Bedeutung die Immunität durch Impfung bzw. natürliche Infektion für den Fremdschutz (Weitergabe der Infektion an Andere) hatte. Dabei zeigte sich, dass die Immunität der Index-Fälle deren Ansteckungsfähigkeit nur gering verminderte, Kontaktpersonen durch ihre eigene Immunität aber gut geschützt waren. Den stärksten Schutz verlieh die Immunität durch eine natürliche SARS-CoV-2-Infektion, die hybride Immunität war nicht stärker als Immunität bei kurz zurückliegender Infektion (Mongin et al. 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 Geimpfte im Vergleich zu Ungeimpften für 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 („Immunaive“). 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 Genesenen 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 5–5). Im Ergebnis scheint die Hybridimmunität stärker zu sein als die Summe ihrer beiden Elemente (Crotty 2022, Abbildung 9–5).

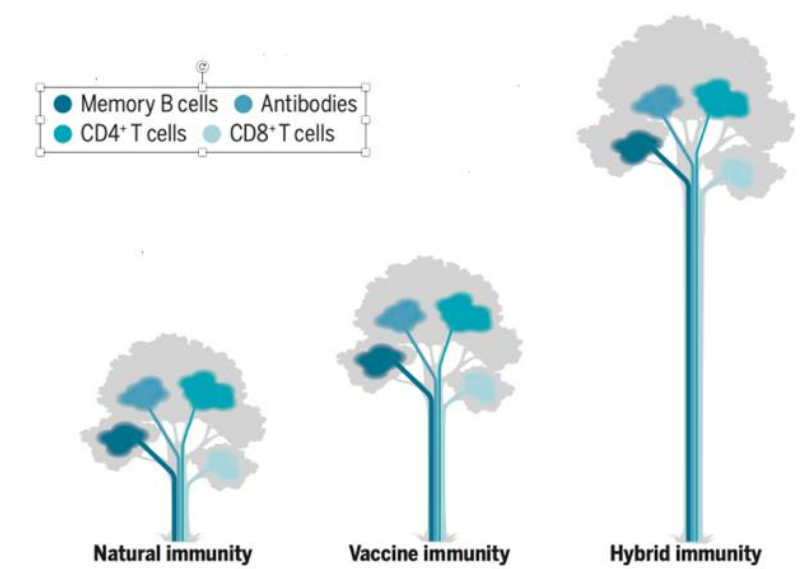


Abbildung 9–5: Hybride Immunität als Verstärkung der natürlichen Immunität durch Impfung. Crotty 2022

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

Den Genesenennachweis konnten Personen erhalten, die eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht hatten. Dies zählte als ein „Immunisierungsereignis“. Bei schriftlichem Nachweis eines positiven PCR-Testergebnisses lag 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 (§ 22a Abs. 2 IfSG).

9.3.4 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 (s. a. S. 193) lag nach der ursprünglichen 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 vor oder einer Kombination daraus. Für den COVID-19-Impfstoff Janssen erwies sich eine Impfstoffdosis entgegen der ursprünglichen Annahme als nicht ausreichend, eine 2. Dosis dieses Impfstoffes wurde seit Ende Dezember zur „Optimierung“ der Grundimmunisierung zugelassen, wobei 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>).

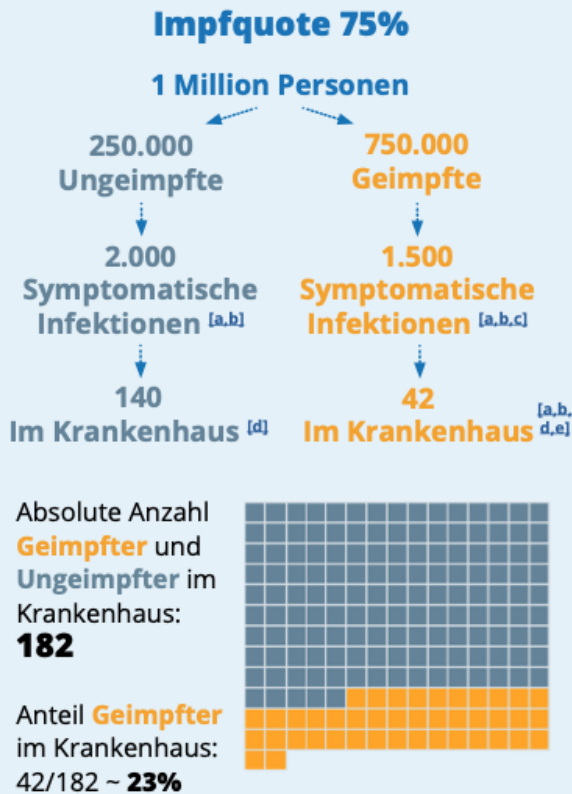
Aus den nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelten Meldedaten werden am RKI regelmäßig die Impfdurchbrüche identifiziert. Aufgrund des Beginns der Impfkampagne am 27.12.2020 und der RKI-Definition waren Impfdurchbrüche frühestens ab dem 1.2.2021 (Kalenderwoche 5) zu erwarten.

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 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 9–6 verdeutlicht 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 %).

Bei einer niedrigen Impfquote ist die absolute Anzahl von COVID-19-Patientinnen und -Patienten im Krankenhaus hoch. Der relative Anteil vollständig Geimpfter an allen COVID-19-Patienten und Patientinnen ist niedrig.



Bei einer hohen Impfquote ist die absolute Anzahl von COVID-19-Patientinnen und -Patienten im Krankenhaus niedrig. Der relative Anteil vollständig Geimpfter an allen COVID-19-Patienten und Patientinnen ist hoch.

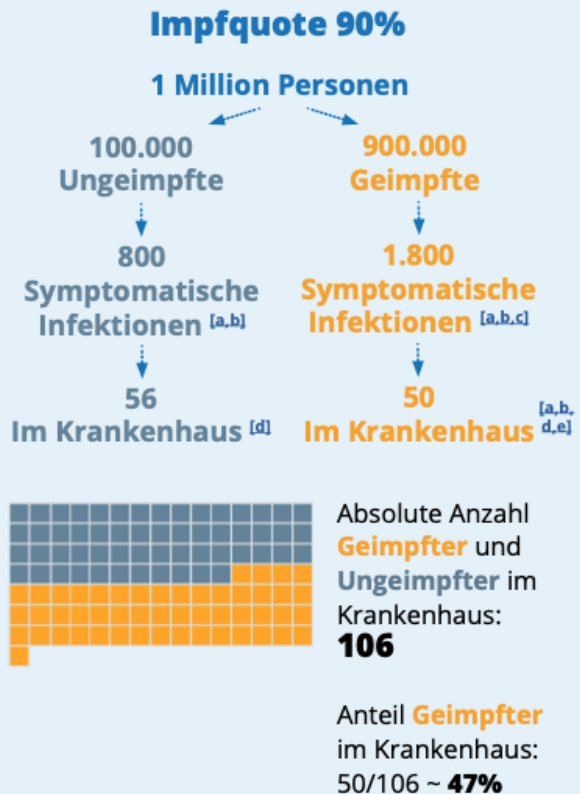


Abbildung 9–6: Auswirkung der Impfquote auf den Anteil geimpfter bzw. ungeimpfter Personen im Krankenhaus. Quelle: RKI. Flyer Warum steigende Zahlen von Impfdurchbrüchen kein Zeichen für fehlenden Impfschutz sind. 17.12.2021 <https://tinyurl.com/yavk86wp>



Bedeutung 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.

9.3.5 Auffrischimpfungen

Mit Ende der Pandemie und Implementierung der COVID-19-Impfung in die allgemeinen Impfeempfehlungen der STIKO (STIKO 25.5.2023) wurde die Definition von Grundimmunisierung und Basisimmunität neu gefasst. Auffrischimpfungen werden nur noch Personen mit erhöhtem Risiko empfohlen (S. 193).



Für die Geschichtsbücher

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.199) 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 immunsuppressiver 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. 35), 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 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. 35) 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.

9.3.6 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. 206).

9.4 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen

Die Entwicklung und die Zulassung von Impfstoffen folgen grundsätzlich denselben Regeln wie die von Medikamenten (Abbildung 9–7). 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 Endpunkt) sowie als Minderung des Risikos für schwere Verläufe und Tod (sekundäre Endpunkte). Details zu diesen und weiteren Endpunkten finden sich im Studienprotokoll.

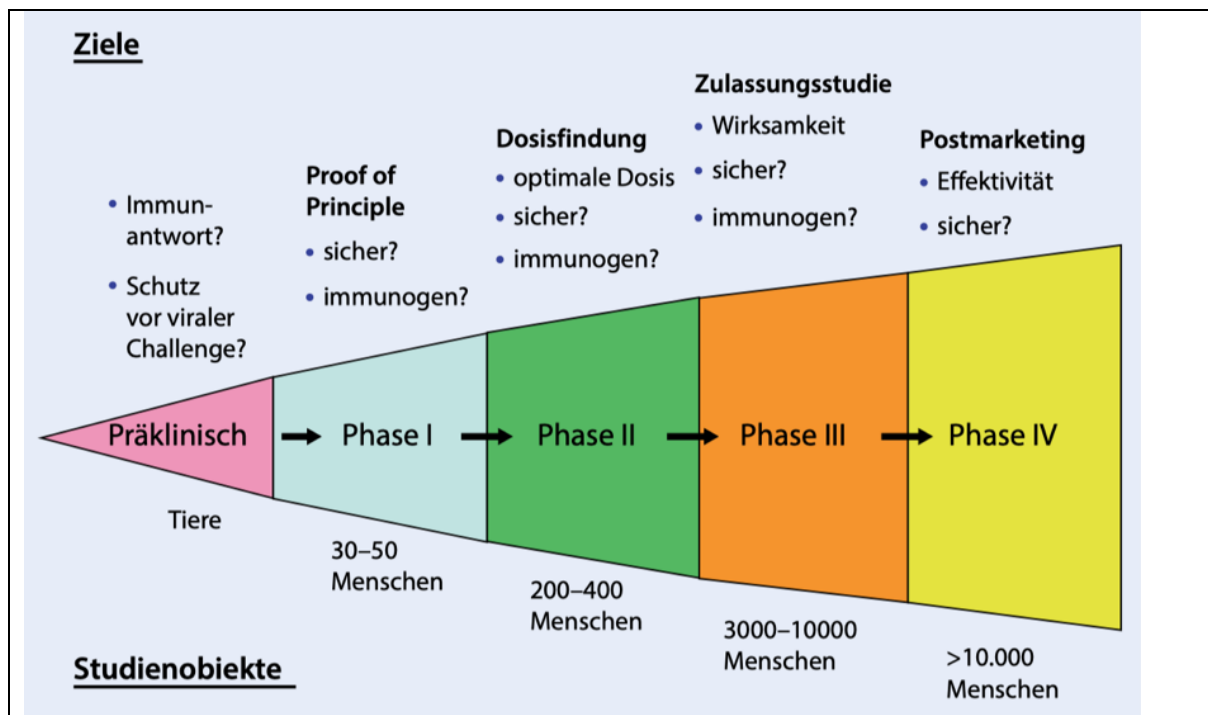


Abbildung 9–7: Phasen der klinischen Prüfung von Impfstoffen.

Quelle. Pfeleiderer 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. 177) 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. 188).

- 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. 178) bzw. eine Emergency USE Authorization (s. S. 179) erteilen.

9.4.1 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 automatisch 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:

- o 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.
- o Der Antragsteller legt umfassende Daten zu einem späteren Zeitpunkt vor.
- o 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/3zvbtzf>).

Die **Weltgesundheitsorganisation** verfügt mit dem Emergency Use Listing (EUL, Website WHO <https://tinyurl.com/yc4mwk8>) über ein eigenes Verfahren, in Public Health-Notfallsituationen Impfstoffe, Medikamente oder Diagnostika zu prüfen. Die WHO ist keine Zulassungsbehörde, evaluiert aber nicht-zugelassene Impfstoffe auf Antrag der Hersteller aufgrund von Kriterien zum Bedarf, der Herstellungsqualität und vorläufigen Daten zur Effektivität und Sicherheit und nimmt sie ggf. in ihre Liste auf (WHO Emergency Use Listing Procedure for vaccines <https://tinyurl.com/26cfhy83>).

9.4.2 Zulassung von COVID-19-Impfstoffen

Von der EMA sind bisher 8 Impfstoffe (Tabelle 9–1) 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. 204) ist seit dem 1.12.2021 in Deutschland nicht mehr verfügbar, aber weiterhin zugelassen.

Tabelle 9–1: Von der EMA zugelassene Impfstoffe, reguläre Zulassung: grün

Hersteller	Wirkprinzip	Impfstoffname	Zulassung EMA	Alter
BioNTech/Pfizer	mRNA	Comirnaty® 30 µg 10 µg 3 µg	21.12.2020 31.5.2021 25.11.2021 17.6.2022 10.10.2022	ab 16 Jahren bis 15 Jahre 5 bis 11 Jahre 6 Monate bis 4 J.
Moderna	mRNA	Spikevax® 100 µg 100 µg 50 µg 25 µg	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	Vektor	Vaxzevria® ChAdOx1 nCoV-19	29.1.2021 31.10.2022	ab 18 Jahren
Janssen / Johnson & Johnson	Vektor	COVID-19-Impfstoff Janssen Ad26.COVS.2	11.3.2021	ab 18 Jahren
Novavax	Proteinimpfstoff	Nuvaxovid, NVX-CoV2373	20.12.2021 24.6.2022 4.7.2023	ab 18 Jahren ab 12 Jahren
Valneva	Totimpfstoff	Valneva, VLA2001	23.6.2022	18 bis 50 Jahre
Sanofi Pasteur	Proteinimpfstoff	VidPrevtyn Beta	10.11.2022 nur als Booster	ab 18 Jahren,
HIPRA Human Health S.L.U.	Proteinimpfstoff	Bimervax	30.3.2023 nur als Booster	ab 16 Jahren



Abbildung 9–8: 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 (seit 1.11.2023 nicht mehr verfügbar).
- Comirnaty BA.4-5 am 12.9.2022
- Comirnaty Omicron XBB.1.5 am 30.8.2023 (Website PEI 1.9.2023 <https://tinyurl.com/mryn2dnv>)
- Spikevax bivalent Original / BA.1 am 1.9.2022 (seit 1.11.2023 nicht mehr verfügbar)
- Spikevax bivalent Original BA.4-5 am 20.10.2022 (s. S. 199)
- Spikevax XBB.1.5



Abbildung 9–9: 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/8tujukzps>
- 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>

9.4.3 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. 138), 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 Impfkomplicationen (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 unerwünschten 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. 209).

Sicherheitsberichte des Paul-Ehrlich-Instituts

Das PEI veröffentlichte seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis letztmalig am 31.3.2023 einen regelmäßig erscheinenden Sicherheitsbericht mit Zahlen zu den gemeldeten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen 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>).

Bis zum 31.3.2023 waren dem PEI 340.282 Fälle über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication spontan berichtet worden, davon 56 432 Verdachtsfälle auf schwerwiegende Impfnebenwirkung. Bei 192.208.062 Impfungen entspricht dies Melderaten von 1,77 pro Tausend für Verdacht und 0,29 pro Tausend für Verdacht auf schwerwiegende Impfnebenwirkung. Bezüglich der Todesfälle im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung. 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). Große, für Störfaktoren gut adjustierte Beobachtungsstudien weisen nicht auf eine erhöhte Non-COVID-19-Mortalität nach COVID-19-Impfung hin (Mentzer et al. 2023).

Vertiefung

- Paul-Ehrlich-Institut. Website Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen <https://tinyurl.com/5a9w9b4s>
- Robert-Koch-Institut. Website Sicherheit von Impfungen <https://tinyurl.com/yxc2aghn>

9.4.4 Impfnebenwirkungen und Impfschäden

Die unerwünschten Wirkungen von Impfungen werden in Impfreaktionen und Impfkomplicationen unterteilt. Impfschaden bezieht sich auf die Auswirkungen von Impfkomplicationen auf die Gesundheit und die wirtschaftliche Situation der durch Impfung geschädigten Person.

Sowohl Impfreaktionen als auch Impfkomplicationen 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. Kopfschmerzen 18,4 %, 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).

Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine systematische Übersichtsarbeit von 31 RCTs zur Influenza-Impfung mit insgesamt 14.326 Probanden in den Placebogruppen. 35 % der Probanden in Placebogruppen gaben mindestens eine Nebenwirkung an, wie Kopfschmerz, Mattigkeit oder Schwitzen (Bender et al. 2023).

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 eingegebenen 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 Störungen
- 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. 79).

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. 209), 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. In der Mehrzahl dieser Fälle handelt es sich um 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 des 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. Impfkomplicationen und der Umgang mit Verdachtsfällen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2019;62(4):450-61.

9.4.5 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 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).

9.5 mRNA-Impfstoffe

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. Verfügbar wurde Comirnaty® erstmals für Personen ab 16 Jahren in den USA am 11.12.2020 durch eine Emergency Use Authorization (s. S. 179) und in der EU am 21.12.2020 durch eine bedingte Zulassung.

Der nicht Varianten-angepasste COVID-19-Impfstoff Comirnaty für Personen ab 16 Jahren steht seit dem 1.7.202 in Deutschland nicht mehr zur Verfügung (Website KBV 6.7.2023

<https://www.kbv.de/html/50986.php>).



Für die Geschichtsbücher: Chronologie des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs

Zulassung für Personen ab 16 Jahren (Impfdosis 30 µg)

- 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. 179)
- 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. 10.12.2020)
- 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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <https://tinyurl.com/yzytwsnl>
- 21.12.2020 bedingte Zulassung durch die EMA (Website PEI <https://tinyurl.com/ygy5euus>)
- 27.12.2020 Beginn der Impfkationen 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/w25bvxxm>

Zulassung für 12-bis 15-Jährige (Impfdosis 30 µg)

- 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 (Impfdosis 10 µg)

- 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/4zmr7rw>)
- 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 (Impfdosis 3 µg)

- 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 Elasmomeran.

Chronologie der Zulassung EMA

- bedingte Zulassung ab 18 Jahren, 6.1.2021 (Impfdosis 60 µg)
- Vollzulassung ab 18 Jahren, 3.10.2022
- bedingte Zulassung für 12- bis 17-Jährige, 23.7.2021 (Impfdosis 60 µg)
- Zulassungserweiterung auf 6- bis 11-Jährige 2.3.2022 (Impfdosis 50 µg)
- Zulassungserweiterung für Kinder ab 6 Monaten bis 5 Jahre, EMA 20.10.2022 (Impfdosis 25 µg)

9.5.2 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 et al. 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. 185) 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 asymptomatischen 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 9–10) 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.

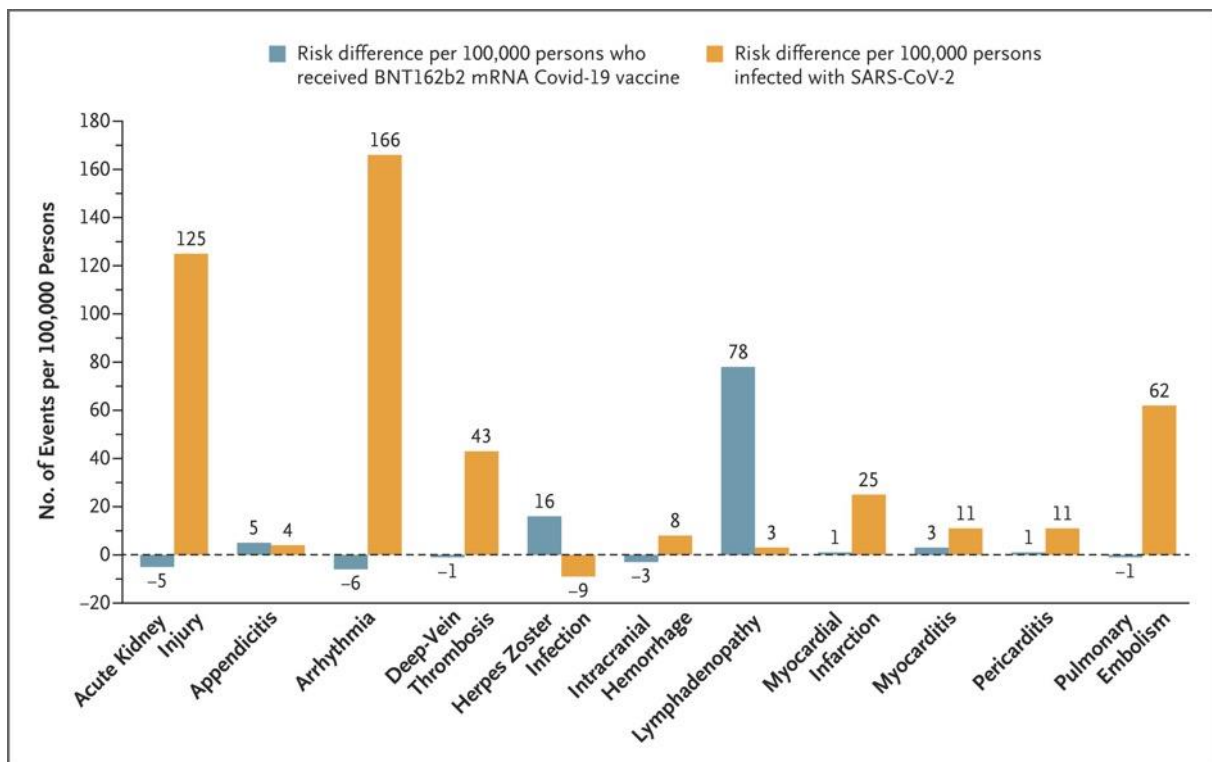


Abbildung 9–10: Risiken für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei Geimpften (blaue Säulen) und SARS-CoV-2-Infizierten (gelbe Säulen) in Relation zu Nicht-Infizierten/Nicht-Geimpften (Nulllinie, Hintergrundrate). Quelle: Barda et al. 25.8.2021



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. 199)

9.5.3 Impfeempfehlungen der STIKO

Aktuell (Oktober 2023) gilt die Impfeempfehlung der STIKO vom 25.5.2023 in Verbindung mit der Stellungnahme der STIKO zu den XBB.1.5-Varianten-adaptierten Impfstoffen (STIKO 18.9.2023). Die STIKO hatte ihre erste Empfehlung zur COVID-19-Impfung mit der dazugehörigen wissenschaftlichen Begründung am 23.12.2020 veröffentlicht. Aufgrund fortlaufend neuer Studienergebnisse und neu eingeführter Impfstoffe folgten bis zum 23.2.2023 25 wissenschaftliche begründete Aktualisierungen. Am 25.5.2023 schließlich wurde im Hinblick auf den Übergang von der pandemischen in die endemische Phase die Sonderstellung der COVID-19-Impfung durch die Empfehlung zur Aufnahme in die allgemeinen Impfeempfehlungen beendet (STIKO 25.5.2023). Dies wurde mit dem Impfkalendar 2023 umgesetzt (Stand 7.7.2023, Website RKI <https://tinyurl.com/32sxuxfv>). Darin wird das bisherige Schema von Grundimmunisierung bzw. Basisimmunität (zwei Dosen eines mRNA-Impfstoffs oder zwei Dosen des AstraZeneca-Impfstoffs oder eine Dosis des Janssen-Impfstoffs oder eine entsprechende Kombination dieser Impfstoffe – Novavax und Valneva hier nicht berücksichtigt) durch ein neues ersetzt (siehe Kasten).



STIKO-Impfeempfehlung Herbst 2023: Grundimmunisierung / Basisimmunität und Auffrischimpfung

- Eine Basisimmunität wird durch mindestens 3 SARS-CoV-2-Antigenkontakte (Impfung oder Infektion) erreicht, von denen mindestens 2 als Impfung erfolgt sein sollten.
- Noch fehlende Antigenkontakte sollten deshalb durch Impfungen erfolgen.
- Bei einer COVID-19-Impfserie zur Erreichung der Basisimmunität sollten zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis mindestens 3 Wochen liegen, zwischen der 2. und 3. Impfstoffdosis mindestens 6 Monate.
- Eine Infektion sollte nur dann als Antigenkontakt zählen, wenn der Abstand zur vorangegangenen Impfung mindestens 3 Monate beträgt. Nach einer Infektion sollte die Grundimmunisierung frühestens nach 3 Monaten fortgeführt bzw. vervollständigt werden.
- Personen ab 60 Jahren sowie Personen mit gesundheitlichem oder beruflichen Risiko Risikopersonen sollten Auffrischimpfungen im Abstand von mindestens 12 Monaten zum letzten Antigenkontakt erhalten, vorzugsweise im Herbst.
- Gesunden Erwachsenen unter 60 Jahren sowie Schwangeren wird derzeit keine Auffrischimpfung empfohlen.
- Gesunden Säuglingen, (Klein-)Kindern und Jugendlichen wird keine COVID-19-Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung empfohlen.

Stand 7.7.2023, Website RKI <https://tinyurl.com/32sxuxfv>

Die von der STIKO empfohlenen COVID-19-Impfstoffe zeigt Abbildung 9–11.

Name (Hersteller) Durchstreichen (§ 6^S)	Impfstofftyp	Altersgruppe	Dosierung für GI	Zulassung zur GI (Dosisanzahl)	Zulassung zur AI	Dosierung für AI	Besonderheiten
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	mRNA	6 Mon. – 4 Jahre	3 µg	ja (3)	nein	–	Von der STIKO in diesen Altersgruppen nur bei Grundkrankheiten oder Immundefizienz empfohlen. Für eine AI sind präferenziell Varianten-adaptierte Impfstoffe empfohlen. Bei Jugendlichen auch zur arbeitsbedingt induzierten Impfung empfohlen.
		5 – 11 Jahre	10 µg	ja (2)	ja	10 µg	
		≥ 12 – 17 Jahre	30 µg	ja (2)	ja	30 µg	
		≥ 18 Jahre	30 µg	ja (2)	ja	30 µg	Für eine AI sind präferenziell Varianten-adaptierte Impfstoffe empfohlen.
Comirnaty Original/Omicron BA.4/5	bivalent mRNA	5 – 11 Jahre	–	nein	ja	5 µg/ 5 µg	Von der STIKO in diesen Altersgruppen nur bei Vorerkrankungen oder Immundefizienz empfohlen. Bei Jugendlichen auch zur arbeitsbedingt induzierten Impfung empfohlen.
Comirnaty Original/Omicron BA.1; Comirnaty Original/Omicron BA.4/5	bivalent mRNA	≥ 12 – 17 Jahre	–	nein	ja	15 µg/ 15 µg	
		≥ 18 Jahre	–	nein	ja	15 µg/ 15 µg	
Spikevax (Moderna)	mRNA	6 Mon. – 5 Jahre	25 µg	ja (2)	nein	–	Spikevax-Produkte: Aufgrund des erhöhten Peri-/Myokarditisrisiko bei <30-jährigen nicht empfohlen.
		6 – 11 Jahre	50 µg	ja (2)	ja	25 µg	
		12 – 17 Jahre	100 µg	ja (2)	ja	50 µg	
		≥ 18 Jahre	100 µg	ja (2)	ja	50 µg	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	bivalent mRNA	6 – 11 Jahre	–	nein	ja	12,5 µg/ 12,5 µg	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4/5	bivalent mRNA	12 – 17 Jahre	–	nein	ja	25 µg/ 25 µg	
		≥ 18 Jahre	–	nein	ja	25 µg/ 25 µg	
Vaxzevria (AstraZeneca)	Vektor-basiert	≥ 18 Jahre	≥ 2,5 x 10 ⁸ IE	ja (2)	ja ¹	≥ 2,5 x 10 ⁸ IE	Aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre
JCOVDEN (Janssen Cilag International)	Vektor-basiert	≥ 60 Jahre	≥ 8,92 log ₁₀ IE	ja (1)	ja ¹	–	s. Fußnote 2
Nuvaxovid (Novavax)	Protein-basiert	12 – 17 Jahre	5 µg	ja (2)	nein	–	s. Fußnote 3
		≥ 18 Jahre	5 µg	ja (2)	ja	5 µg	
COVID-19-Impfstoff Valneva (Valneva)	Inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff	18 – 50 Jahre	33 Antigen-einheiten	ja (2)	ja ¹	33 Antigen-einheiten	s. Fußnote 4

- 1 Vaxzevria, JCOVDEN und Valneva sind in der EU für die Auffrischimpfung zugelassen, eine Bewertung der STIKO steht dazu noch aus.
- 2 JCOVDEN: Aufgrund ungenügender Effektivität nach 1-maliger Impfung Optimierung der GI mit einer COVID-19-mRNA- oder Nuvaxovid-Impfstoffdosis empfohlen. Altersbeschränkung auf ≥ 60 Jahre aufgrund seltener thromboembolischer Ereignisse. Zur Auffrischimpfung nur für Personen zugelassen, die die primäre Impfserie mit einem mRNA- oder adenoviralen Vektor-basierten COVID-19-Impfstoff abgeschlossen haben.
- 3 Nuvaxovid: Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Adjuvans Matrix M derzeit nicht empfohlen. Impfstoff kann in Einzelfällen (z. B. wenn eine produktspezifische medizinische oder sonstige Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht) erwogen werden. Seltene unerwünschte Ereignisse: Peri-/Myokarditis.
- 4 Valneva: Zur Auffrischimpfung nur für Personen zugelassen, die die primäre Impfserie mit Valneva oder mit einem adenoviralen Vektor-basierten COVID-19-Impfstoff abgeschlossen haben. Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit derzeit nicht empfohlen. Impfstoff kann in Einzelfällen (z. B. wenn eine produktspezifische medizinische oder sonstige Kontraindikation gegen mRNA-Impfstoffe besteht) erwogen werden.

Abbildung 9–11: Von der STIKO empfohlene COVID-19-Impfstoffe zur Grundimmunisierung (GI) und Auffrischimpfung (AI). Quelle: STIKO 25.5.2023, S. 6,

9.5.4 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 Nachbeobachtungszeit 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. 185) 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. 104). 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).

9.5.5 Impfeempfehlungen für Jugendliche und Kinder

Wie weiter oben dargestellt, wird in Deutschland die COVID-19-Impfung für gesunde Kinder und Jugendliche seit dem 25.5.2023 grundsätzlich nicht mehr empfohlen. Die bis dahin geltenden Empfehlungen werden als Rückblick dokumentiert.



Für die Geschichtsbücher

Jugendliche 12 bis 17 Jahre

Für Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren hatte die STIKO eine generelle Impfeempfehlung 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 war (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 wurde seit Januar 2022 empfohlen (STIKO 17. Aktualisierung 20.1.2022) empfohlen. Diese Empfehlung beruhte 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 zielte in erster Linie auf den direkten Schutz der Kinder und Jugendlichen vor COVID-19. Die Impfentscheidung sollte 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 sprach die STIKO eine generelle Impfpfempfehlung mit einer Impfstoffdosis aus, auch bei schon durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion, bevorzugt mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff. Die Empfehlung für den Moderna-Impfstoff war wegen der geringeren Sicherheitsdaten nachrangig (STIKO, 20. Aktualisierung 25.5.2022). Bis dahin galt für gesunde Kinder dieser Altersgruppe keine generelle Impfpfempfehlung, insbesondere weil COVID-19 bei gesunden Kindern meist mild verläuft und das Wissen um Impfnebenwirkungen noch gering war (STIKO 17.12.2021). Nicht außer Kraft gesetzt ist 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 hielt die 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 9–12: Impfung von 5- bis 11-Jährigen, von Ende Mai 2021 bis Mai 2023 allgemein empfohlen. Impfstoff seit 13.12.2021 verfügbar. Foto: Esther Klemperer

Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahre

Für immunesunde Kinder ohne Vorerkrankungen im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren empfahl die STIKO keine COVID-19-Impfung, weil das Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung sehr gering sei. Weiterhin

sei nach dem Stand des Wissens der Schutz nur kurzzeitig und nicht verlässlich sei. Auch sei die Datenlage zur Sicherheit unzureichend. Bei Vorliegen einer relevanten Vorerkrankung empfahl die STIKO jedoch eine Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff. Nach individueller Risikoabschätzung könne eine Grundimmunisierung auch zum Schutz von Angehörigen oder anderen Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf durchgeführt werden (STIKO, 23. Aktualisierung 17.11.2022, S. 42 f.).

9.5.6 Adaptierte mRNA-Impfstoffe

BioNTech/Pfizer und Moderna haben ihre mRNA-Impfstoffe an Omikron XBB.1.5³¹ angepasst. Die Zulassung für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff erteilte die EMA am 31.8.2023 (PEI 1.9.2023 <https://tinyurl.com/mr4xxcy2>), für den Moderna-Impfstoff am 15.9.2023 (PEI 15.9.2023 <https://tinyurl.com/5f7xfhz>).

Im Herbst 2022 hatte 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. 175.

9.5.7 Impfreaktionen und Impfkomplicationen 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 Impfkomplicationen 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/vt98rkxx>, Stand 9.2.2023) zeigt Tabelle 9–2.

Tabelle 9–2: 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 Hautausschlag auf.

Impfkomplikationen

Als Impfkomplikationen (s. S. 186) 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.

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-assoziiert 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 gebildet werden) und zellschädigenden Lymphozyten (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 Myokarditis 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 Krankenhaus, Todesfälle 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 der Myokarditis

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. 138) der Myokarditis und die Risikoerhöhung durch Impfung mit einem mRNA-Impfstoff (observed versus expected-Analyse, S. 138). 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-Jährigen 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, die Immunreaktionen dämpft. Die Inaktivierung dieses Eiweißes durch Antikörper hätte somit eine entzündungsfördernde Wirkung (Turner 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).

Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie

Die Auswertung von 73.325 Patient:innen im Alter von 18 bis 74 Jahren, die mit einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder einer Lungenembolie zwischen dem 27.12.2020 und dem 20.7.2021 stationär aufgenommen wurden, ergab keinen Zusammenhang mit einer mRNA-Impfung. In dem als Risikoperiode definierten Zeitraum vom Tag der ersten, zweiten oder dritten Impfung bis 3 Wochen nach Impfung war kein erhöhtes Risiko kardiovaskuläres Risiko festzustellen (Botton et al. 2022).

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).

9.6 Vektorimpfstoffe

In Deutschland standen zeitweise zwei Vektorimpfstoffe zur Verfügung, einer wurde vom Hersteller aus dem Markt genommen.

- Vaxzevria® (nCoV-19 bzw. AZD1222) von AstraZeneca von Februar 2021 bis zur Marktrücknahme am 1.12.2021
- JCOVDEN von Janssen, einer Tochterfirma von Johnson & Johnson, ist seit März 2021 auf dem Markt.

9.6.1 AstraZeneca / Oxford University

Vaxzevria® 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 immuntrombotischen Thrombozytopenie (S. 208) wie auch die vermehrten Fälle des Guillain-Barré-Syndroms (S. 209) waren in den Zulassungsstudien wegen der jeweils niedrigen Inzidenz nicht aufgefallen. Dem Studienprotokoll ist jedoch zu entnehmen, dass auf beide Komplikationen (und weitere) ein besonderes Augenmerk („adverse events of special interest“) 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.

9.6.2 Janssen / Johnson & Johnson

Der Impfstoff Ad26.COV2.S (auch: JCOVDEN®, COVID-19-Vaccine Janssen, Johnson & Johnson Vaccine; Internationaler Freiname Elasmomoran) nutzt das humane Adenovirus Serotyp 26 als Vektor. Ab dem 1.11.2023 ist der Impfstoff nicht mehr verfügbar (Website KVB 12.10.2023

<https://tinyurl.com/8aweh3w8>).

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 Impfkomplicationen (s. S. 208).



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. (2023) in einer 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).

9.6.3 Impfreaktionen und Impfkomplicationen 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 Thrombozytopenie (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. 209) 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/mmnmmumry>).

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.

Drei- bis viermal mehr Fälle des GBS als aufgrund der Hintergrund-Inzidenz von 1,77 pro 100.000 Personenjahre zu erwarten, wurden dem PEI nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff berichtet, keine Erhöhung fand sich für die mRNA-Impfstoffe. Das Dem PEI waren zwischen dem 21.12.2020 und dem 31.8.2021 insgesamt 214 GBS-Fälle nach COVID-19-Impfung gemeldet worden, von denen 156 vertieft analysiert werden konnte Auswertung gingen 214 Dezember 2020 bis Ende August 2021 (Lehmann et al. 2023).

Eine Analyse der Daten des Vaccine Safety Datalink (s. S. 184) 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. 202) 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).

9.7 Proteinbasierte Impfstoffe

9.7.1 Nuvaxovid

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. Am 23.6.2022 wurde die bedingte Zulassung auf die Gruppe der 12- bis 17-Jährigen erweitert (PEI 23.6.2022 <https://tinyurl.com/h5tjryxr>). Am 4.7.2023 erhielt der Impfstoff eine Standardzulassung (PEI 12.7.2023 <https://tinyurl.com/3m8vjmtt>).

Es handelt sich um einen Impfstoff aus gentechnisch (rekombinant) hergestelltem SARS-CoV-2-Spike-Antigen des Wildvirus. 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. Zusammenfassend bietet der Impfstoff im kurzen Nachbeobachtungszeitraum einen gutem SARS-CoV-2-Infektion und schweren Verläufen.

In einer RCT mit 15.187 Teilnehmer:innen betrug der Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion nach zwei Impfdosen 89,7 %. Die Studie wurde im Vereinigten Königreich durchgeführt. In der Impfgruppe waren im Zeitraum von 14 Wochen nach der 2. Impfdosis 10 COVID-19-Fälle aufgetreten (6,53 pro 1000 Personenjahre), in der Placebogruppe 96 COVID-19-Fälle (63,43 pro 1000 Personenjahre). In der Placebogruppe traten 5 schwere Verläufe auf, in der Impfgruppe ein Fall. Im Untersuchungszeitraum herrschte anfangs das Wildvirus vor, im Verlauf trat die Alphavariante auf (Heath et al. 2021).

Eine weitere RCT mit 29.582 Teilnehmer:innen wurde in den USA und in Mexiko im ersten Halbjahr 2021 durchgeführt. Die Schutzwirkung vor COVID-19 betrug in der Nachbeobachtungszeit von 18 Wochen 90,4 % (14 Fälle von milder COVID-19 auf 17.312 Geimpfte, 63 COVID-19-Fälle, davon 4 schwer, auf 8140 Ungeimpfte) (Dunkle et al. 2022).

In der Omikronphase betrug der Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion in einem Zeitraum von 4 Monaten nach Impfung 31 %, vor COVID-19 50 %. Dies ist das Ergebnis einer retrospektiven Kohortenstudie mit den Daten von 20.903 Personen aus dem italienischen Impfregister, die zwischen Ende Februar und Anfang September 2022 geimpft wurden (Mateo-Urdiales 2023).

In einer Phase-3-Studie mit 2232 Teilnehmer:innen im Alter von 12 bis 17 Jahren betrug der Schutz vor SARS-CoV-2-Infektionen während einer Beobachtungszeit von 8 Wochen 79,5 %. In der

Impfgruppe mit 1487 Proband:innen traten innerhalb von etwa 2 Monaten 6 Fälle von mildem COVID-19 auf, in der Placebogruppe mit 745 Proband:innen 14 Fälle. Schwere UAWs wurden nicht beobachtet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte vom 26.4. bis 5.5.2021, also während des Vorherrschens der Alphavariante (Áñez et al. 26.4.2023).

2022 sind in Deutschland 158.044 Dosen des Impfstoffs verabreicht worden, 2023 bis zum Auslaufen der Schutzmaßnahmen am 7.4.2023 weitere 2114 Dosen (RKI. Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht vom 4.5.2023, S. 8). 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 unerwünschte Reaktionen eingestuft (Mönch et al. 2022). Es gibt Hinweise, dass nach Nuvaxovid vermehrt Fälle von Myokarditis auftreten (PEI 2023, S. 17).

9.7.2 VidPrevtyl Beta

Der Impfstoff VidPrevtyl Beta der Firma Sanofi Pasteur wurde im November 2022 von der EMA als Auffrischimpfung bedingt zugelassen. Wegen 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. Seit dem 1.11.2023 ist der Impfstoff in Deutschland nicht mehr verfügbar (Website KBV 12.10.2023 <https://tinyurl.com/8aweh3w8>).

9.7.3 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 Jahren als Auffrischimpfung nach Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff regulär zugelassen. Der Impfstoff enthält Teile des Spike-Proteins 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 Auffrischimplungen mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff, heißt es in einer Pressemitteilung der EMA (<https://tinyurl.com/4uyhemvu>).

9.8 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.

9.9 Ausgewählte COVID-19-Impfstoffe ohne Zulassung in der EU

9.9.1 Sputnik V

Gam-COVID-Vac, auch als Sputnik V bezeichnet, wurde vom staatlichen Gamaleja-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie in Moskau entwickelt (Website: <https://sputnikvaccine.com>). Es handelt sich um einen Vektorimpfstoff (s. S. 204) 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 hatte 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 ClinicalTrials.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. 178) 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 eingesetzt, bevor die Phase-3-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 Tulcken 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>

9.9.2 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 kontrollierten 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>

9.9.3 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>).

9.9.4 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).

9.10 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.

9.10.1 Schwangere und Stillende

COVID-19-Infektion in der Schwangerschaft erhöht die Risiken für Mutter und Kind (s. S. 110). Daher stellt sich die Frage nach Nutzen und Schäden der COVID-19-Impfung 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 nach Sicherheit und Effizienz der COVID-19-Impfung, 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 Fehlgeburten, Frühgeburten oder Organmissbildungen sind nicht erhöht. Auch die Risiken im Zusammenhang mit der Geburt, wie Kaiserschnitt und Blutungskomplikationen, sind nicht erhöht. Die Studien zur Impfeffektivität zeigen bei Schwangeren einen Schutz vor Infektion und schweren Verläufen, der dem Schutz bei Nicht-Schwangeren entspricht.

Studien zu COVID-19-Impfung und Schwangerschaft

Systematische Übersichtsarbeit

In dieser systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse wurden die Auswirkungen von COVID-19-Impfstoffen auf unerwünschte Schwangerschafts- und Nicht-Schwangerschaftsfolgen untersucht. In die Untersuchung einbezogen wurden Komponenten von Impfstoffen, wie z. B. Aluminium und AS03, sowie Plattformtechnologien, wie z. B. Fetttröpfchen, in die bei mRNA-Impfstoffen der jeweilige Wirkstoff verpackt wird. Einbezogen wurden auch Tierstudien. Die Untersuchung umfasst 71 Studien mit 17.719.495 schwangeren Frauen und 389 schwangeren Tieren. 94 % der Studien wurden in Hocheinkommensländern durchgeführt, 51 % waren Kohortenstudien, 15 % hatten ein hohes Biasrisiko. Die Studien ergaben keine Sicherheitsbedenken gegen die derzeit verabreichten Impfstoffe. Auch für die Wirkverstärker Aluminium und AS03 (Adjuvant System 03, eine Öl-in-Wasser-Emulsion) ergaben sich keine Sicherheitsbedenken. Einige Ergebnisse beruhen auf Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen (Ciapponi et al. 2023). Die Publikation ist Teil einer Living Systematic Review, deren aktuelle Daten im Internet abgerufen werden können (<https://safeinpregnancy.org/lsr>)

Einzelstudien

Eine Impfung während der Schwangerschaft geht nicht mit einer Erhöhung von Frühgeburten, Fehlgeburten und Wachstumsverzögerungen einher. Dies gilt auch für eine Impfung in der Frühschwangerschaft. So lautet das Ergebnis einer bevölkerungsbezogenen retrospektiven Kohortenstudie, in der die Daten aller 43.099 Schwangeren ausgewertet wurden, die zwischen dem 1.5. und 31.12.2021 in Ontario (Kanada) ein Kind zur Welt gebracht hatten. 5213 Frauen (12,1 %) hatten die Impfung im ersten Schwangerschaftsdrittel erhalten. Als Vergleich dienten die Daten von 43.099 Schwangeren ohne COVID-19-Impfung (Fell et al. 17.8.2022).

Frauen, die während der Schwangerschaft gegen COVID-19 geimpft wurden, hatten weniger Totgeburten und Frühgeburten und weniger eingeleitete Geburten und Kaiserschnitte als ungeimpfte Frauen. Das Risiko für Totgeburten war für ungeimpfte Frauen um knapp das 5fache erhöht. Dies ergab eine retrospektive Kohortenstudie mit den Routinedaten von 32.536 Frauen, die in den 11 Geburtskliniken von Melbourne (Australien) zwischen dem 1.7.2021 und 31.3.2022 ein Kind zu Welt gebracht haben. 53,4 % waren gegen COVID-19 geimpft, 47,6 % waren ungeimpft. Der Anteil von

Totgeburten betrug bei den geimpften Frauen 0,2 %, bei den ungeimpften 0,8 % (adjusted odds ratio 0,18), der Anteil von Frühgeburten vor der 37. Schwangerschaftswoche 5,1 % bzw. 9,2 %, eingeleitete Geburten und Kaiserschnitt 2,7 % bzw. 5,2 %. Die Impfung der Mutter stand nicht mit negativen Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung des Ungeborenen in Verbindung. Geimpfte Frauen waren insgesamt älter als Ungeimpfte, hatten einen höheren sozio-ökonomischen Status, der Anteil der Nichtraucherinnen war höher. Möglicherweise waren diese Unterschiede zwischen Geimpften und Ungeimpften durch statistische Methoden nur unvollständig ausgeglichen (Hui et al. 2023).

Schwangere und Nicht-Schwangere vertragen eine COVID-19-Impfung ähnlich gut. Dies ergab eine Kohortenstudie mit Teilnehmerinnen aus 6 kanadischen Provinzen. Die Verträglichkeit wurde anhand von Beeinträchtigungen gemessen, die zu Krankschreibung bzw. Fehlen in der Schule, Arztbesuch oder Behinderung von Alltagsaktivitäten führten. Insgesamt war die Verträglichkeit in beiden Gruppen ähnlich, tendenziell bei Schwangeren etwas besser mit Ausnahme der 2. Dosis des Moderna-Impfstoffs. Einbezogen waren 5625 schwangere Frauen, die während Schwangerschaft mindestens eine COVID-19-Impfung erhalten hatten, 185.735 nicht-schwangere geimpften Frauen und 339 schwangere nicht-geimpften Frauen (Sadarangani et al. 11.8.2022).

Eine COVID-19-Impfung unmittelbar vor Schwangerschaftsbeginn bis zur 14. Schwangerschaftswoche („teratogenes Fenster“) ging nicht mit einer Erhöhung des Risikos für Fehlbildungen einher. Dies ergab eine Kohortenstudie in einem Behandlungszentrum in Chicago im Zeitraum März bis November 2021 mit 3156 Patientinnen, von denen 2622 mindestens eine Impfdosis erhalten, 1149 von ihnen innerhalb des teratogenen Fensters. Fetale Ultraschalluntersuchung im 2. Schwangerschaftsdrittel ergaben eine Fehlbildungsrate von 4,2 % bei Frauen, die im teratogenen Zeitfenster geimpft wurden und 4,4 % in der Gruppe der Nicht-Geimpften und der außerhalb des Zeitfensters Geimpften (Ruderman et al. 5.4.2022).

Eine Impfung während der Schwangerschaft war im Vergleich zur Impfung nach der Schwangerschaft und zur Nichtimpfung nicht mit einem erhöhten Risiko für postpartale Blutungen, Chorioamnionitis (schwerwiegende Infektion von Plazenta, Eihöhle, Eihäuten und eventuell Fötus), Kaiserschnitt, Einweisung in die neonatale Intensivstation oder einen schlechteren Zustand des Neugeborenen verbunden. Dies ergab eine populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie aus Ontario, Kanada. Ausgewertet wurden Daten des Geburtenregisters vom 20.12.2020 bis 31.9.2021 und des damit verlinkten Impfregisters. Von 97.590 Schwangeren hatten 23 % mindestens eine Impfdosis erhalten, überwiegend im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel. Im Vergleich zu Frauen, keine Impfung in der Schwangerschaft erhalten hatten, zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die oben genannten Endpunkte (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 Spontanaborte 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 Spontanaborte 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 spontaner Aborte vor der 20.Schwangerschaftswoche (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).

Studien zum Effekt der COVID-19-Impfung vor 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 Spike-Protein (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. 35) 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 (Schrage 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>).

9.11 Impfkampagne, Impfquoten und Bevölkerungsimmunität in Deutschland

Impfkampagne

Die COVID-19-Impfkampagne 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 Quarantänephase. 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 9–13).



Abbildung 9–13: 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 9–14: Der Autor im Impfeinsatz, Berlin Velodrom 17.5.2021. Eigenes Foto

Impfquoten

Abbildung 9–15 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. Mit dem Übergang der COVID-19-Impfung in das Regelsystem wird die regelmäßige Berichterstattung über das Impfgeschehen in Form des Monatsberichts nicht mehr weitergeführt. Aktuelle Daten liefert aber weiterhin der Pandemieradar des RKI (S. 328)

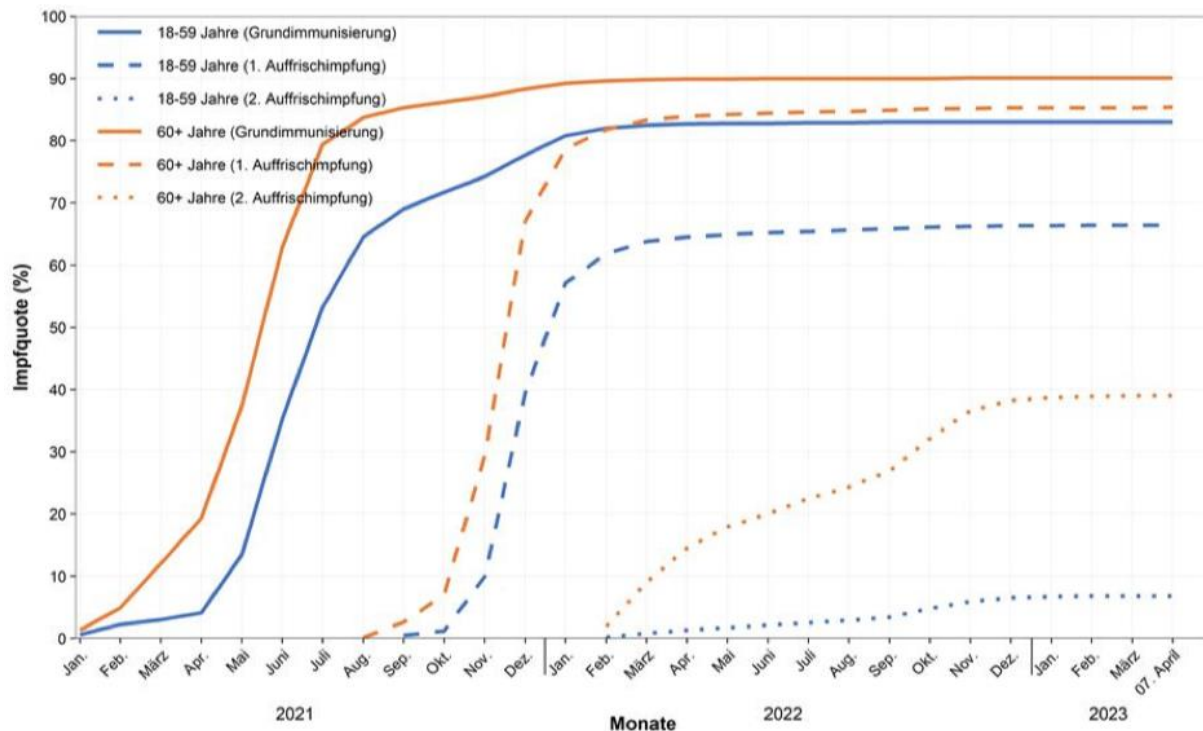


Abbildung 9–15: Impfquoten Erwachsener im zeitlichen Verlauf: Altersgruppe 18-59 Jahre und 60+ Jahre unterteilt nach Grundimmunisierung, 1. und 2. Auffrischimpfung (Impfungen bis 7.4.2023, Datenstand 2.5.2023).

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 9–16. Auch hier gibt es seit einiger Zeit keine wesentlichen Anstiege mehr.

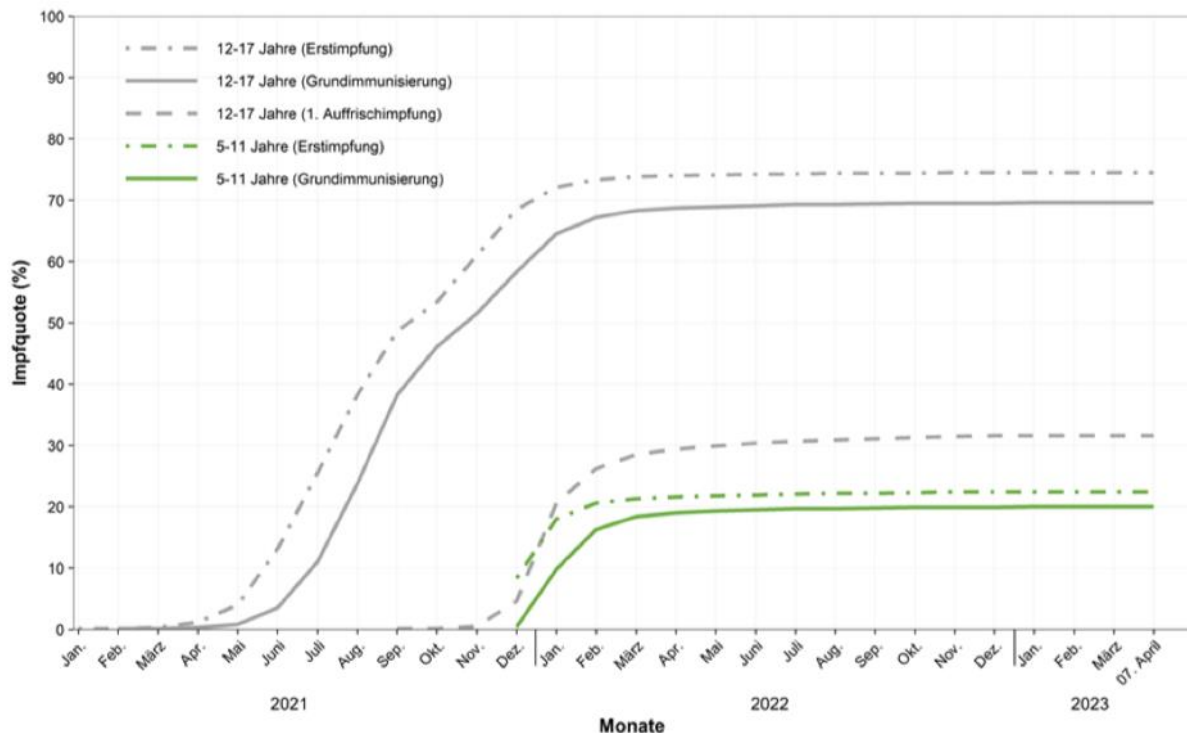


Abbildung 9–16: Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Verlauf: Altersgruppe 5-11 Jahre und 12-17 Jahre unterteilt nach Erstimpfung, abgeschlossener Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung (Impfungen bis 7.4.2023, Datenstand 2.5.2023).

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 Immunitätsücke, 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. 327), 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 9–17).

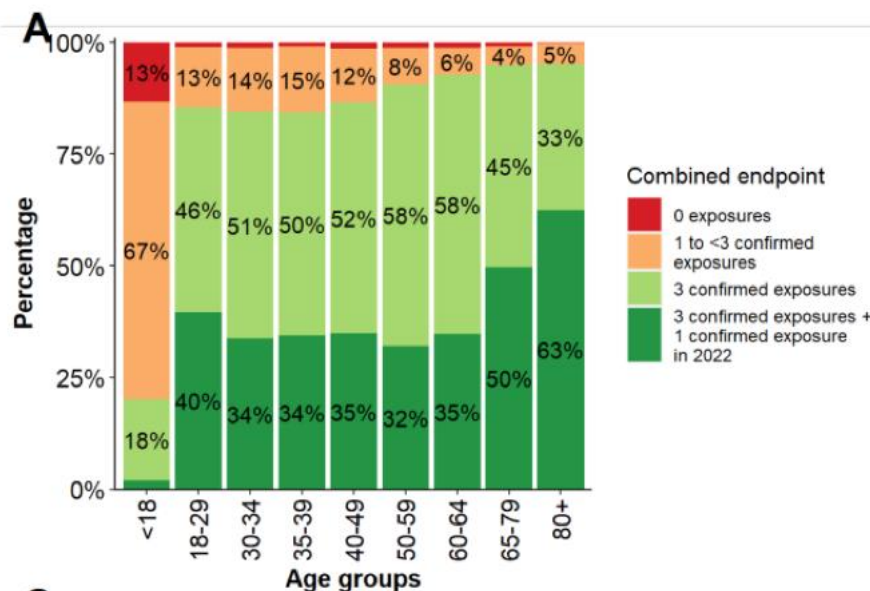


Abbildung 9–17: Anteil der Expositionen durch Infektion oder Impfung mit entsprechender humoraler Immunantwort, stratifiziert nach Alter. Stand November 2022. Quelle: Lange et al. 16.2.2023

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. 333333).

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 „Immunaiven“, 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 Risikogruppen 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).

9.12 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 – inaktiverer Ganzvirusimpfstoff CoronaVac von Sinovac (s. S. 214), 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).

9.13 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. 204). 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/rbuityvuu>).



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://schrapppe.com/ms2/akt24.htm>

9.14 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 9–18).

Impfstatus

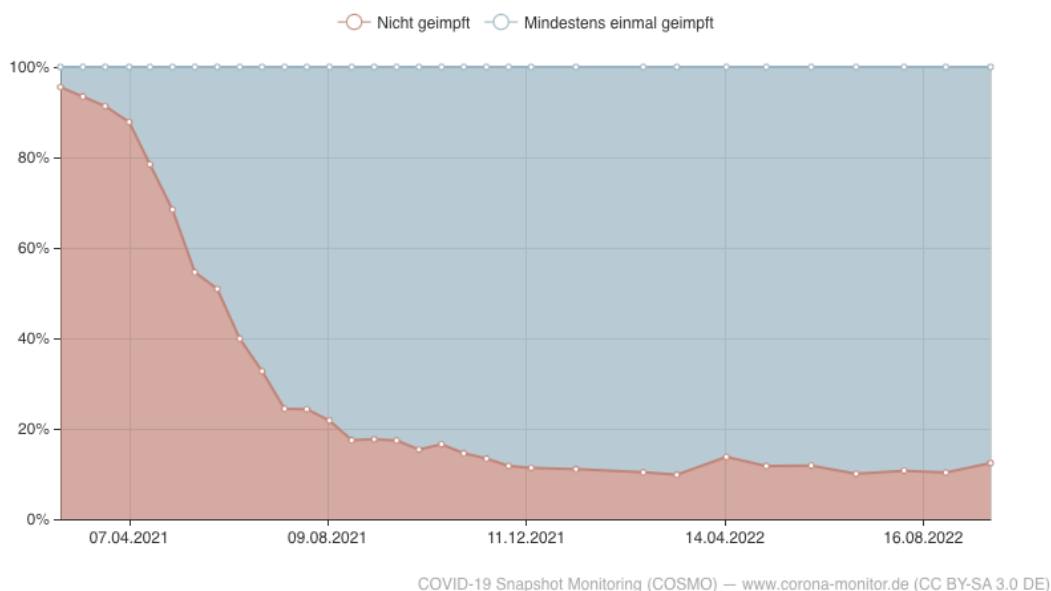


Abbildung 9–18: Anteil der Geimpften bzw. Ungeimpften in Deutschland.

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 %.

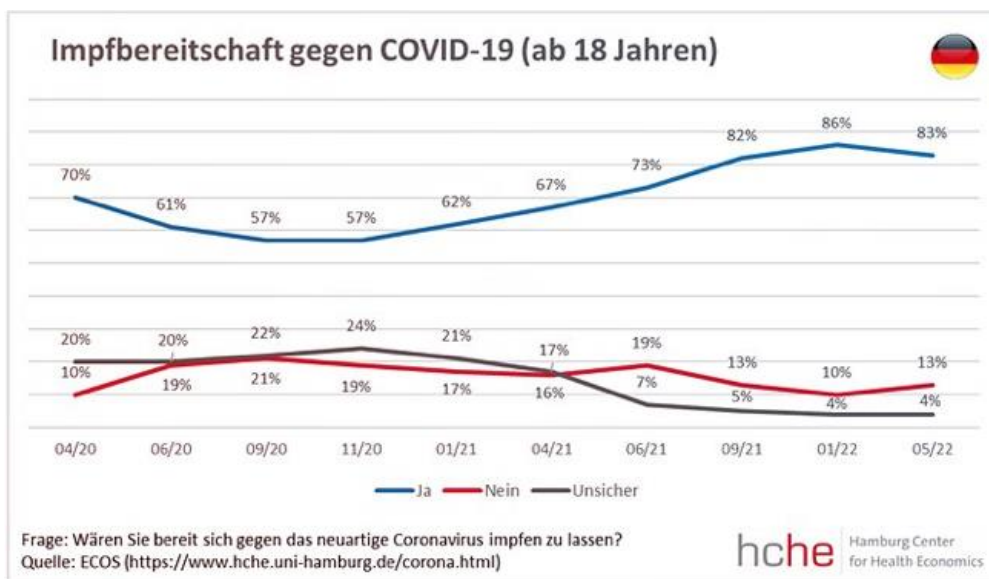


Abbildung 9–19: Antworten auf die Frage: „Wären Sie bereits sich gegen das neuartige Coronavirus impfen zu lassen?“ Quelle: Hamburg Center for Health Economics <https://tinyurl.com/3themzz5>

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 9–20.

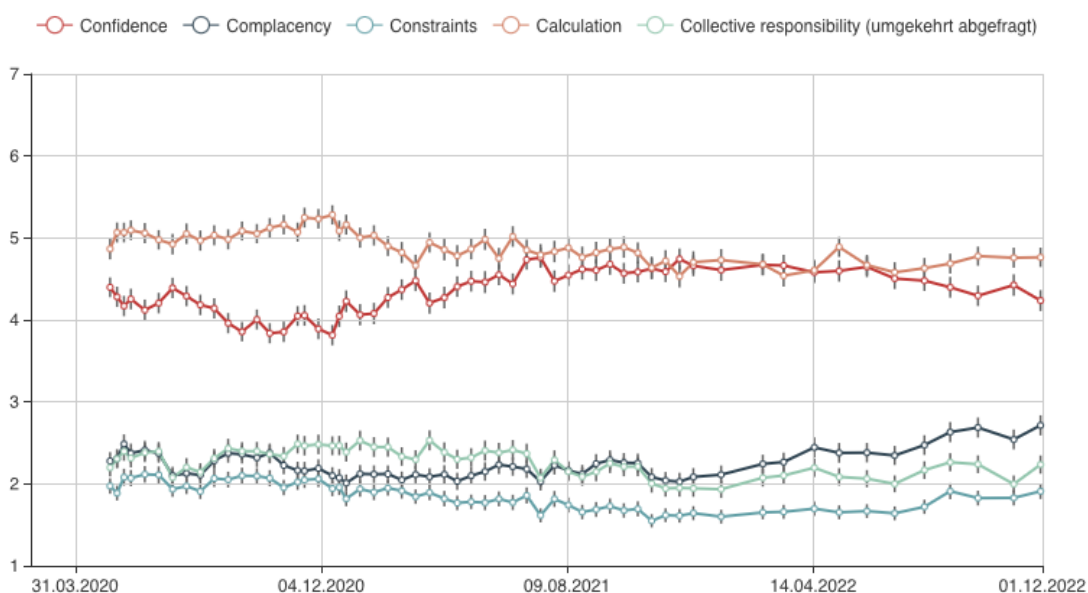


Abbildung 9–20: Gründe des Nicht-Impfens bei Ungeimpften, gemessen auf einer Skala von 1 (stimme überhaupt nicht zu) bis 7 (stimme voll und ganz zu).

Quelle: COSMO-Studie. Stand 1.12.2022 <https://tinyurl.com/mpsv42rh>

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 % haben 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 9–3).

Tabelle 9–3: 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 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 9–21).

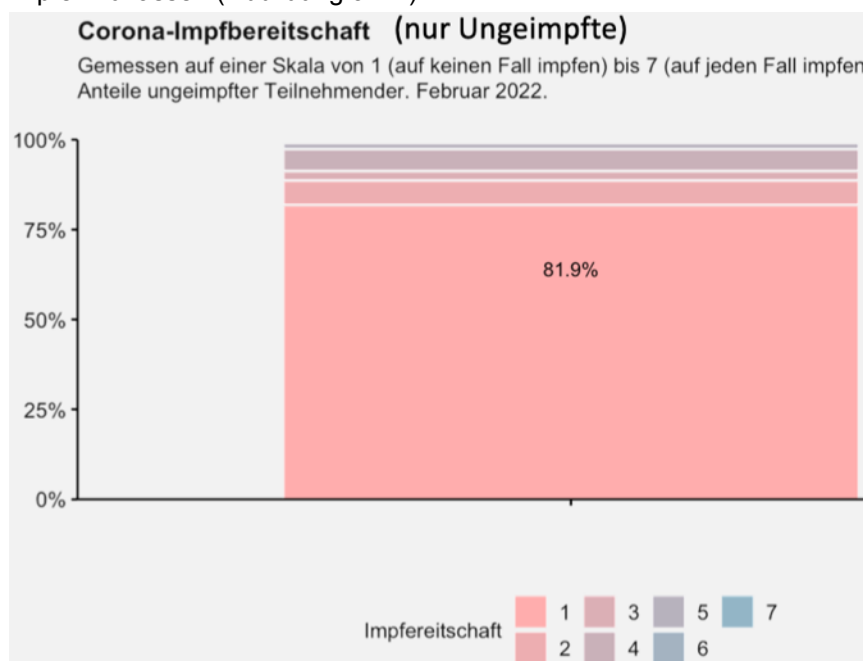


Abbildung 9–21: COVID-19-Impfbereitschaft der Ungeimpften im Februar 2022 auf einer Skala von 1 (auf keinen Fall impfen) bis 7 (auf jeden Fall impfen).

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>).

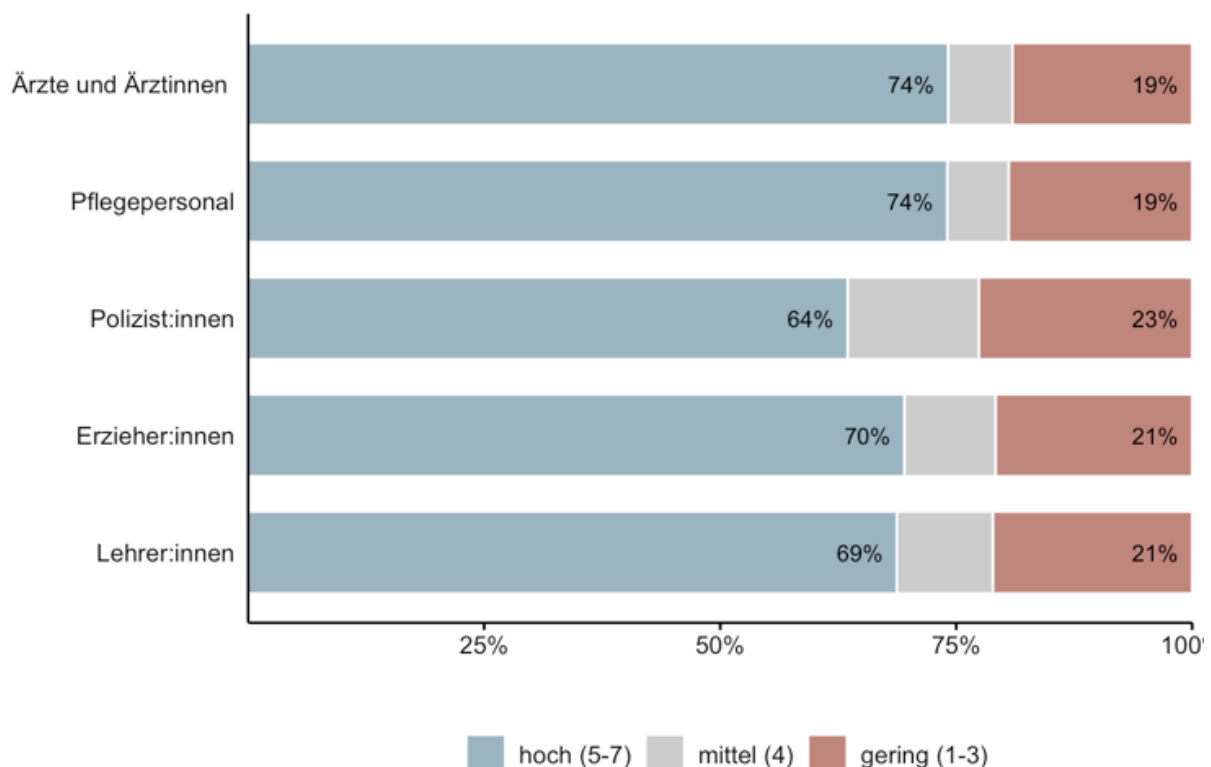


Abbildung 9–22: Befürwortung einer Impfpflicht für verschiedene Berufsgruppen. Die Teilnehmer wurden gefragt, inwiefern sie einer Impfpflicht für verschiedene Berufsgruppe zustimmen auf einer Skala von 1 (keine Zustimmung) bis 7 (starke Zustimmung). Befragung am 19.10.2021 Quelle: COSMO-Studie, COSMO-Explorer 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 dass es bis auf Weiteres keine allgemeine Impfpflicht geben wird ([bundestag.de https://tinyurl.com/56xxkz3f](https://tinyurl.com/56xxkz3f)).

In der Bevölkerung spricht sich die Mehrheit für eine allgemeine Impfpflicht aus, eine relevante Minderheit dagegen (Abbildung 9–23).

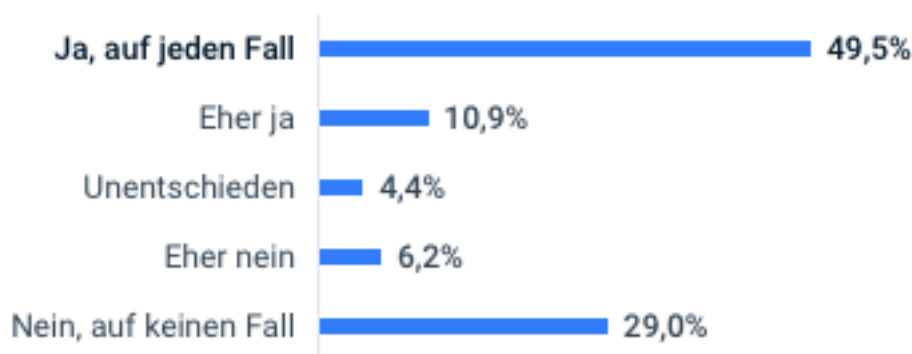


Abbildung 9–23: Sollte es Ihrer Meinung nach eine allgemeine Impfpflicht gegen das Coronavirus in Deutschland geben? Civey-Umfrage 15.3. bis 14.4.2022. Quelle: Website Civey 15.4.4.2022

<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 krank 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).

9.15 Kritik an Impfstoffstudien

Impfstoffe werden für die Marktzulassung in randomisierten kontrollierten Studien (Phase-3-Studien) (s. S. 34) 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) durchgeführt. 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. 179) 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. 128) 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 Impfkomplicationen (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 Impfkomplicationen 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-Komplicationen, die den SAEs entsprechen, verhindert. Dies aus der Bilanz herauszurechnen, ist zulässig, aber als Information zur Impfsentscheidung eher nicht hilfreich.

9.16 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. 37) 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 9–25). Um das von COVAX (s. S. 241) angestrebte Durchimpfungsziel von 20 % zu erreichen, hätte die Impftrate 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

Impfstoffhersteller legen in ihren Verträgen großen Wert auf Geheimhaltung. In Südafrika erzwang die dortige Health Justice Initiative (HJI) im August 2023 gerichtlich die Veröffentlichung der Verträge zwischen der südafrikanischen Regierung und den Firmen Pfizer, Janssen, dem Serum Institute of India und COVAX, die auf der HJI-Website einsehbar sind (<https://tinyurl.com/3bh94yyb>).



Abbildung 9–24: Die südafrikanische Health Justice Initiative klagte erfolgreich gegen die Geheimhaltungspolitik der Impfstoffhersteller.

Die Verträge offenbaren unfaire Bedingungen, wie z. B. hohe Vorauszahlungen ohne Liefergarantien, Verbot der Weitergabe von Impfstoff an andere bedürftige Länder ohne Zustimmung der Hersteller und höhere Preise als andere Länder – z. B. Impfstoff von Janssen pro Dosis Südafrika 10 \$, EU 8,50 \$, BioNTech/Pfizer-Impfstoff Südafrika 10 \$, Afrikanische Union 6,75 \$, Impfstoff des Serum Institute of India Südafrika 5,35 \$, EU 2,15 \$ (Dyer 2023).

Die weltweit ungleiche Verabreichung von Impfdosen zeigt Abbildung 9–25.

Total COVID-19 vaccine doses administered per 100 people

All doses, including boosters, are counted individually.

Our World
in Data

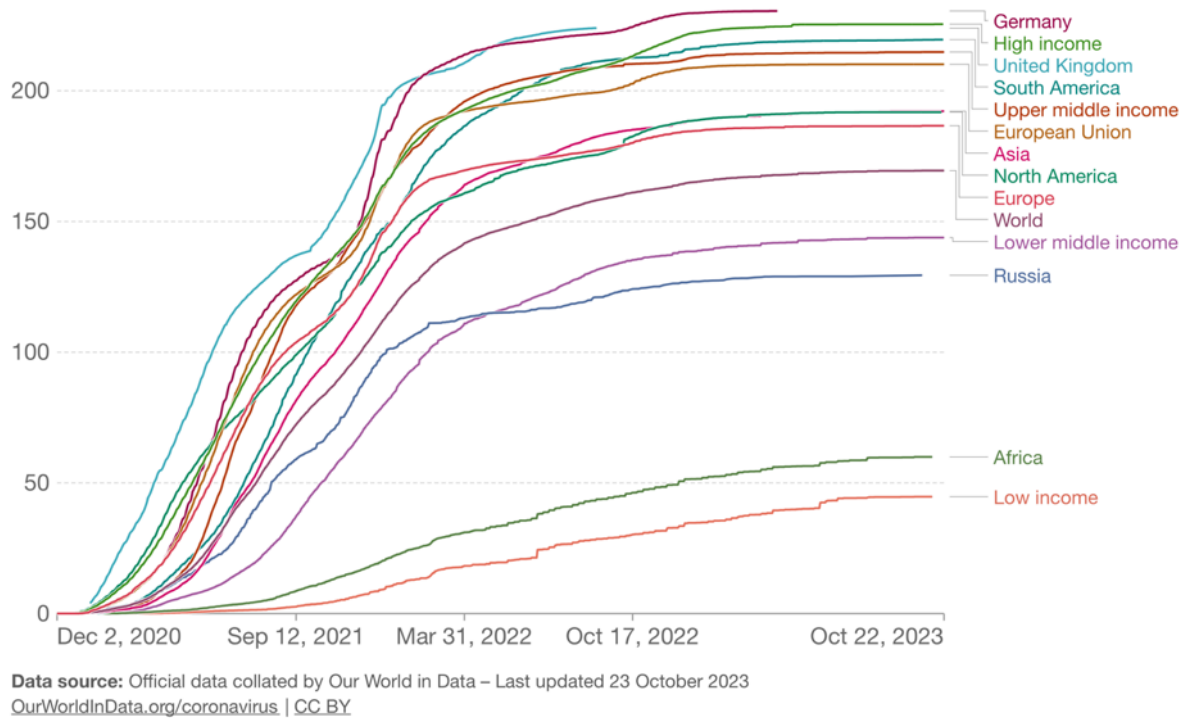


Abbildung 9–25: COVID-19-Impfdosen pro 100 Personen in verschiedenen Weltregionen.

Stand 22.10.2023. 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 Artikel 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 Wirtschaftsminister 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 handle, 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. 52.

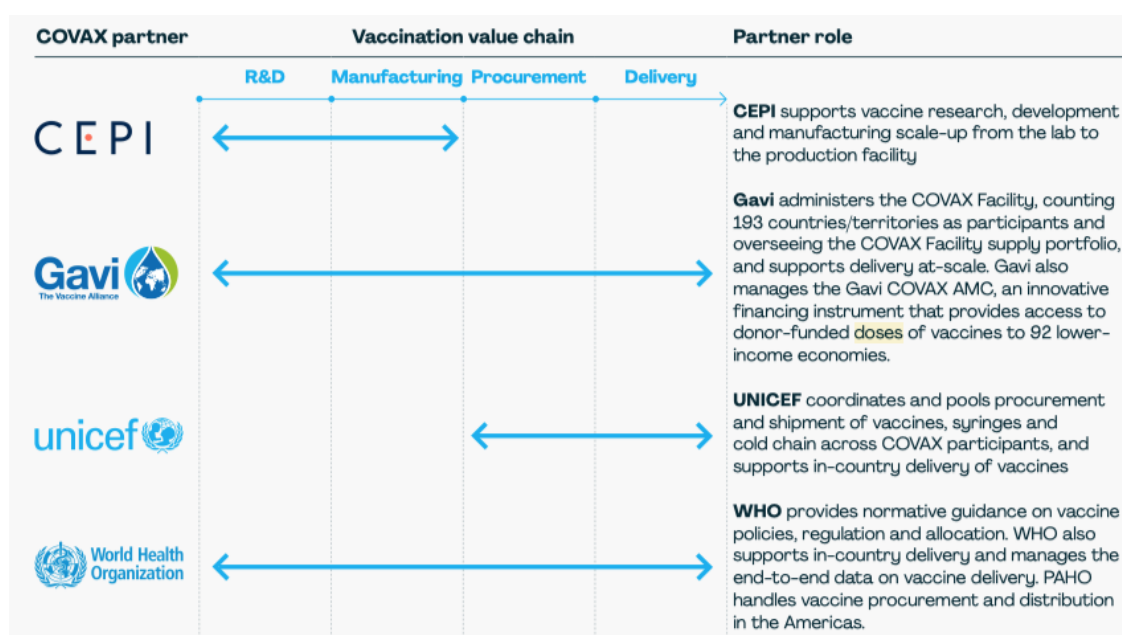


Abbildung 9–26: Aufgabenverteilung der 4 Partner von COVAX. Quelle: COVAX 30.11.2022, S. 6

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).

10 Nicht-pharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz

Nicht-pharmakologische Interventionen (NPIs) im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie sind Teil einer präventiven Gesamtstrategie mit dem primären Ziel, Leben und Gesundheit der Menschen zu schützen. Dazu soll die Zahl der Infektionen, der Erkrankungen und der Todesfälle in einer Bevölkerung begrenzt und eine Überlastung des Gesundheitssystems (verfügbare Intensivbetten, behördliche Kapazitäten zur Nachverfolgung von Infizierten) vermieden werden. Teil der Gesamtstrategie ist auch das Impfen als pharmakologische Intervention.

Zu den NPIs zählen

- Testen, Nachverfolgen und Isolieren
- Abstandsregeln
- Tragen von Mund-Nase-Schutz
- 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
- Ausgangssperren
- Reisebeschränkungen

Zumeist wurde eine Kombination von NPIs entsprechend der aktuellen Entwicklung behördlich angeordnet oder empfohlen. Die Handhabe für behördliches Handeln gibt hier das Infektionsschutzgesetz (§ 28a, s. S. 362).

10.1 Wie die Effekte untersuchen?

Zur Untersuchung der Effekte von NPIs steht ein breites Spektrum an Studienformen zur Verfügung, wie in Kapitel 4 „Wissenschaftlichkeit in Medizin und Public Health“ dargelegt.

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 aktuellen 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/krank, geimpfte/ungeimpfte Personen –, und vom Grad der Ansteckungsfähigkeit des Erregers.

Die Wirksamkeit von NPIs kann zwar mit RCTs untersucht werden, dies geschieht aber eher selten.

Eine systematische Literaturrecherche ergab bis zum 17.8.2021 über 4000 registrierte Studien zur Prävention von SARS-CoV-2 durch NPIs weltweit. Darunter befanden sich nur 41 RCTs von denen bis zum Stichtag 14.11.2021 12 beendet und 9 veröffentlicht waren. Zu den Hürden für RCTs zählen die Autoren u. a. eine hohe Zahl von Teilnehmer:innen, die bei niedrigen Ereignisraten erforderlich sind – bei niedriger Inzidenz wäre z. B. die Teilnahme von 1000 Schulen erforderlich gewesen, um Präventionseffekte festzustellen –, die Kosten und eine geringere Dringlichkeit, die möglicherweise als Folge der zur Verfügung stehenden Impfung wahrgenommen wurde (Hirt et al. 2022).

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. Fehlende Studien („absence of evidence“), aber auch vorhandene Studien, die keinen Effekt finden, sind allein kein Grund für den Verzicht auf NPIs. Studien, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Intervention und Nicht-Intervention ergeben, sind u. a. darauf zu prüfen, ob die Anzahl der Teilnehmer:innen groß genug war, um einen Unterschied finden zu können – nur wenn dies der Fall war, kann der Effekt als gesichert gelten (Altman und Bland 1995). Handlungsbegründendes Wissen kann sich in Medizin und Public Health unterscheiden. Während in der Medizin der Nachweis der Effektivität einer Behandlungsweise durch RCTs gefordert wird, können in Public Health Beobachtungsstudien oder alleiniger Expertenkonsens im Sinne des Vorsorgeprinzips ausreichend sein.

10.2 Ergebnisse

Das RKI hat die Wirksamkeit der in Deutschland getroffenen Maßnahmen in der StopptCOVID-Studie untersucht. Als Wirksamkeit wird das Bremsen des Anstiegs der COVID-19-Inzidenz definiert. Dies wird als Reduktion der Fälle von infektiösen Kontakten und der Anzahl der Folgeinfektionen aus diesen Kontakten gemessen (R-Wert). Erfasst wurden NPIs in Schulen, Kindertagesstätten, der Gastronomie, im Einzelhandel, bei Dienstleistungen, im Sport, Kontaktbeschränkungen im öffentlichen und privaten Raum, die Absage von öffentlichen Veranstaltungen, Regeln am Arbeitsplatz, Abstandsregeln, das verpflichtende Tragen von Masken sowie Ausgangsbeschränkungen ein. Das Niveau der Einschränkungen bzw. die Eingriffsstärke wurde in 5 Stufen eingeteilt, z. B. in Grundschulen von Stufe 2 („volle Öffnung gemäß Hygienevorschriften“) bis Stufe 5 („vollständige Schließung“). Die Maßnahmen wurden teils zeitgleich eingeführt, verstärkt, gelockert oder beendet, teils überlappend oder nacheinander. Dies wird als Aktivierungsprofil der Maßnahmen erfasst.

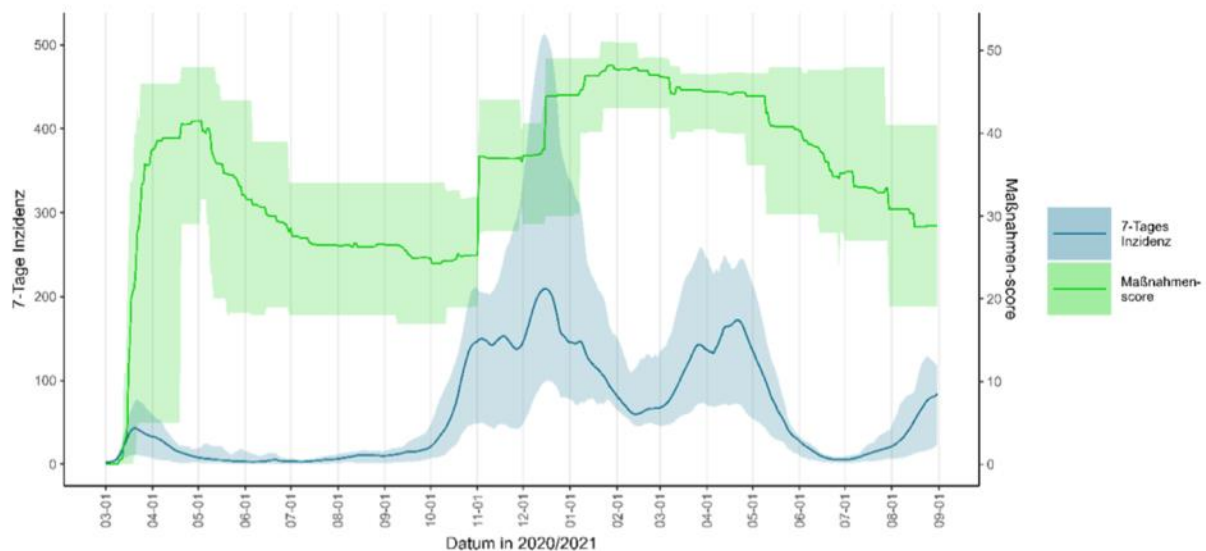


Abbildung 10–1: 7-Tage-Inzidenz und mittlere Maßnahmenscores in Deutschland von März 2020 bis September 2021. Der Score gibt an, wie hoch die Summe der Stufen von verordneten NPI jeweils war. Die Bänder geben jeweils das Minimum und Maximum der 7-Tage-Inzidenz und des Maßnahmenscores über die Bundesländer an. RKI 20.7.2023, S. 28

Das RKI schlussfolgert, dass die angewandten Regressionsmodelle einen deutlichen Zusammenhang der Ausprägung der NPI mit einer Reduktion der COVID-19 Ausbreitung zeigen. Der Effekt der NPI habe sich dabei bereits kurz vor dem Inkrafttreten der jeweiligen Verordnungen gezeigt, was am ehesten mit Verhaltensanpassungen in der Bevölkerung bereits vor dem Inkrafttreten der Einschränkungen zu erklären sei.

10.3 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.

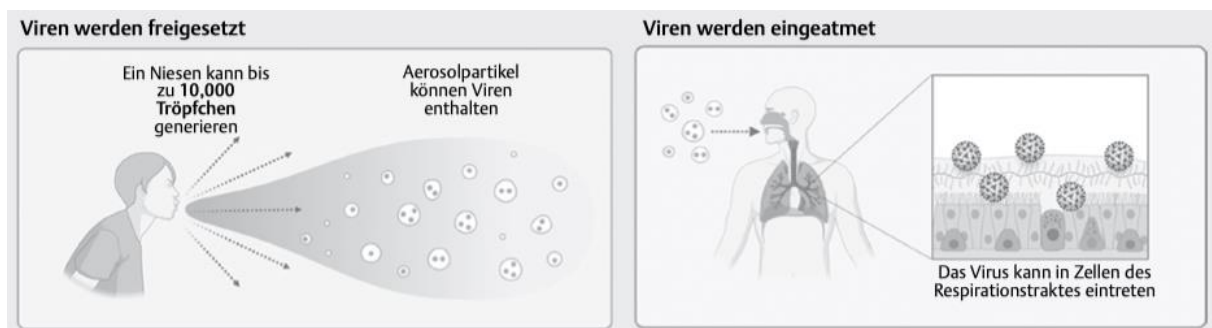


Abbildung 10–2: Übertragung von virushaltigen Aerosolpartikeln. Quelle: Held et al. 15.7.2022

Aerosole sind feste oder flüssige Schwebeteilchen (Aerosolpartikel, Abbildung 10–2), 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 10–3), 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).

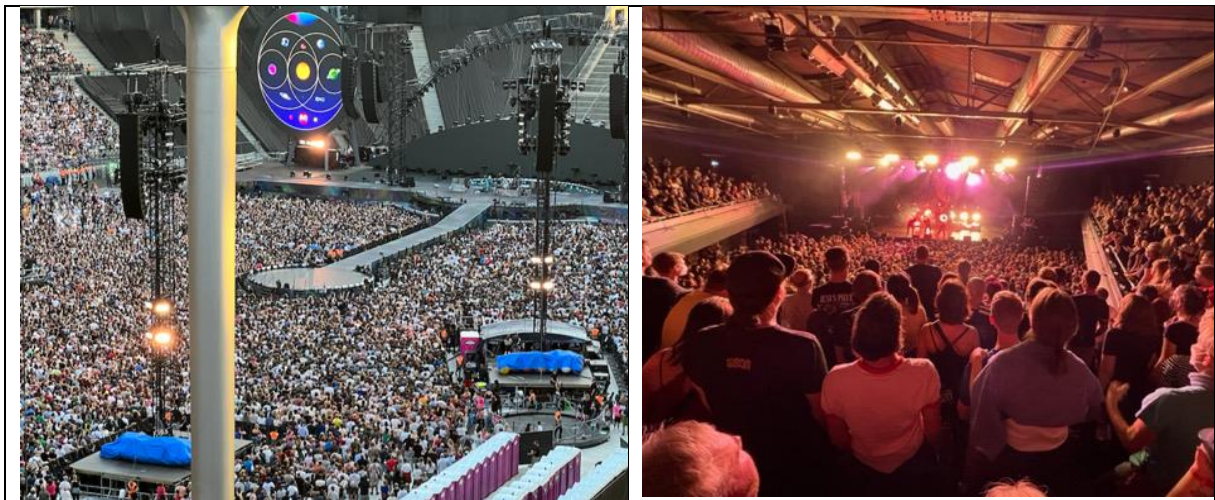


Abbildung 10–3: links: Coldplay im ausverkauften Olympiastadion Berlin, Blick von der Osttribüne, 12.7.2022. Halbüberdacht, nach oben viel Luft.

rechts: Antilopengang in der Columbiahalle, Berlin, 6.8.2022: geschlossener Raum, wenig Luft nach oben: maximales Virus-Spreading. Eigene Fotos.

Twitter 12.8.2022:

Antilopen Gang @antilopengang · 12. Aug. ...
 Liebe Leute, es ist ein kolossales Ärgernis, aber aus Krankheitsgründen können wir die Auftritte dieses Wochenendes nicht spielen. Deshalb müssen wir das @e_lake_festival, das @openflair und das @taubertal_blog absagen. So ein Mist, Wir sind untröstlich! 😞

... möglicherweise war es COVID-19.

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>).

10.4 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. 80) der jeweiligen Tests zu berücksichtigen und die Kostenträgerschaft zu bestimmen. Der aktuelle Stand der Nationalen Teststrategie (s. S. 89)

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. 367) beigetragen haben (Abbildung 10–4).

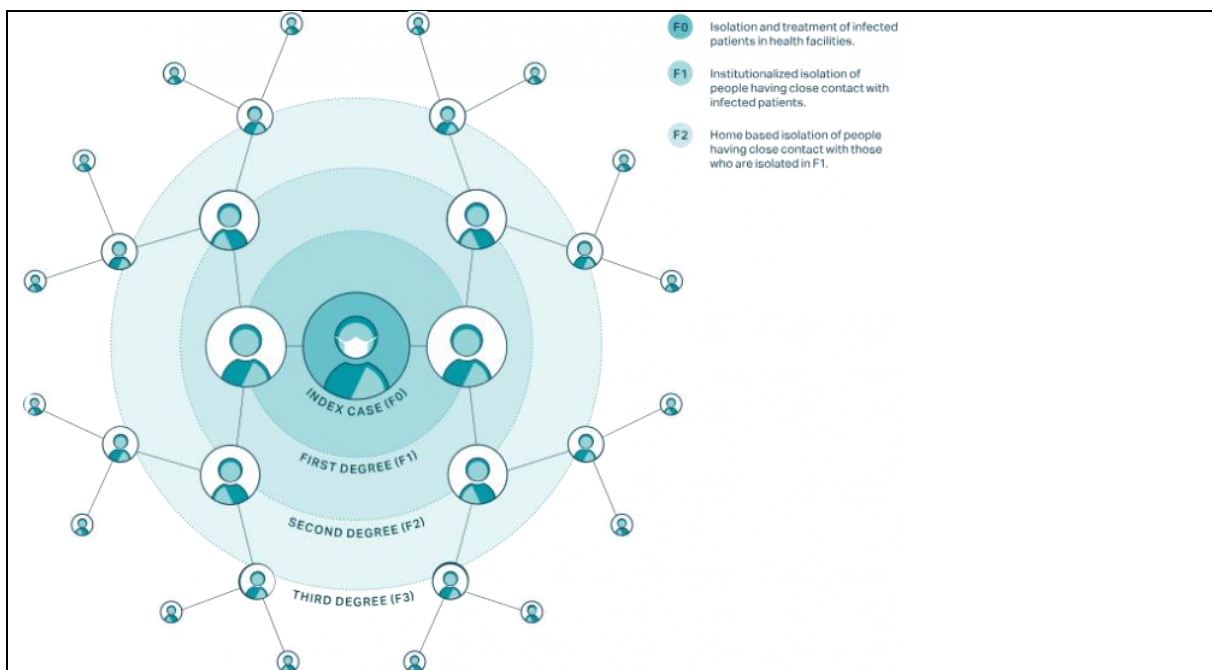


Abbildung 10–4: Kontaktpersonennachverfolgung bis zu Kontaktpersonen III. Grades in Vietnam.

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 Symptombefreiheit.

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.

10.5 Mund-Nase-Schutz

In der Chirurgie hat die Bedeckung von Mund und Nase eine lange Tradition. Der Operationswunde drohe von Seiten des Operateurs und seiner Gehilfen eine Infektionsgefahr durch die Verschleppung pathogener Keime aus der Mund- und Nasenhöhle beim Sprechen, Husten Räuspern und Niesen; diese Gefahr könne durch eine den Mund und evtl. die Nasenlöcher bedeckende Mullbinde fast ganz aufgehoben werden, stellte ein damals berühmter Chirurg 1897 fest (Mikulicz 1897). Die Empfehlung beruhte auf pathophysiologischen Überlegungen, ein empirischer Beweis lag nicht vor.

Die Wirksamkeit von Mund-Nase-Schutz (MNS) in geschlossenen Räumen und im Freien in Verbindung mit der Pflicht, ihn 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) eine Evidenzlage erbracht hat, die bei kritischer Würdigung für ein relevantes Maß an Wirksamkeit hinsichtlich Fremd- und Eigenschutz vor Infektion mit SARS-CoV-2 sowie vor schweren COVID-19-Verläufen und Tod sprechen. Bei hoher körperlicher Belastung kommt es beim Tragen eines MNS zu einem etwas stärkeren Abfall von Sauerstoff und einem Anstieg von Kohlendioxid, als bei gleichartiger Belastung ohne Maske; nach Beendigung der Belastung normalisieren sich die Werte schnell. Konsistente Belege für relevante gesundheitliche 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:

- Wie vulnerabel ist die zu schützende Person hinsichtlich Risikofaktoren und Immunitätslage?
- 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? (Gliederung 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 Unterdrückung seiner
Bürger:innen interpretieren, kennen aber zumeist nur das keinen Widerspruch duldende „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 Gesundheitsschäden 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 10–2). Das Herausfiltern von virushaltigen Partikeln aus der

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

10.5.1 Maskenarten

FFP-Masken (filtering face piece, FFP) bestehen aus Vliesstoff, Gummibändern und einem biegsamen Metallbügel zur Anpassung an die Gesichtsform. Der Vliesstoff wird im sog. Meltblown-Verfahren (Website Deutsche Welle 24.5.2020 <https://tinyurl.com/yxrmnd43>) aus Polypropylen hergestellt. Schadstoffe wurden bei verschiedenen Labortests in Ausnahmefällen gefunden, die Konzentration war jeweils niedrig und ließ keine gesundheitlich negativen Folgen befürchten (Website Deutsche Welle 28.5.2021 <https://tinyurl.com/4ut5crt2>)

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 vorbeiströmt.

Bei Ein- und Ausatmung werden virushaltige Partikel aus dem Aerosol im Vlies durch Siebeffekt, Trägheitseffekt, Diffusion, Elektrostatik abgeschieden. Die Filterleistung wird als Gesamtabseideeffizienz 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>

10.5.2 Evidenz zum Mund-Nase-Schutz

Systematische Übersichtsarbeiten

Cochrane Review zu MNS und anderen NPIs

Eine aktualisierte Cochrane Review (Jefferson et al. 2023) befasst sich mit der Prävention von akuten Atemwegsinfekten durch nicht-pharmakologische Interventionen wie Mund-Nase-Schutz (MNS), Isolation, Quarantäne, Abstandsregeln und Händehygiene. Mit Stand 4.10.2022 wurden 78 RCTs erfasst, 11 zusätzlich zur Vorversion von 2020, sechs davon zu COVID-19. Von 4 weiteren RCTs zu COVID-19 waren 3 noch nicht abgeschlossen, eine Studie war abgeschlossen aber noch nicht veröffentlicht. Die Studien fanden weltweit in Ländern mit niedrigem, mittlerem und hohem Einkommen statt, in Krankenhäusern, Schulen, Heimen, Einrichtungen, Kinderbetreuungsstätten und Gemeinden sowie während epidemischer und nicht-epidemischer Influenzaperioden, während der globalen H1N1-Influenzapandemie und während der Covid-19-Pandemie. 12 RCTs aus den Jahren 2008 bis 2022 untersuchten die Wirksamkeit von MNS im Vergleich zu keinem MNS, zwei davon während der COVID-19-Pandemie. Die übrigen 10 Studien stammen aus nicht-pandemischen Zeiten. Zwei der 12 Studien beziehen sich auf Personen in der Patientenversorgung, 10 Studien auf die Allgemeinheit.

Bei den 2 RCTs zu MNS, die während der Covid-19-Pandemie durchgeführt wurden, handelt es sich um die unten dargestellten Studien von Bundgaard et al. (2020, „Danmask-19-Studie“, S. 254“) und die in Bangladesch durchgeführte Studie von Abaluck et al. (2021, S. 255).

Als Endpunkte für die Wirksamkeit von MNS wurde definiert

- die Häufigkeit einer grippeähnlichen Erkrankung mit Influenza oder COVID-19
- eine labor-bestätigte Erkrankung mit Influenza oder COVID-19.

Für beide Endpunkte ergaben die 12 Studien einen kleinen oder keinen Vorteil für das Tragen von medizinischen bzw. chirurgischen Masken.

Der Vergleich von FFP2-Masken mit chirurgischen Masken ergab einen kleinen oder keinen Vorteil für FFP-2 Masken.

Eindeutige Schlussfolgerungen seien erschwert, so die Autor:innen, weil bei der Interpretation der Ergebnisse die Einschränkungen und Fehlerquellen der zugrundeliegenden Studien zu bedenken seien, das hohe Risiko der Verzerrung in den Studien, die Unterschiede bei der Messung der Ergebnisse und die relativ geringe Befolgung der Interventionen. Zur Verbesserung der Datenlage bestehe ein Bedarf an großen und gut konzipierten RCTs.

Kommentar zur Jefferson-Studie

Die Jefferson-Studie hat hohe Aufmerksamkeit erhalten und zu Kontroversen geführt, auch weil der Hauptautor, anders als in der Studie selbst, öffentlich äußerte, es gäbe keine Evidenz dafür, dass MNS einen Unterschied machen: „There is just no evidence that they make any difference. Full stop. My job, our job as a review team, was to look at the evidence, we have done that.“ (Interview von Maryanne Demasi mit Tom Jefferson, 3.2.2023 <https://tinyurl.com/55xzavpz>). Unseres Erachtens passt diese kategorische Aussage nicht zu einer differenzierten Betrachtung der RCTs von Bundgaard et al. (2020, S. 254) und Abaluck et al. (2021, S. 255). Auch ist zu kritisieren, dass seit dem Update 2020 keine Beobachtungsstudien mehr einbezogen werden. Jefferson et al. begründen dies mit dem Vorliegen von genügend RCTs und mit dem höheren Biasrisiko von Beobachtungsstudien im Vergleich zu RCTs. Im Widerspruch dazu stellen die Autor:innen in den Versionen von 2020 und 2023 fest, dass die Evidenz aus RCTs unzureichend sei. Der Einbezug der vorhandenen natürlichen Experimente und Beobachtungsstudien (s. u.) wäre aus unserer Sicht nicht nur sinnvoll, sondern zwingend gewesen (s. Wirksamkeit von Public Health-Interventionen, S 27).

Systematische Übersichtsarbeit von Chou und Dana

Eine „living and rapid review“ wertete RCTs und Beobachtungsstudien, die für Störfaktoren (Confounder) adjustierten (s. S. 35), zum Nutzen des Maskengebrauchs in der Öffentlichkeit und in der Patientenversorgung während der COVID-19-Pandemie aus. In die 9. und abschließende Version gingen 3 RCTs und 21 Beobachtungsstudien ein. Das Tragen von Masken in der Öffentlichkeit ist mit einem geringfügig niedrigeren Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion verbunden als das Nichttragen von Masken (2 RCTs, 7 Beobachtungsstudien). In der Patientenversorgung schützten chirurgische Masken und N95-Atemschutzmasken Mitarbeiter:innen in ähnlichem Maße vor einer SARS-CoV-2-Infektion (ein RCT, vier Beobachtungsstudien) (Chou und Dana 2023).

Systematische Übersichtsarbeit von Ollila et al

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

Wirkt sich die Empfehlung, Mund-Nase-Schutz außerhalb der eigenen Wohnung zu tragen in Verbindung mit der Gabe von 50 chirurgischen Masken und einer Anleitung zum korrekten Tragen auf das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion aus, lautete die Fragestellung einer RCT. Die dänische DANMASK-19-Studie wurde im April und Mai 2020 durchgeführt, als das SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen niedrig war und der MNS nicht zu den ansonsten bereits allgemein empfohlenen Schutzmaßnahmen (Quarantäne von Infizierten, Abstandsregeln und Händehygiene) zählte. Die Kontrollgruppe erhielt keine Masken und keine Empfehlung. In der Interventionsgruppe mit 3030 Teilnehmer:innen traten 42 SARS-CoV-2-Infektionen auf (1,8 %), in der Kontrollgruppe mit 2994 Teilnehmer:innen 53 Infektionen (2,1 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, könnte also durch Zufall bedingt sein (Bundgaard et al. 2020).

Diese Studie sollte aber – 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 vermeintlicher Beweis für fehlende Effektivität von MNS angeführt (z. B. Kisielinski 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

Wie wirkt sich ein Programm zur Erhöhung des Maskengebrauchs auf die Inzidenz von symptomatischen, laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen aus, lautete die Frage einer cluster-randomisierten Studie in Bangladesch. Dazu wurden 600 Dörfer in 2 Gruppen 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. Die Intervention

- reduzierte symptomatische, durch PCR-Test gesicherte COVID-19-Fälle
- reduzierte Fälle von COVID-19-Symptomen ohne Laborbestätigung
- erhöhte den Anteil MNS-Tragender
- wirkte sich nicht auf die Befolgung der Abstandsregeln aus.

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. 34) 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 Beschäftigten 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).

Durch Aufhebung der Maskenpflicht am 21.3.2022 und Wiedereinführung am 13.4.2022 ergab sich ein Zeitraum von 6 Wochen, in dem etwa ein Drittel Schulen die Maskenpflicht aufrechterhielten und die übrigen nicht. Die Maskenpflicht ging mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Minderung der Fehlzeiten von Schüler:innen und Lehrer:innen einher (Thampi et al. 2023).

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 10–5 zeigt das Ansteigen der Infektionsraten mit der Expositionsdauer und den besseren Schutz durch FFP2-Masken im Vergleich zu chirurgischen Masken.

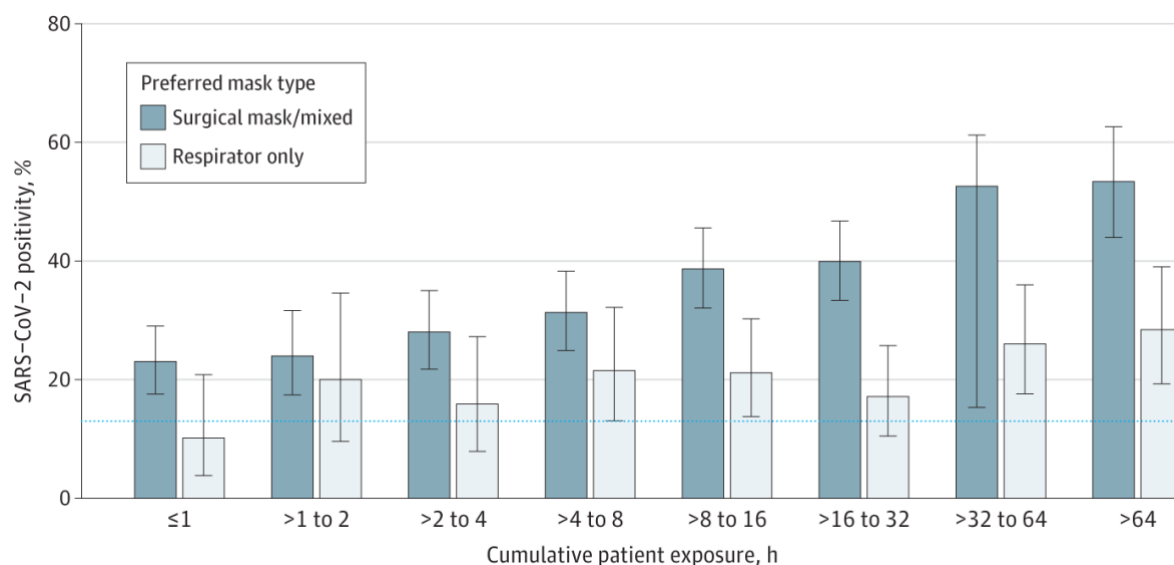


Abbildung 10–5: Infektionen mit SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Gesundheitswesen in Abhängigkeit vom getragenen Maskentyp und der kumulierten Dauer der Kontakte zu COVID-19-Patienten (in Stunden). Hellblaue Säulen: FFP2-Masken. Dunkelblaue Säulen: vorzugsweise chirurgische Masken. Quelle: Dörr et al. 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 10–6 (Andrejko et al. 4.2.2022).

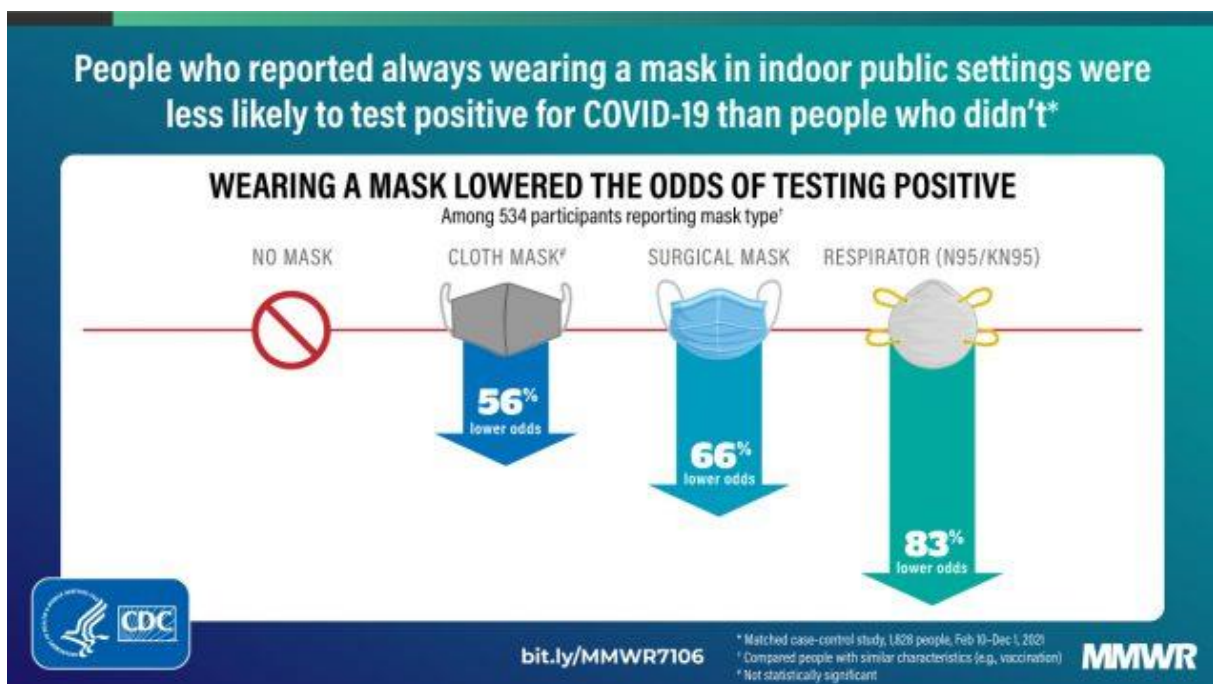


Abbildung 10–6: Schutzwirkung von Stoffmasken, chirurgischen Masken und N95-Masken bei ständigem Tragen in Innenräumen. Quelle: Andrejko et al. 4.2.2022



Abbildung 10–7: 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 10–2 und Abbildung 10–8).

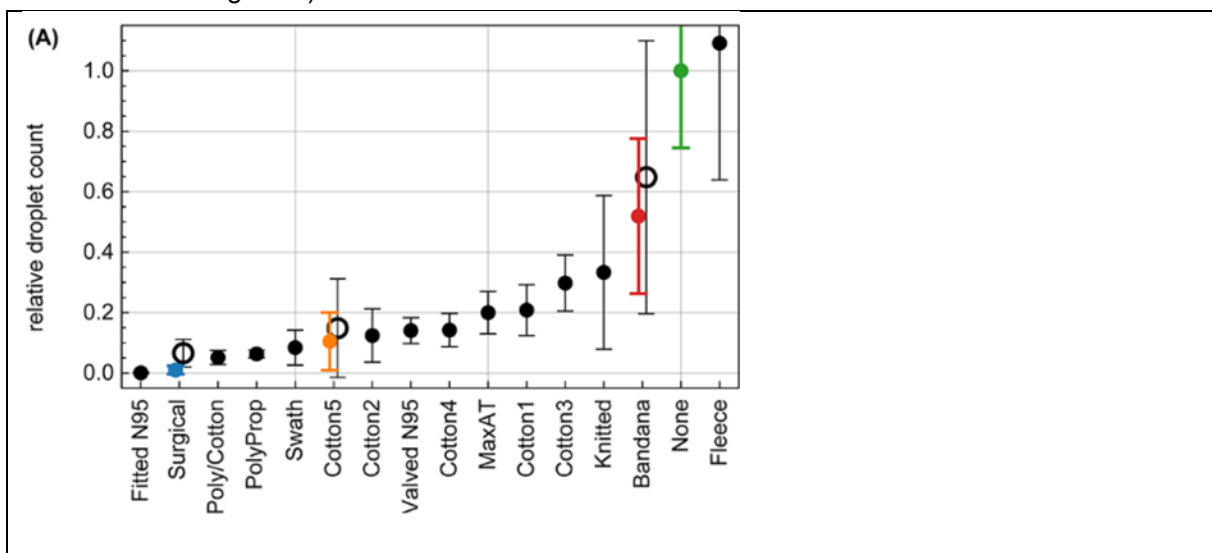


Abbildung 10–8: Tröpfchendurchlässigkeit beim fünfmaligen Sprechen des Satzes „Stay healthy people“ mit unterschiedlichen Gesichtsmasken. Tröpfchenzahl ohne Maske 1.0

Quelle: Fischer et al. 2020. Copyright CC BY 4.0

10.5.3 Physiologische und unerwünschte Wirkungen von Mund-Nase-Schutz



Auf den Punkt gebracht

Das Tragen von Masken führt zu erwartbaren Veränderungen kardiopulmonaler Parameter unter hoher Belastung. Bei gesunden Menschen sind im Arbeitsalltag unter geringer bis moderater mehrstündiger Belastung Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit festzustellen. Die Risiken für Akne, Juckreiz und Dermatitis dürften erhöht sein.

Physiologische Wirkungen des Maskentragens auf Herz und Lunge

In einer deutschen Studie wurden Herz- und Lungenparameter von 40 Proband:innen unter 3 Maskenarten und ohne Maske getestet. Das Durchschnittsalter betrug 47 Jahre, der durchschnittliche Body Mass Index 24,2, einige Proband:innen waren Raucher oder Ex-Raucher und mehrere Proband:innen hatten Bluthochdruck oder mildes Asthma. Alle Probanden wurden unter vier Bedingungen untersucht: chirurgische Masken, Stoffmasken, FFP2-Masken und ohne Masken. 4 Untersuchungsmodule wurden in randomisierter Reihenfolge durchlaufen. Bezüglich der Maskenart wurden die Proband:innen durch eine Augenbinde verblindet. Zur Messung von Lungen- und Atemparametern wurde eine Bodyplethysmographie und zur Messung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ein Belastungs-EKG durchgeführt. Bereits in Ruhe wurde unter Maske ein Anstieg des Atemwiderstands gemessen, am stärksten bei FFP2, wie auch damit verbundener Parameter wie z. B. Atemarbeit. Während der Belastung kam es zu einem Abfall des Sauerstoffgehaltes im Blut sowie einem Anstieg des Kohlendioxids. Nach Beendigung der Belastung kam es zu einer schnellen Normalisierung aller Parameter, auch unter Maske. Das 4-stündige Maskentragen bei leichter bis moderater körperlicher Belastung führte zu keinen Änderungen der Blutgaskonzentrationen. Temperatur und Feuchtigkeit hinter der Maske stiegen an (Marek et al. 2023).

In einer deutschen Studie wurde die Auswirkung von chirurgischen Masken, FFP2-Masken mit Ausatemungsventil 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 Ausatemungsventil 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 Ausatemungsventil 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).

Unerwünschte Wirkungen des Maskentragens

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. 255) 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).

In einer Interviewstudie wurden Lehrkräfte, Schüler:innen und Ärzt:innen zu den Auswirkungen des Maskentragens befragt. Im Vordergrund stehen Einschränkungen der Kommunikation infolge Reduktion von Hörverstehen und Mimik durch Abdämpfen der Stimme und fehlende Sichtbarkeit der Lippenbewegung sowie eingeschränkte Erkennbarkeit der Mimik. Der Unterricht sei frontaler und weniger interaktiv, die Sprachförderung gemindert. Wesentliche Auswirkungen auf Lernfortschritte, Leistung und Sprachentwicklung wurden nicht beschrieben, aber für die Zukunft erwartet. Die Schüler:innen berichteten leichte Einschränkungen im Wohlbefinden durch das Maskentragen, jedoch keine Auswirkungen auf das allgemeine psychische Befinden. Am ehesten habe das Maskentragen negative Auswirkungen bei jüngeren, stillen, zurückhaltenden Kindern und Jugendlichen sowie solchen mit nichtdeutscher Muttersprache, mit eingeschränkten Lernvoraussetzungen, mit Förderbedarf im Bereich Sprache sowie mit bestehenden psychischen Beeinträchtigungen (Drössler et al. 2023).



Abbildung 10–9: „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>

10.6 Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen

Die Einhaltung eines Abstandes zu anderen Personen von mindestens 1,5 m und die Beschränkung von Kontakten („physical/social distancing“, Abbildung 10–12) 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 10–10: 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. Metzger 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 10–11: 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 10–12: 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.

10.6.1 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).

10.6.2 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 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 konsenterte 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 2023). Für viele der in dieser Leitlinie aufgeworfenen Fragen lag und liegt nur wenig Evidenz aus Studien vor.

Am Beispiel der Empfehlung zum MNS soll hier gezeigt werden, wie auch bei unsicherer oder fehlender Evidenz aus Studien begründete und nachvollziehbare evidenzbasierte Empfehlungen ausgesprochen werden können. Die Empfehlung lautet: „Sachgerechtes Tragen eines medizinischen Mund-Nasen-Schutzes durch Schüler*innen, Lehrkräfte und weitere in der Schule tätige Personen soll bei hoher infektionsepidemiologischer Risikolage in Schulen umgesetzt werden.“ (Abbildung 10–13).

2.1 Evidenzbasierte Empfehlung	
Sachgerechtes Tragen eines medizinischen Mund-Nasen-Schutzes durch Schüler*innen, Lehrkräfte und weitere in der Schule tätige Personen soll bei hoher infektionsepidemiologischer Risikolage [†] in Schulen umgesetzt werden.	
Empfehlungsgrad	Starke Empfehlung A
Konsensstärke	Konsens (76 %); Ja-Stimmen 13, Nein-Stimmen 4, Enthaltungen 3
Literatur	Chu et al. (2020); Krishnaratne et al. (2021); Y. Li et al. (2021)

Abbildung 10–13: Evidenzbasierte Empfehlungen zum MNS. Quelle: AWMF 2023, S. 11

Die Festlegung des Empfehlungsgrades erfolgt nach dem AWMF-Regelwerk im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation durch Abstimmung (AWMF Ständige Kommission Leitlinien 2023, S. 63 ff.). Zur Konsensfindung gehört die Erörterung der Evidenz, die Abwägung der erwünschten und unerwünschten Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen und in dieser Leitlinie auch die Berücksichtigung der WHO-INTEGRATE-Kriterien, die Normen und Werte für Entscheidungen auf Bevölkerungsebene in den Fokus rücken (Rehfuess 2019).

Für den MNS in der Schule hat die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung ausgesprochen. Die Konsensstärke beträgt 76 %, die Empfehlung wird also nicht von allen Leitlinie-Mitgliedern getragen (13 Ja-Stimmen, 4-Nein-Stimmen und 3 Enthaltungen). Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aus Studien wird als niedrig eingestuft (GRADE-Kriterien). Die Begründung nach den WHO-INTEGRATE-Kriterien zeigt Abbildung 10–14.

	Die Bewertung fällt					Die Bewertung	
	stark gegen	eher gegen	weder für noch gegen	eher für	stark für	variiert	ist unklar
	die Maßnahme aus						
Gesundheitliche Nutzen-Schaden-Abwägung					×		
Menschenrechte				×			
Soziokulturelle Akzeptanz						×	
Gesundheitliche Chancengleichheit				×			
Soziale und ökologische Folgen		×					
Finanzielle und wirtschaftliche Folgen				×			
Machbarkeit				×			

Abbildung 10–14: Begründung für die Empfehlung zum Tragen eines medizinischen Mund-Nasen-Schutzes durch Schüler*innen, Lehrkräfte und weitere in der Schule tätige Personen bei hoher infektionsepidemiologischer Risikolage. Quelle: AWMF 2023, S. 12.

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 raumluftechnischen 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. 2022).

10.6.3 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) 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. 86).

Die Wirksamkeit staatlicher angeordneter NPIs in der 2. COVID-19-Pandemiewelle wurden in einer Modellierungsstudie (S. 37) 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 (R_t , s. S. 332). Als effektiv erwiesen sich Geschäftsschließungen (R_t minus 35 %), Schließung der Gastronomie (R_t minus 12 %), Schließung Nachtclubs (R_t minus 12 %) und die Schließung von Einzelhandel und körpernahen Dienstleistungen (Friseur, Kosmetik, R_t 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-Pandemiewelle 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).

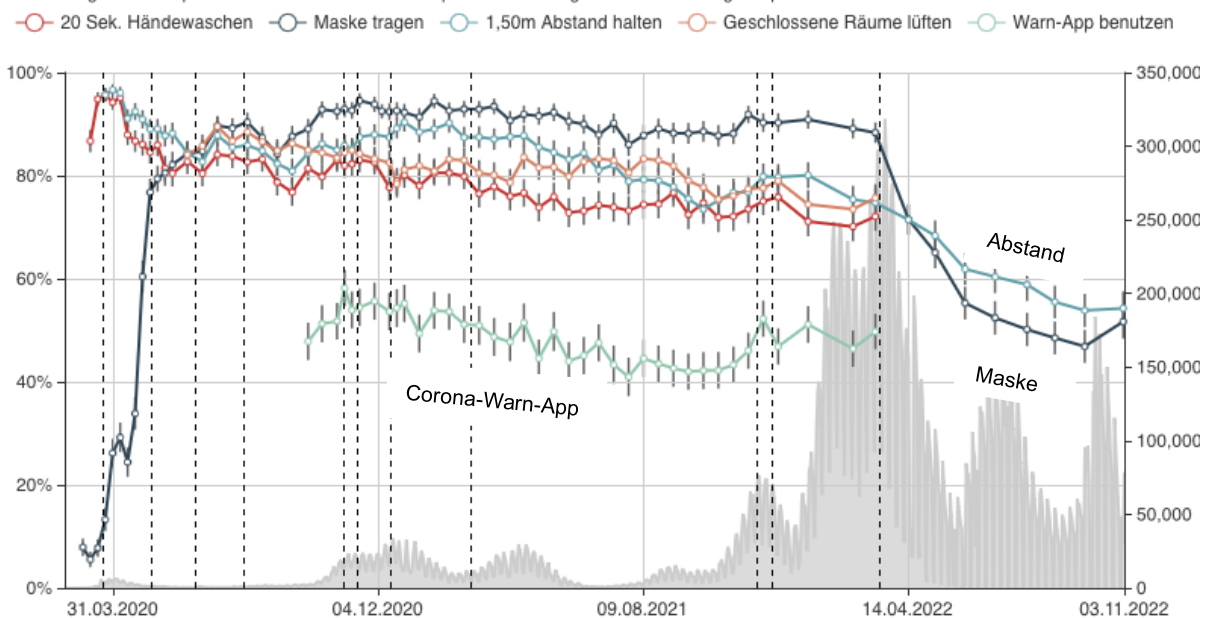
Chu et al. (2020) kommen in einer systematischen Übersichtsarbeit über 172 Beobachtungsstudien, von denen 44 in eine Metaanalyse eingingen, zum Ergebnis, dass sowohl ein Sicherheitsabstand von 1 m oder mehr als auch Mund-Nase-Schutz unterschiedlicher Beschaffenheit die Übertragung des Virus deutlich 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. 63).

10.7 Befolgung von Schutzmaßnahmen

Die Befolgung der Schutzmaßnahme lässt seit dem Frühjahr 2022 nach (Abbildung 10–15). Häufiges Tragen von Mund-Nase-Schutz sowie Abstandhalten bejaht noch etwa die Hälfte der Befragten.

Präventionsverhalten: AHA-AL

Anteil der Personen, die die Maßnahmen ergreifen (bis 07.04.) bzw. mindestens häufig ergreifen (ab 14.04.) (falls anwendbar). Beschriftung der Datenpunkte wurde reduziert und entspricht nicht den gesamten Erhebungszeitpunkten.



COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO) — www.corona-monitor.de (CC BY-SA 3.0 DE)

Abbildung 10–15: 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 ab, 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 10–16). 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.

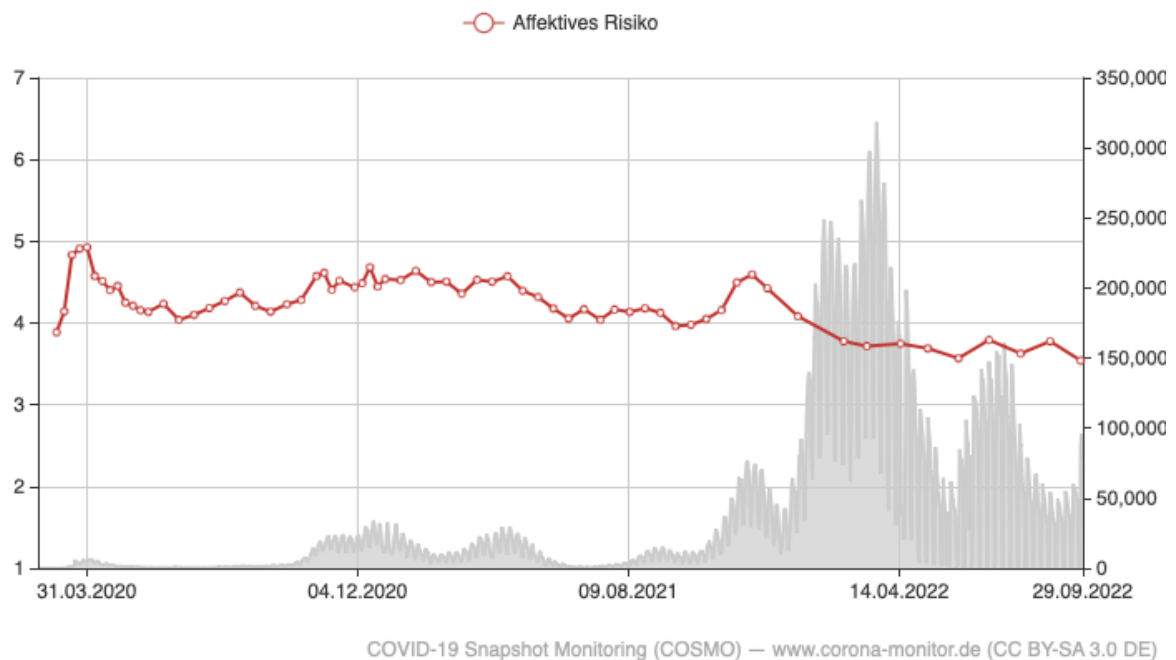


Abbildung 10–16: Affektives Risiko. 1 (niedrig) bis 7 (hoch), Mittelwert aus Angst, Sorge und dem Denken an die Situation. Grau unterlegt: Neuinfektionen, Skala rechte y-Achse.

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. 327) zufolge Schutzmaßnahmen weniger häufig als solche mit einem niedrigen, mittleren, hohen und sehr hohen Vertrauen (Abbildung 10–17).

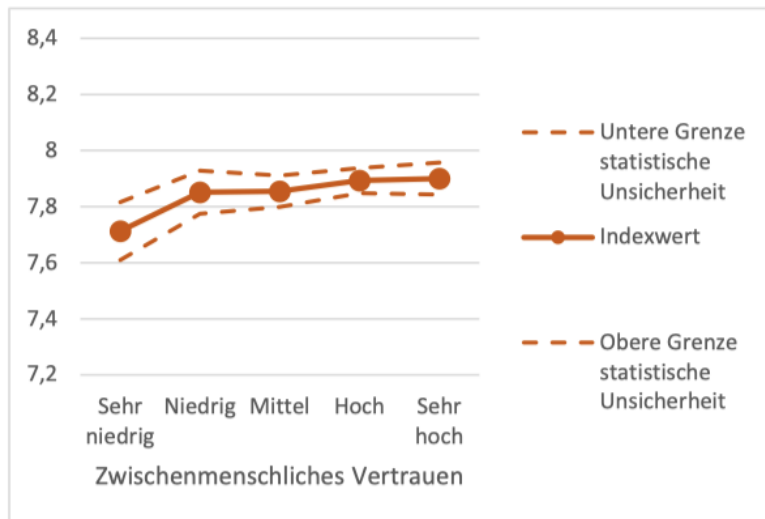


Abbildung 10–17: Befolgung von 9 COVID-19-präventiven Verhaltensweisen nach zwischenmenschlichem Vertrauen. y- Achse: Durchschnittliche Anzahl der befolgten Verhaltensweisen. Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

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 10–18).

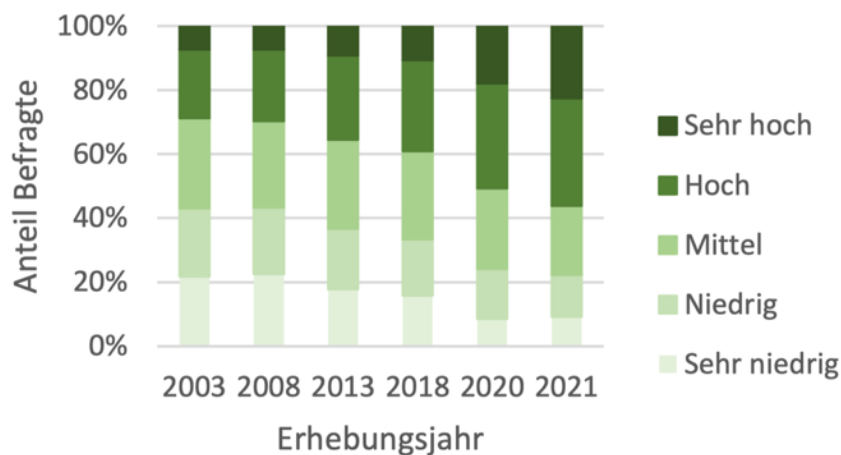


Abbildung 10–18: Zwischenmenschliches Vertrauen in der SOEP-CoV-Studie. Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

10.8 Apps

10.8.1 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/>).

10.8.2 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 10–19: Luca-App: Frühjahr 2021, Gastronomie Langeoog. Eigenes Foto

10.8.3 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).

10.8.4 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>).

11 Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen

Die Infektionsschutzmaßnahmen im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie hatten primär zum Ziel, Leben und Gesundheit der Menschen zu schützen, also die Auswirkungen der Pandemie auf Mortalität und die Morbidität zu mindern. Die politisch verordneten Maßnahmen waren weitreichend, griffen in Grundrechte ein, betrafen alle Lebensbereiche und erforderten 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.

In die folgende unvollständige Aufzählung gehen Sachverhalte ein, für die es Nachweise oder Hinweise gibt, dass sie im Zusammenhang mit den Infektionsschutzmaßnahmen (einschließlich Impfung) und hier insbesondere mit den Lockdownmaßnahmen als Nutzen oder Schaden auftreten.

Nutzen

Minderung von

- SARS-CoV-2-Infektionen
- COVID-19-Krankheitsfällen
- COVID-19-Todesfällen
- COVID-19-Krankenhausfällen
- COVID-19-Langzeitschäden / Long COVID
- Fällen von Influenza und anderen viralen Atemwegserkrankungen
- unnötigen medizinischen Behandlungen
- Straftaten, z. B. Eigentumsdelikte
- Verkehrsunfällen
- außerhäuslichem Alkoholkonsum / weniger Alkoholunfälle

Schäden

- Impfnebenwirkungen und Impfkomplicationen
- Verminderte Inanspruchnahme notwendiger medizinischer Versorgung Verläufe bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs
- Aufschieben oder Nichtdurchführung notwendiger medizinischer Behandlungen
- möglicherweise niedrigere Impfraten bei Kindern für die üblichen Kinderimpfungen – für Deutschland bislang widersprüchliche Daten (LGL 2023)
- psycho-soziale Belastungen/Verlust von Lebensqualität
- Beeinträchtigung der Schulbildung
- Minderung sozialer Kontakte
- Einschränkung von Grundrechten
- verminderte Autonomie von Frauen

- Zunahme häuslicher Gewalt
- Zunahme sexualisierter Gewalt und sexuellen Missbrauchs bei Kindern
- höhere Zahl von Drogentoten
- höherer Tabakkonsum
- Rückgang des Bruttoinlandsprodukts
- Umsatzrückgang in Einzelhandel (mit Ausnahmen), Gastronomie, Hotels, Kultur-, Dienstleistungs-, Sport- und Freizeiteinrichtungen

11.1 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 zusammenlebten (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 11–1)

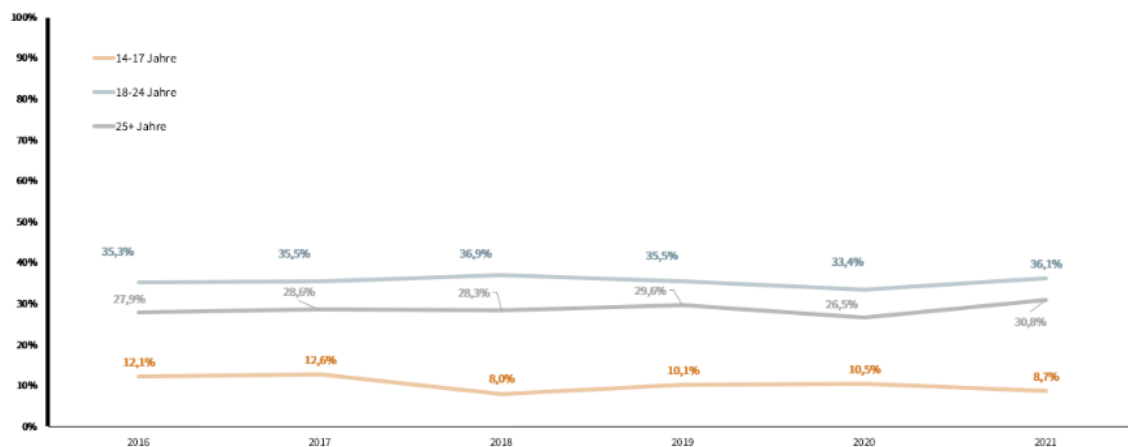


Abbildung 11–1: Prävalenz aktueller Tabak-Raucher*innen nach Alterskategorien und Jahr der Datenerhebung. Quelle: DEBRA-Studie <https://www.debra-study.info>

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 11–2).

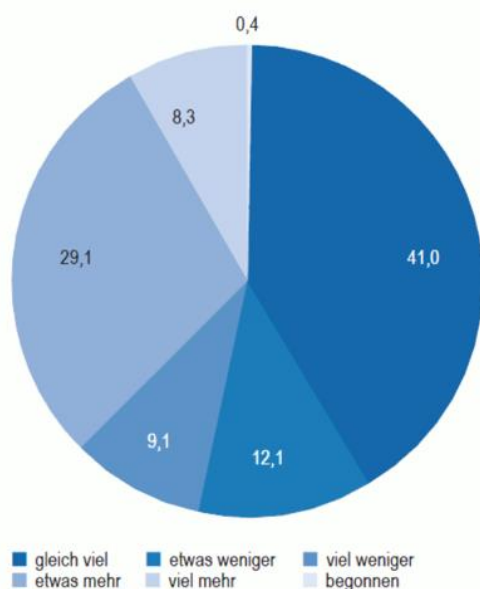


Abbildung 11–2: Änderung des Alkoholkonsumverhaltens. Quelle: Georgiadou et al. 2020.

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 11–3. 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).

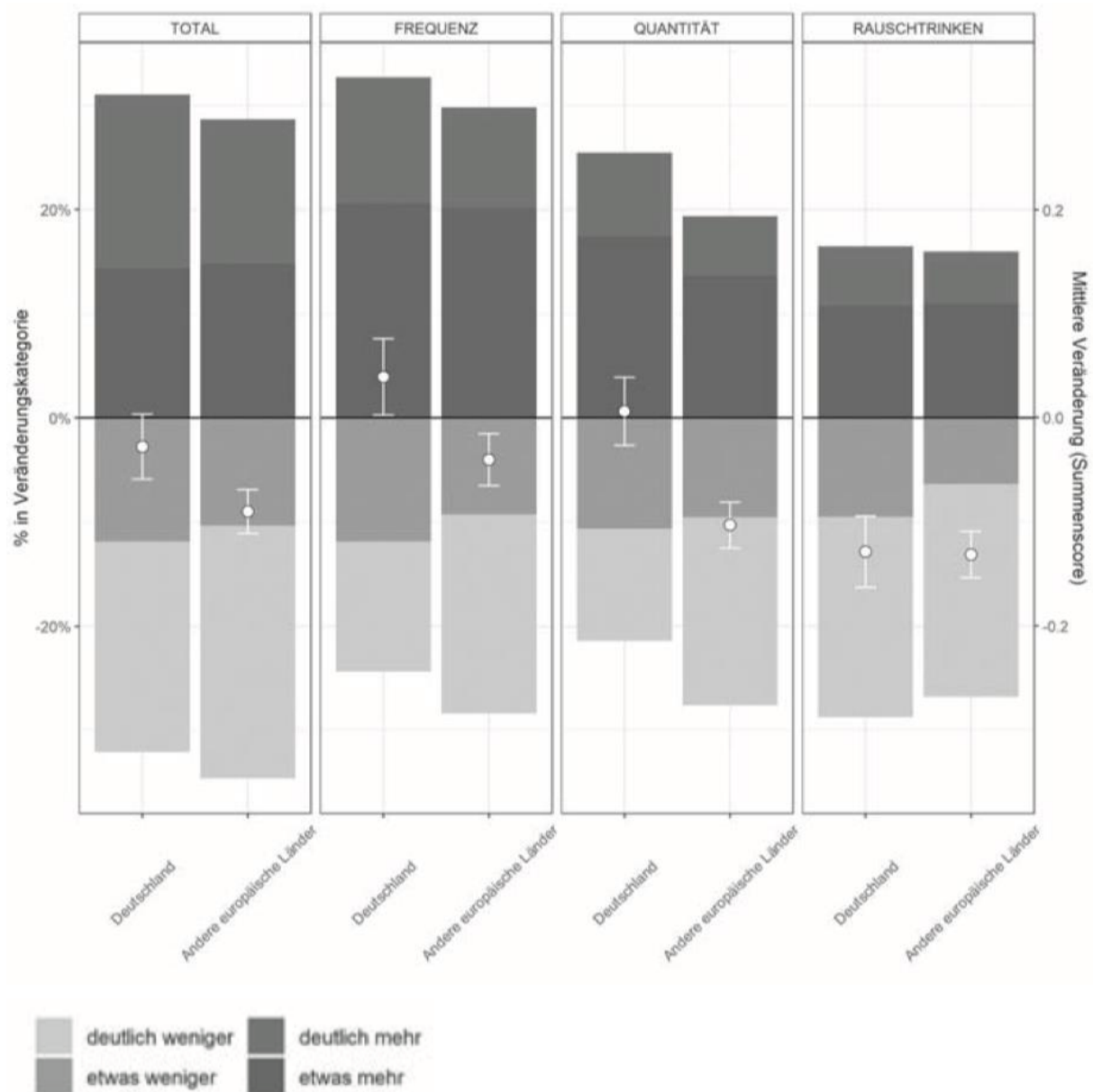


Abbildung 11–3: Prozentuale und mittlere Veränderung des Alkoholkonsums unter Befragten aus Deutschland und anderen europäischen Ländern. Quelle: Manthey et al. 2020

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 (EMCDDA) 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 Drogen 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 (EMCDDA 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 11–4).

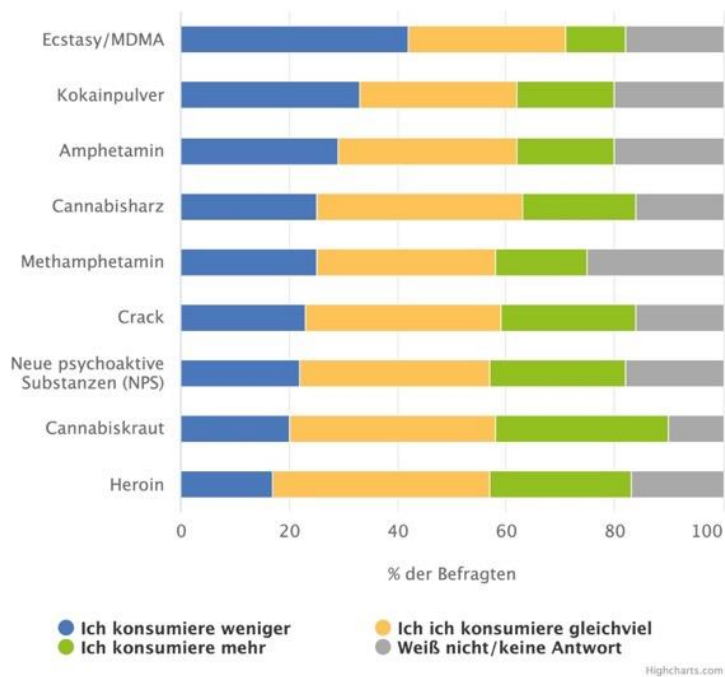


Abbildung 11–4: Veränderungen des Konsums von Drogenkonsumenten. Quelle: EMCDDA

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

Einsamkeit, definiert als ein subjektiv empfundener Mangel an sozialen Beziehungen, hat in letzter Zeit Aufmerksamkeit als Public Health-Problem gefunden. Einsamkeit ist ein schmerzhaftes Gefühl (z. B. Hank Williams <https://tinyurl.com/3xjet9e>), das eine Beeinträchtigung des seelischen Wohlbefindens darstellt. Darüber hinaus geht Einsamkeit wie auch soziale Isolation mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (Holt-Lunstadt 2015) und Morbiditätsrisiko (z. B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, Diabetes mellitus, Demenz) einher (StMGP 2023, S. 34 f.). Die Covid-19-Pandemie hat mit den

Infektionsschutzmaßnahmen zu einem Anstieg der Einsamkeit bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland geführt. Beispielfhaft zeigt Abbildung 11–5 den Anstieg des Einsamkeitsgefühls bei älteren Erwachsenen auf ein höheres Niveau im Pandemiejahr 2020.

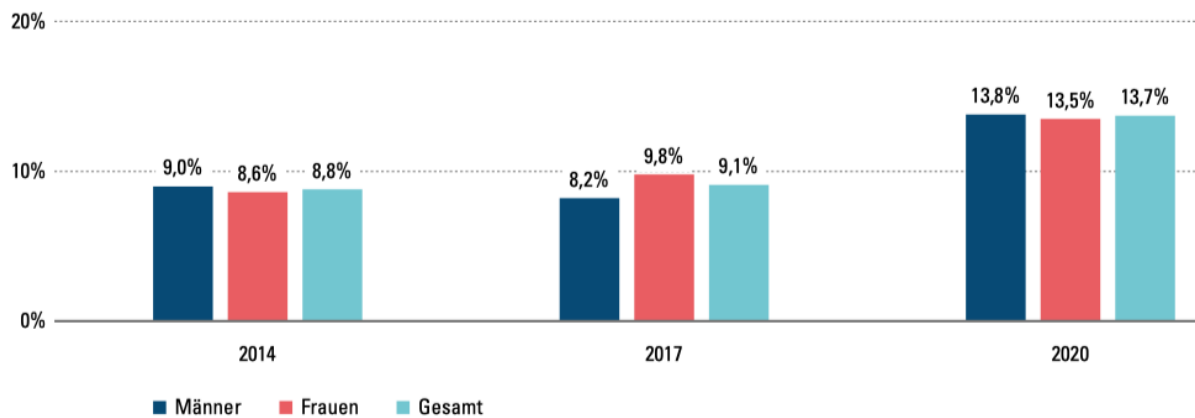


Abbildung 11–5: Einsamkeit, Altersgruppe 46–90 Jahre, Deutschland
LGL 2023, S. 21 Datenquelle: Deutscher Alterssurveys, Berechnungen: INIFES, gewichtete Daten

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. 275).

Daher ist die Vermutung begründet, dass es im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie zu einer Zunahme von Suiziden kommt.

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.).

Daten und Studien zu 2020 und 2021

Die Zahl der Suizide seit 2010 in Deutschland zeigt Abbildung 11–6. Im Vergleich zu den Vorjahren ist in den ersten beiden Pandemiejahren nicht zu einem deutlichen Anstieg der Suizide gekommen.

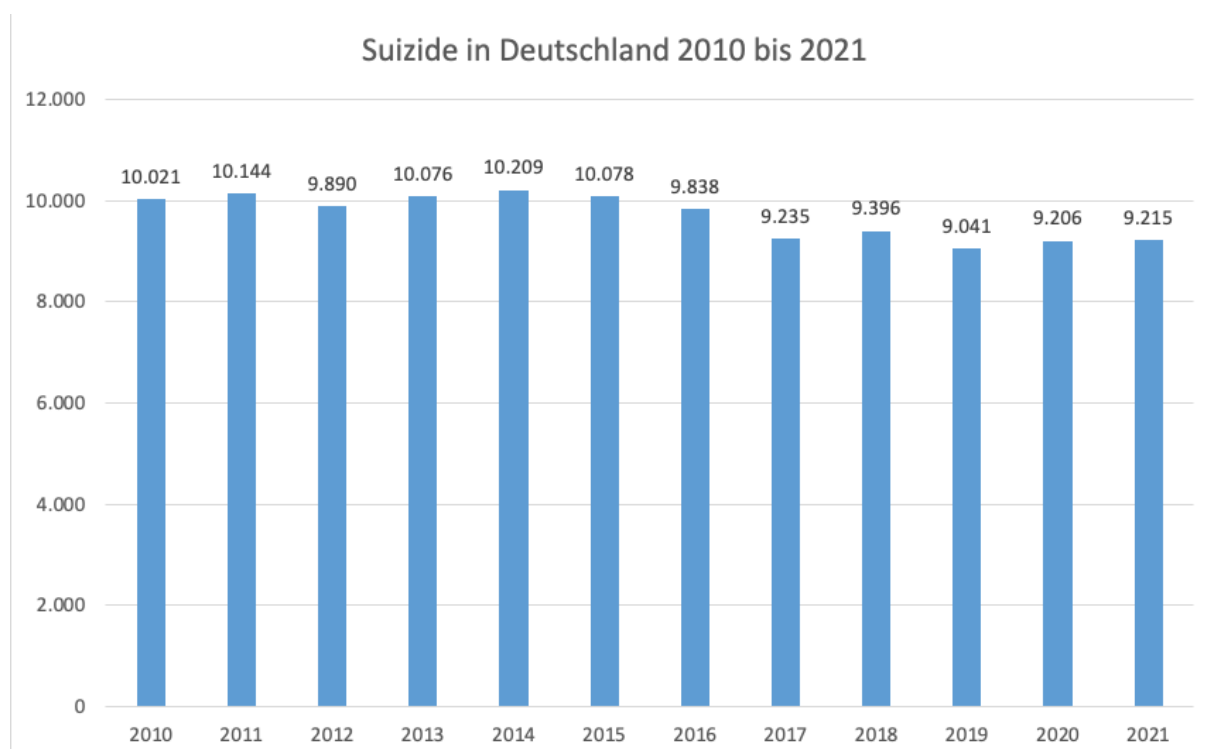


Abbildung 11–6: Suizide in Deutschland.

Quelle: Statistisches Bundesamt 16.12.2022. Todesursachenstatistik 2021

<https://tinyurl.com/32rh24h>

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 polizeiliche Kriminalstatistiken in 3 Bundesländer im Zeitraum Anfang 2017 bis Ende 2021 erfasst wurden, zeigte bei Männern eine sinkende Tendenz, bei Frauen einen Anstieg von 2020 auf 2021 (Abbildung 11–7) (Radeloff et al. 5.5.2022).

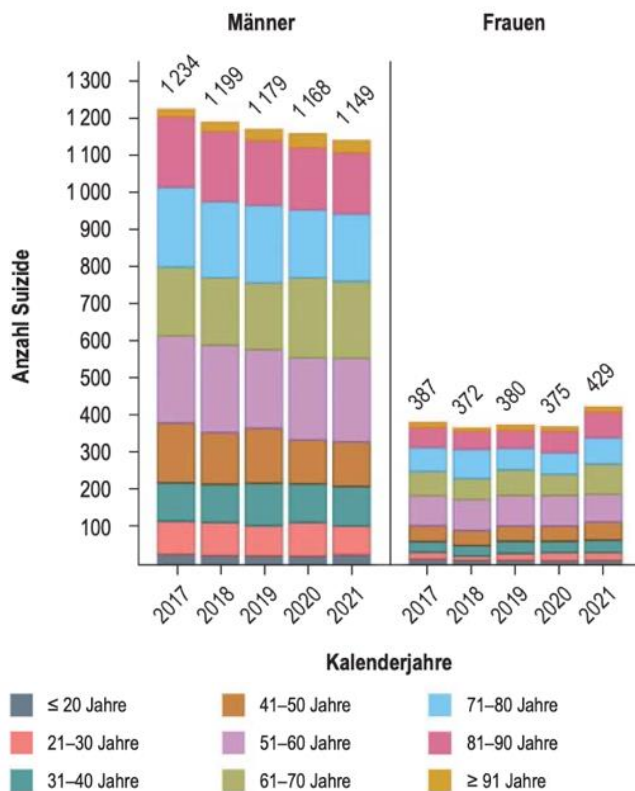


Abbildung 11–7: Anzahl der Suizide nach Altersschichten und Kalenderjahr laut Kriminalstatistik der Länder Rheinland-Pfalz, Sachsen und Schleswig-Holstein. Quelle: Radeloff et al. 5.5.2022

Weitere Studien ergaben ebenfalls keine Hinweise auf eine Zunahme von Suiziden oder Suizidversuchen im Jahr 2020, so für die Städte Leipzig (Radeloff et al. 19.1.2021) und Frankfurt am Main (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 jedoch bei den noch teilnehmenden 27 Kinderintensivstationen etwa zweifach höher als im Vergleichszeitraum (Bruns et al. 11.5. 2022).

Daten 2022

Neuere Daten deuten jedoch auf einen Anstieg der Suizide im Jahr 2022 hin. Beispielsweise sind in Bayern 2022 208 Suizide mehr als 2021 erfasst, entsprechend einem Anstieg um 13 % (Abbildung 11–8).

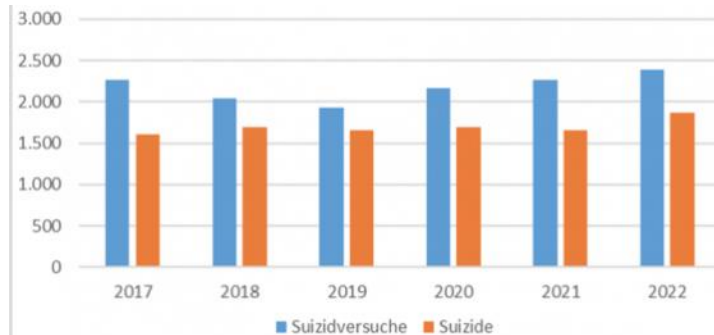


Abbildung 11–8: Suizide in Bayern 2017– 2022. <https://tinyurl.com/3uhf9zd9>. Datenquelle: Bayerisches Staatsministerium des Inneren

Suizide international

In einer Auswertung von Daten aus 21 Ländern (16 Hoheinkommensländer, 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).

11.2 Kinder, Jugendliche und 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 COPSY- Längsschnittstudie des Universitätsklinikums Eppendorf mit dem Schwerpunkt psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen <https://tinyurl.com/5ys4ftvk9>
- der Präventionsradar von IFT-Nord und die DAK Gesundheit, eine jährliche Wiederholungsuntersuchung zur Kinder- und Jugendgesundheit in Schulen <https://www.praeventionsradar.de>
- die KIDA-Studie
- 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>



Auf den Punkt gebracht

Die Lockdown-Maßnahmen gingen 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 bestand 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.



Abbildung 11–9: Von der Pandemie in besonderem Maße betroffen: Kinder und Jugendliche. Volkspark Friedrichshain. Eigene Fotos

11.2.1 Gesundheitliche Belastungen

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 11–10).

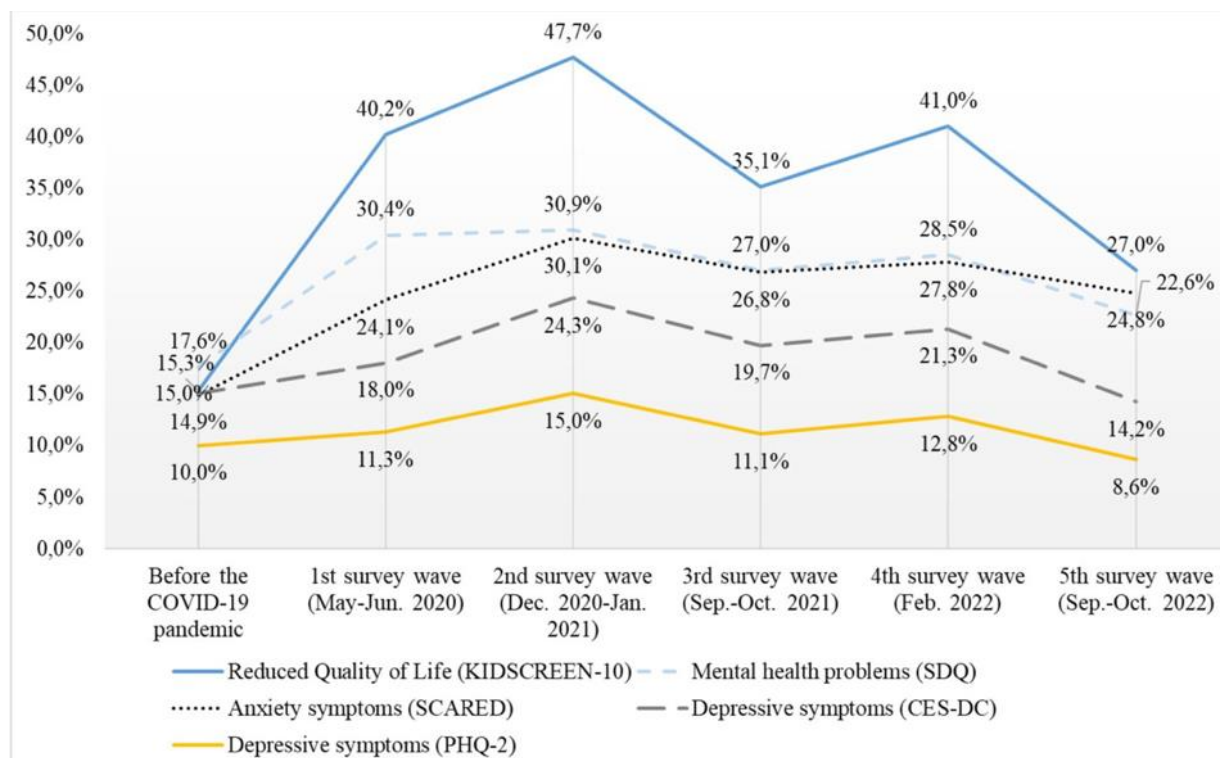


Abbildung 11–10: Ergebnisse von 5 Befragungswellen der COPSY-Studie – Lebensqualität, psychische Auffälligkeiten, Angstsymptome und depressive Symptome vor und während der SARS-CoV-2-Pandemie. Quelle: Ravens-Sieberer et al. 2023

Der Präventionsradar ist eine seit 2016 durchgeführte Fragebogenstudie zur Gesundheit von Schüler:innen der Klassen 5 bis 10 in 14 Bundesländern; Bayern und Saarland beteiligen sich nicht. Die Fragen beziehen sich auf die subjektive Gesundheit und das Wohlbefinden in der Schule. Erfragt wird auch der subjektive, also selbst eingeschätzte soziale Status. Der Befragungszeitraum liegt am Anfang des jeweiligen Kalenderjahres. Der Präventionsradar 2023 verglich schwerpunktmäßig Gesundheit und Wohlbefinden nach Sozialstatus in der Pandemiezeit.

Im Schuljahr 2022/2023 nahmen 14.702 Kinder und Jugendliche aus 83 Schulen und 927 Klassen teil. Ihren allgemeinen Gesundheitszustand bezeichneten 71 % auf einer 5-stufigen Skala als sehr gut oder gut, 22 % als mittelmäßig und 7 % als schlecht. Mädchen schätzen ihren Gesundheitszustand schlechter ein als Jungen, Kinder mit niedrigem Sozialzustand schlechter als Kinder mit hohem Sozialstatus (Abbildung 11–11).

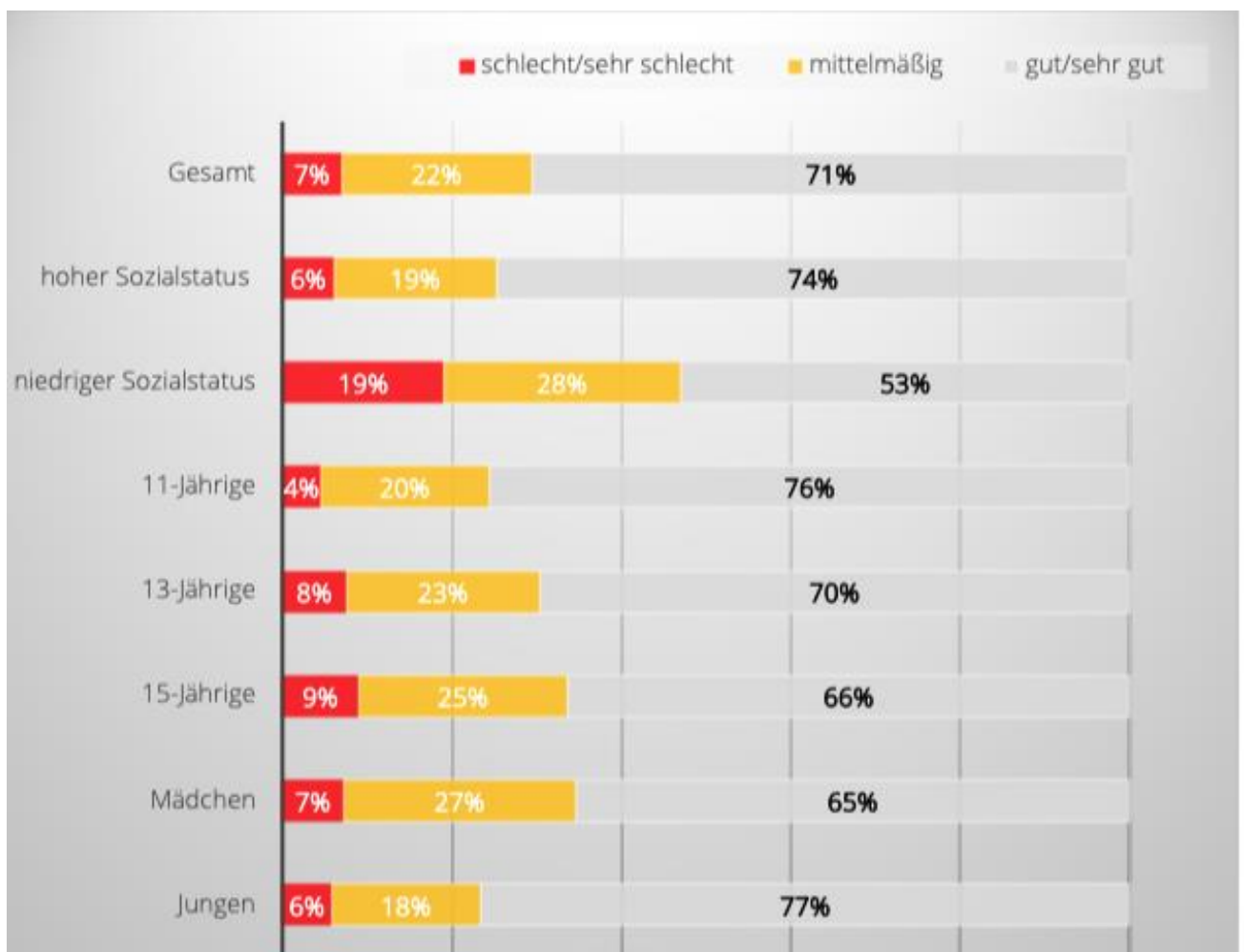


Abbildung 11–11: Einschätzung des eigenen allgemeinen Gesundheitszustands.

Quelle Hansen et al. 2023, S. 6

Exemplarisch wird hier die Entwicklung für die Fragen nach Lebenszufriedenheit (Abbildung 11–12) und körperlichen Beschwerden und körperlichen Beschwerden (Abbildung 11–13) mit Ergebnissen

vor Beginn der Pandemie (Schuljahr 2019/2020) mit den Ergebnissen der pandemiegeprägten Schuljahre dargestellt. Deutlich zeigen sich Verschlechterungen für alle Gruppen.

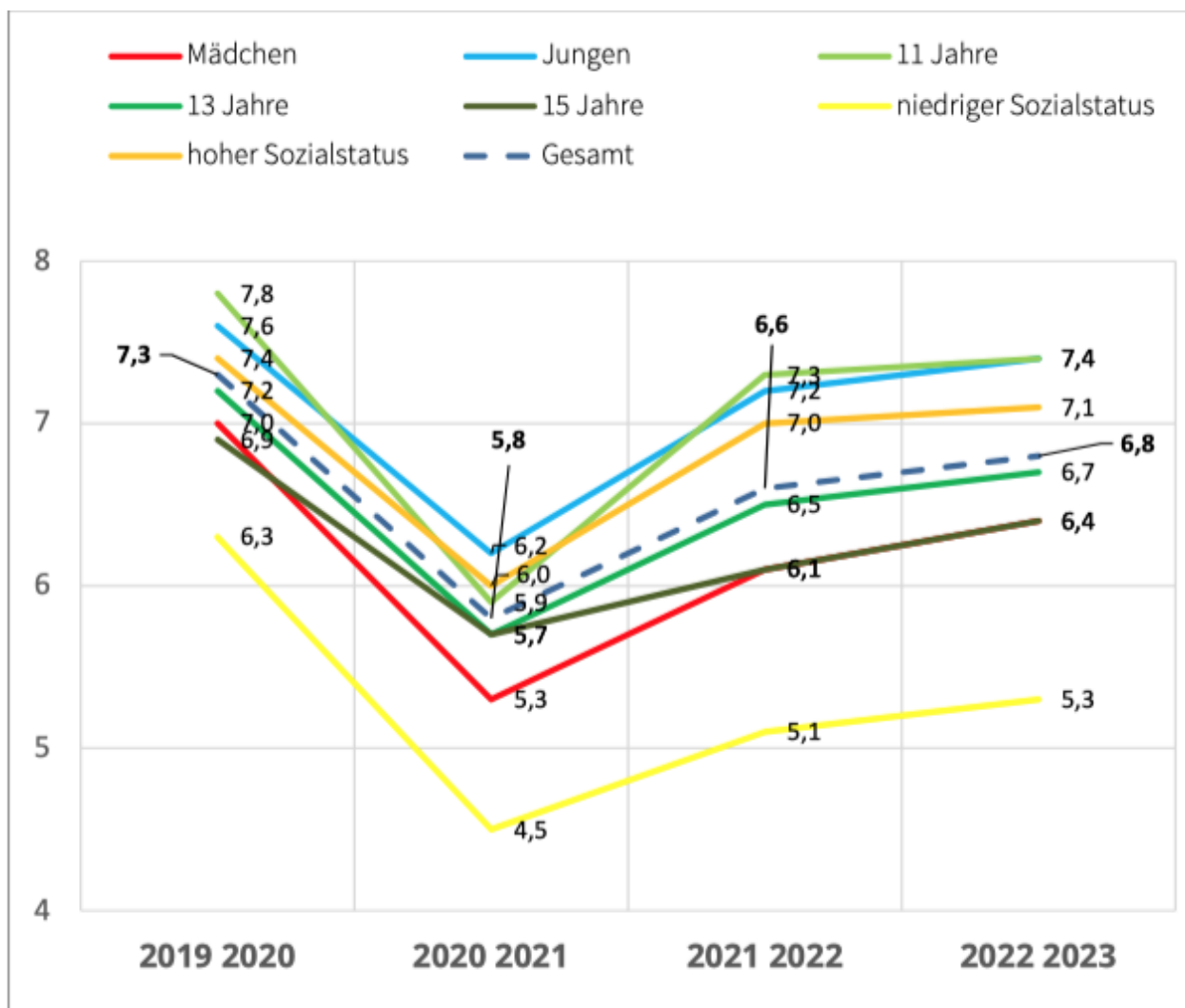


Abbildung 11–12: Lebenszufriedenheit; Mittelwerte auf einer Skala 0 (niedrig) bis 10 (hoch) im wiederholten Querschnitt von 2019 bis 2023.

Schüler:innen mit selbst eingeschätztem niedrigen Sozialstatus haben bereits präpandemisch die ungünstigsten Werte für die Lebenszufriedenheit, erleiden den stärksten Abfall und erholen sich weniger gut.

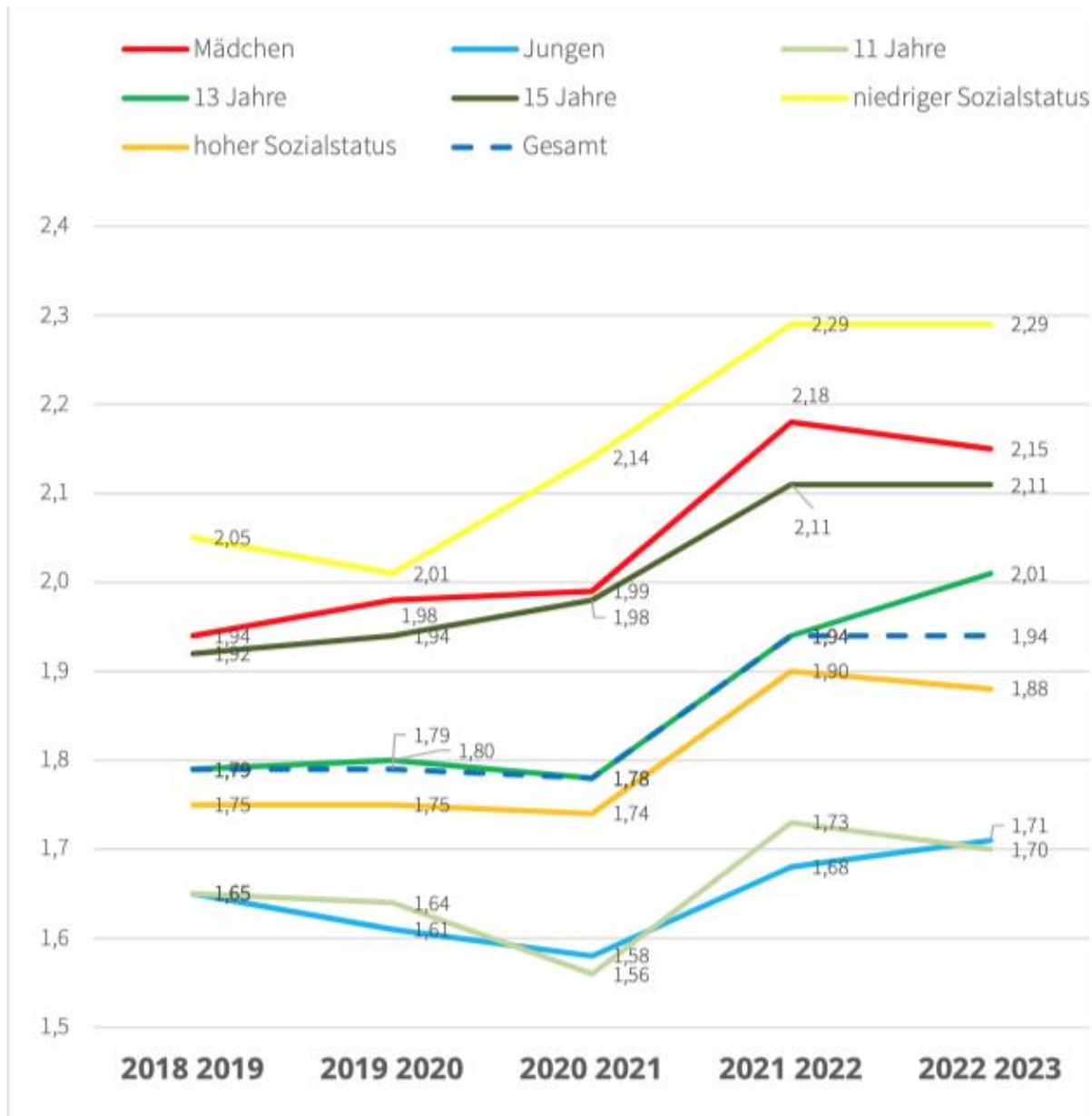


Abbildung 11–13: Somatische Beschwerden (subjektive Beschwerdelast, Mittelwerte) von 2018 bis 2023, Skala 1 bis 5 (=häufigeres Auftreten von Symptomen), wiederholter Querschnitt.

Auch die subjektive Beschwerdelast verteilt sich ungleich und ist bei niedrigem Sozialstatus höher als bei hohem Sozialstatus.

KIDA-Studie

Die Kindergesundheit in Deutschland aktuell (KIDA)-Studie fragte nach der Gesundheit von 3- bis 15-Jährigen im 3. Jahr der Pandemie. Befragt wurden die Eltern von 3478 Kindern und Jugendlichen zwischen Februar und Oktober 2022. Als sehr gut oder gut schätzten 92 % der Eltern den allgemeinen Gesundheitszustand ihres Kindes auf einer 5-stufigen Skala ein, 8 % als mittelmäßig oder schlecht. Die subjektive psychische Gesundheit bewerteten 63,2 % der Eltern als ausgezeichnet oder gut, 29,6 % als gut und 7 % als weniger gut oder schlecht. Im Vergleich zum vorpandemischen Zeitraum

schätzten 72,0 % der Eltern die psychische Gesundheit als unverändert ein, 7,8 % gaben eine Verbesserung und 20,2 % eine Verschlechterung an. Für 10,6 % der Kinder und Jugendlichen gaben die Eltern einen erhöhten medizinischen, psychosozialen oder pädagogischen Versorgungs- oder Unterstützungsbedarf an. Die WHO-Bewegungsempfehlung von täglich durchschnittlich mindestens 60 Minuten mittlerer bis starker körperlicher Aktivität wurde von 66,1 % der 3- bis 10-Jährigen und 42,2 % der 11- bis 15-Jährigen erreicht (Loss et al. 14.6.2023).

Corona-KiTa-Studie

Die Corona-KiTa-Studie war ein Kooperationsprojekt zwischen dem Deutschen Jugendinstitut (DJI) und dem Robert Koch-Institut (RKI). Von Mai 2020 bis zum 2. Quartal 2022 wurden u. a. die Auswirkungen der Pandemie auf die Eltern und Familien im Zusammenhang mit der Betreuung ihrer Kinder in Kindertageseinrichtungen untersucht. Familien standen von Beginn an durch die Lockdownmaßnahmen vor deutlichen Mehrbelastungen und Herausforderungen in nahezu allen Lebensbereichen, u. a. durch die Gleichzeitigkeit von Homeschooling, Kinderbetreuung und Erwerbstätigkeit (Abbildung 11–14).

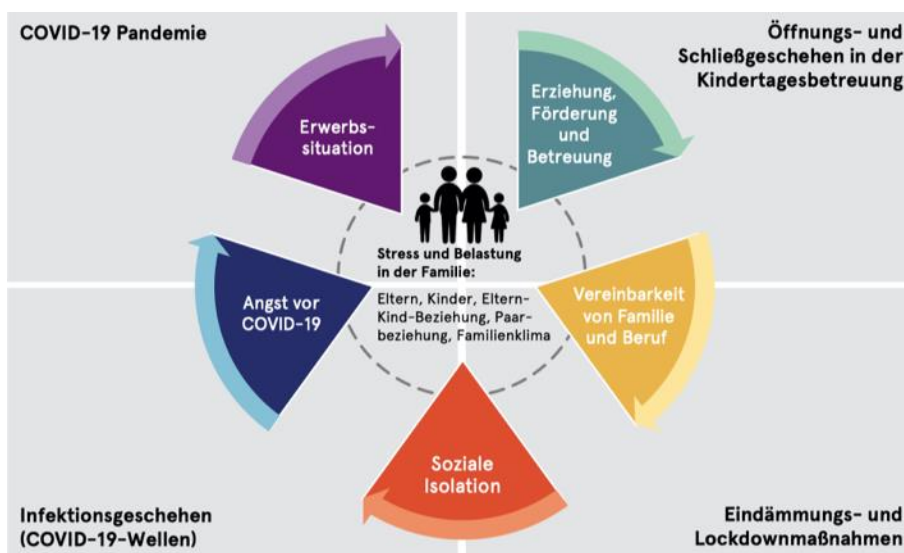


Abbildung 11–14: Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf Familien.

Quelle: Kuger et al. 2022. S. 120

Die Belastungsbereiche mit ihren Ausprägungen fasst Abbildung 11–15 zusammen.

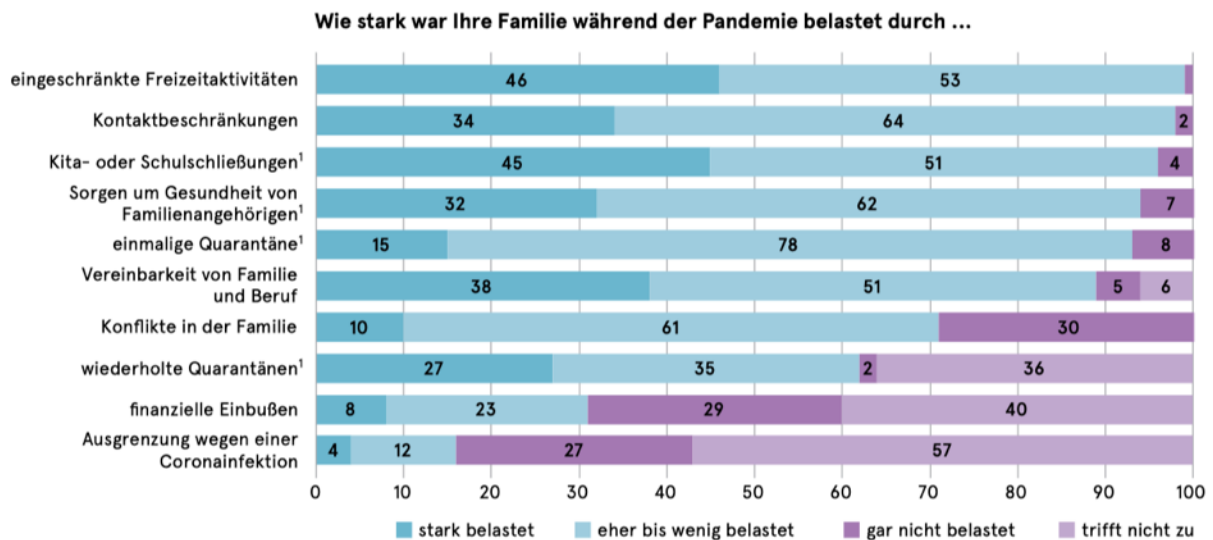


Abbildung 11–15: Familiäre Belastungen in der Pandemie, sortiert nach absteigender Häufigkeit (Summe aus „stark belastet“ und „wenig bis eher belastet“). Quelle: Kuger et al. 2022, S. 128

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 11–16).

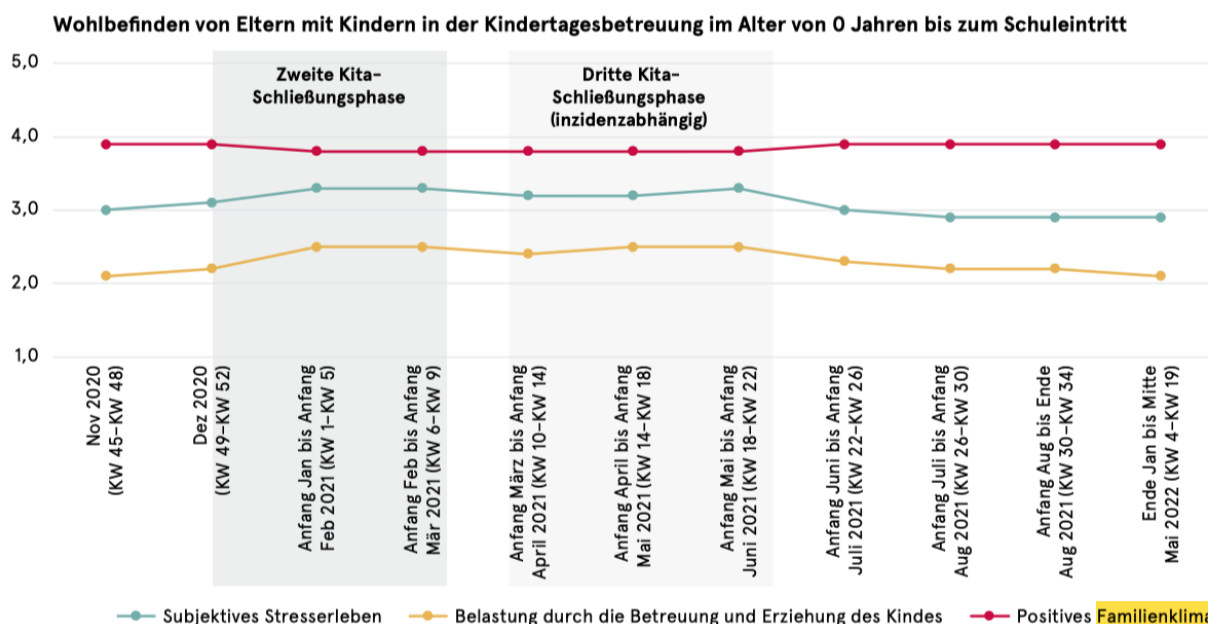


Abbildung 11–16: Subjektives Stresserleben, Belastung durch die Betreuung und Erziehung des Kindes und Familienklima von Eltern mit Kindern in Kitas November 2020 bis Mai 2022.

Kuger et al. 2022, S. 123

Allerdings ging die Pandemiezeit nicht ausschließlich mit Belastungen für die Familien durch den Wegfall wichtiger familienunterstützender Infrastrukturen einher, vielmehr berichteten manche Eltern auch von Entschleunigung und einem Gewinn an schöner Familienzeit (Kuger et al. 2022, S. 122).

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).

Kinder- und jugendärztlicher Dienst der 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).

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 11–17). Die Bildschirmzeit stieg um 60 Minuten. Für den zweiten Lockdown liegen noch keine Daten vor.

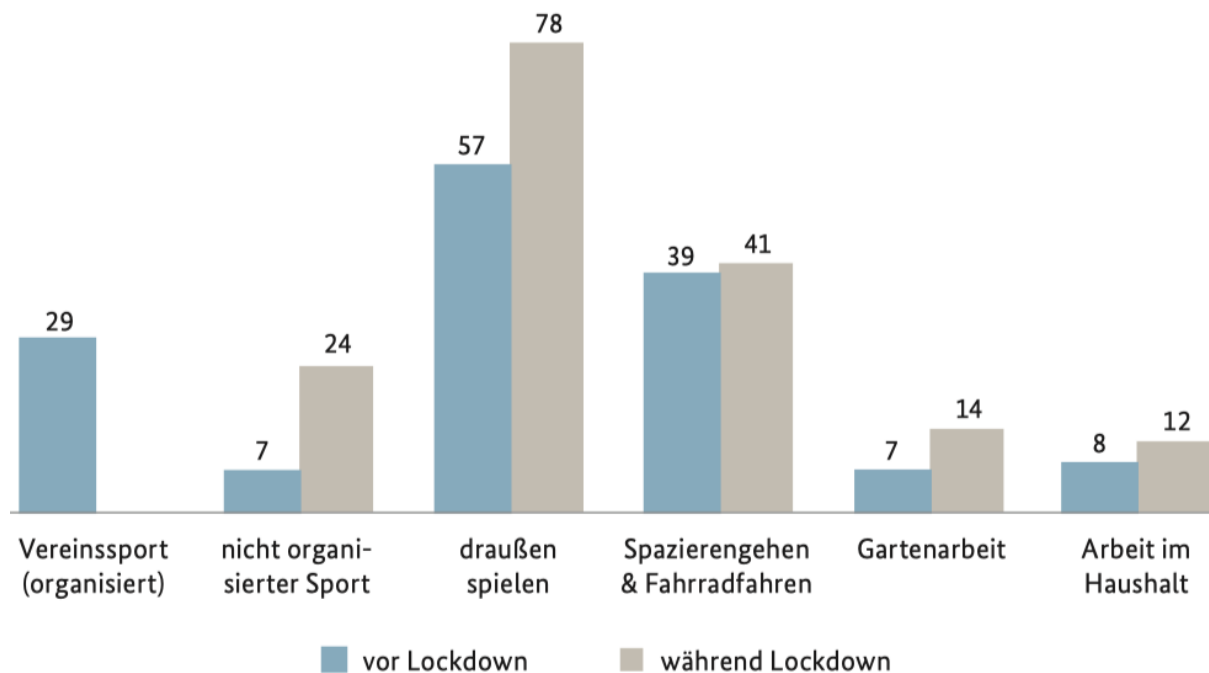


Abbildung 11–17: Aktivitäten von 4- bis 17-Jährigen vor und während des ersten Lockdowns in Deutschland (in Minuten pro Tag). Bujard et al. 2021, S. 37, Daten Schmidt et al. 2020

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 11–18).

Würden Sie sagen, dass Ihr Kind seit Beginn der Corona-Pandemie dünner oder dicker geworden ist?

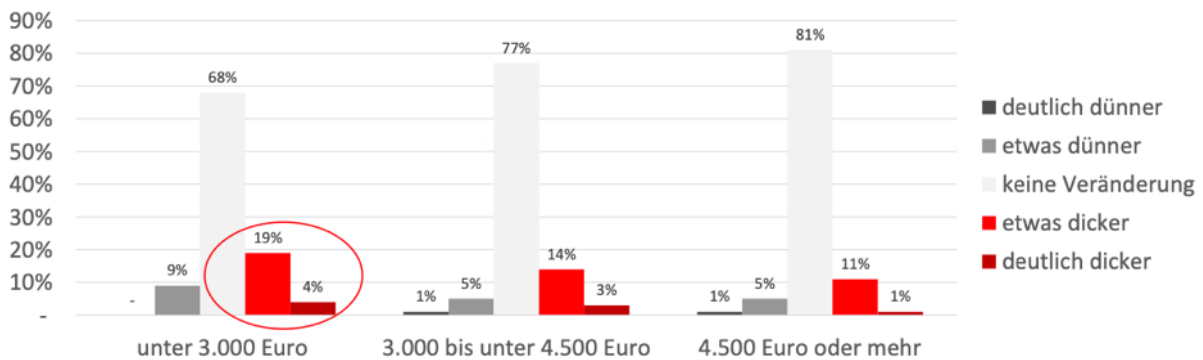


Abbildung 11–18: Gewichtsentwicklung und Einkommen. Quelle: DAG 31.5.2022

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 Äthiopien (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. 106.

11.2.2 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).



Abbildung 11–19: 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.

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 11–21.

Womit verbrachten Schulkinder während der Schulschließungen ihre Zeit?

Zeit für schulische Aktivitäten höher als im Frühjahr 2020, aber weiterhin deutlich niedriger als vor Corona

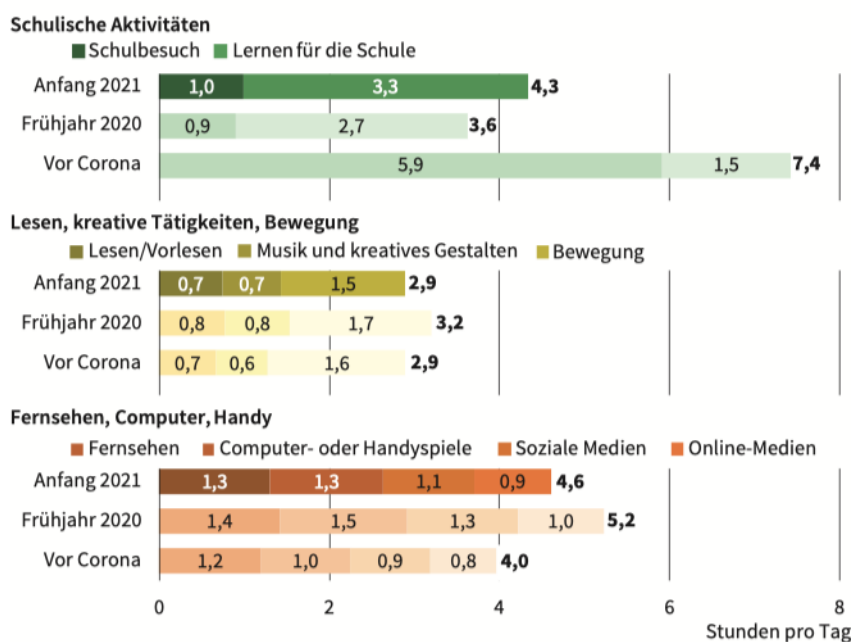


Abbildung 11–20: Zeit für schulische Aktivitäten vor der Corona-Pandemie und während des ersten und des zweiten Lockdowns. Quelle: Wößmann et al. 2021, S. 5

Die Auswirkungen der Schulschließungen auf den Lernerfolg und auf psychische Belastungen der Familie aus Sicht der Eltern zeigt Abbildung 11–21.

Wie bewerten Eltern die Zeit der Schulschließungen?

Nach wie vor Lerneinbußen wahrgenommen, deutlicher Anstieg bei psychischer Belastung

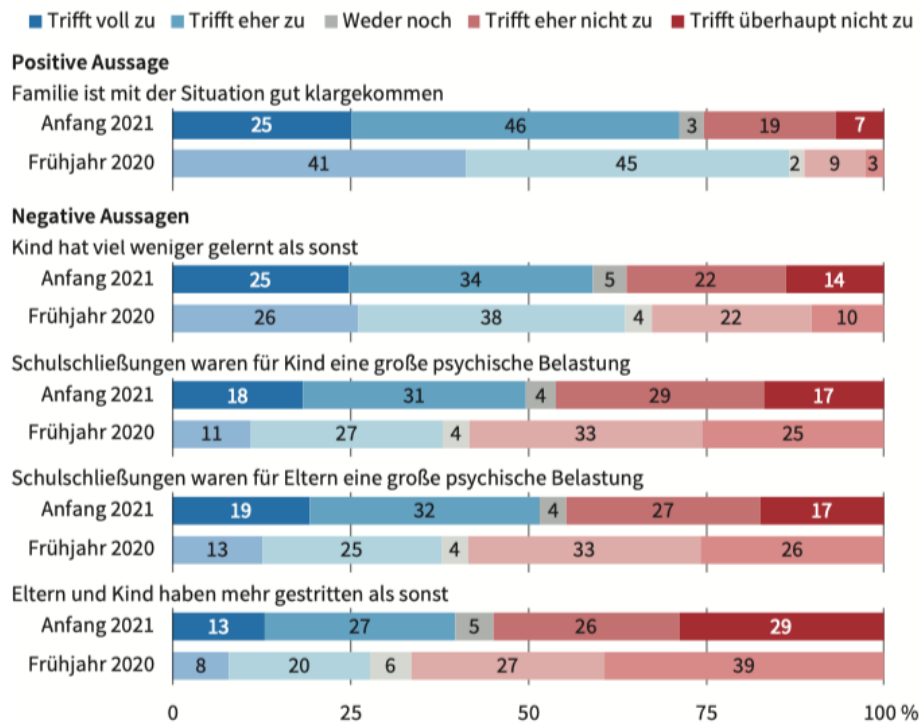


Abbildung 11–21: Wie bewerten Eltern die Zeit der Schulschließung bewerten (Angaben in %).

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 11–22).

Unterschieden sich die Aktivitäten der Schulen für verschiedene Gruppen von Schüler*innen?

Nicht-Akademikerkinder hatten weniger Online-Unterricht und individuelle Gespräche

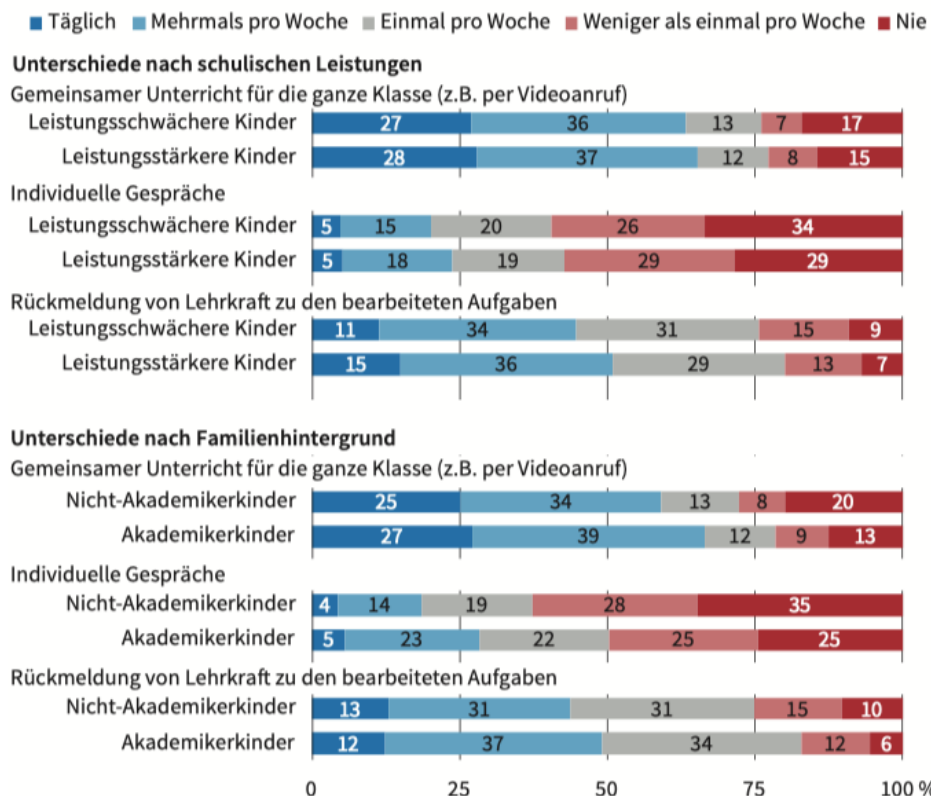


Abbildung 11–22: Unterschiede der Aktivitäten der Schulen für verschiedene Gruppen von Schüler*innen. Quelle: Wößmann et al. 2021, S. 15.



Abbildung 11–23: 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 (Kompetenzstufe IV und V, Abbildung 11–24) 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).

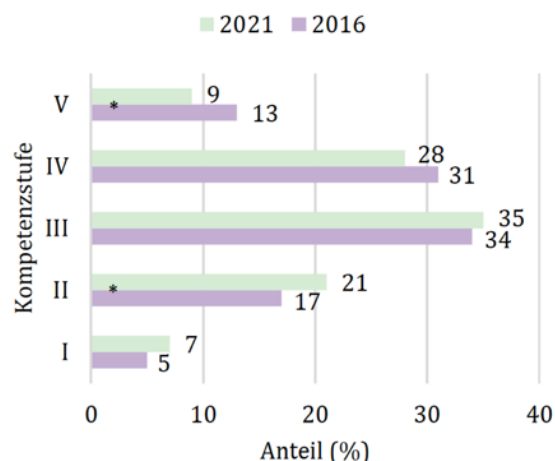


Abbildung 11–24: Lesekompetenz von Viertklässler:innen in Deutschland 2021 (grün) im Vergleich 2016 (violett). I niedrige / V hohe Lesekompetenz. * = statistisch signifikanter Unterschied zwischen 2016 und 2021. Quelle: Ludewig et al. 15.3.2022, S. 13

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 zeitweise 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 11–25: 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>

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).

11.3 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. 243). Die Corona-KiTa-Studie (Kuger et al. 2022) hat wichtige Ergebnisse zum Infektionsgeschehen in Kitas erbracht.

Die Inzidenz blieb bei Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren unterhalb der übrigen Altersgruppen. Inzidenz und Dynamik der Ausbreitung nahmen, wie bei den übrigen Altersgruppen, von Variante zu Variante zu (Abbildung 11–26).

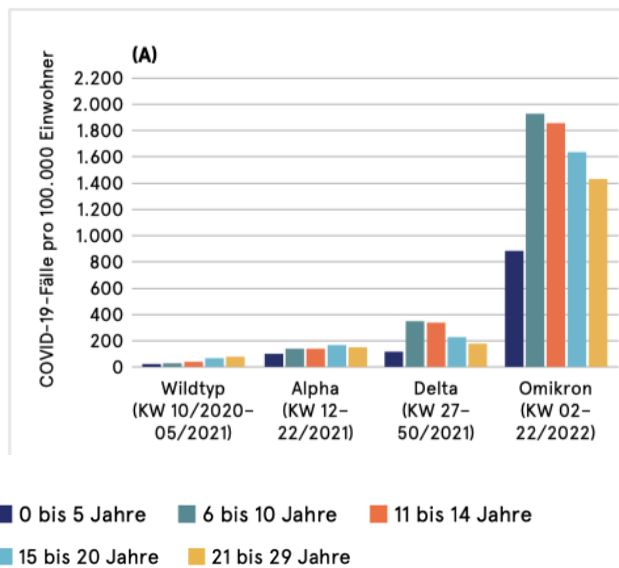


Abbildung 11–26: Durchschnittliche, wöchentliche Inzidenz übermittelter COVID-19-Fälle, nach Altersgruppe und Phase (wahrscheinliche Variante). Kuger et al. 2022, S. 32

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., 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., 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 11–27 zeigt, dass Kinder einen höheren Anteil ihrer Kontaktpersonen infizierten als Beschäftigte; der Anteil der sekundär Infizierten war bei der Alphavariante höher als beim Wildtyp.

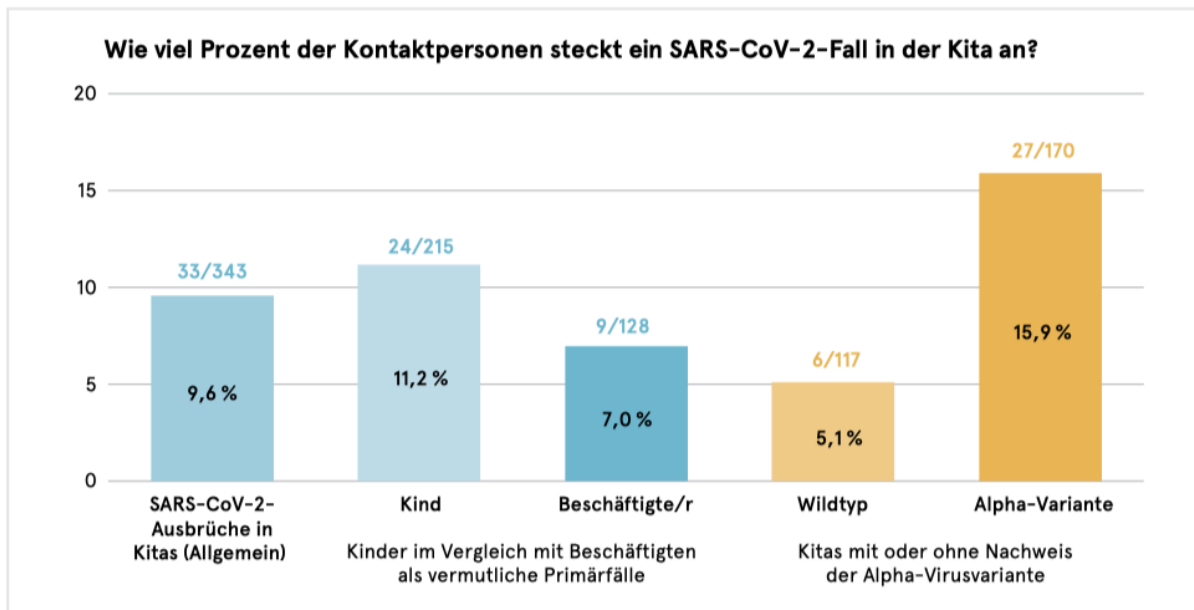


Abbildung 11–27: Sekundäre Infektionsrate nach wahrscheinlichen Primärfällen und nach Wildtyp/Alpha-Variante (in %). Kuger et al. 2022, S. 49

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 11–28).

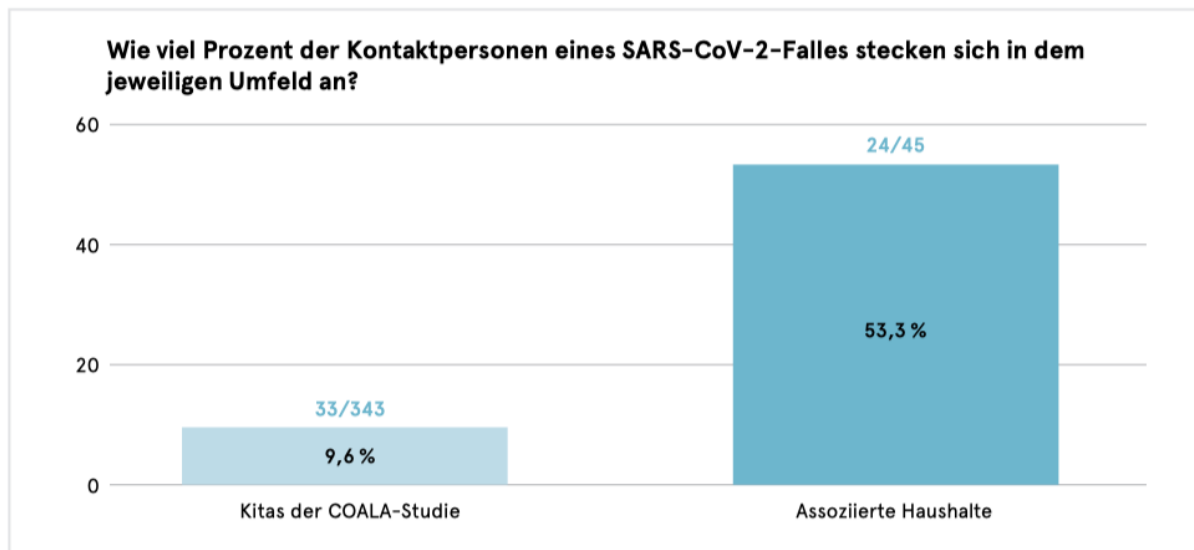


Abbildung 11–28: Sekundäre Infektionsrate in Kita-Gruppen und Haushalten (in %; Kontaktpersonen in Kita-Gruppen: 343, Kontaktpersonen in Haushalten: 45). Kuger et al. 2022, S. 50

Zusammenfassend gab es ein relevantes Infektionsgeschehen in den Kitas, das 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. 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 11–29). In der Omikronphase scheint kein Kind mehr an COVID-19 verstorben zu sein.

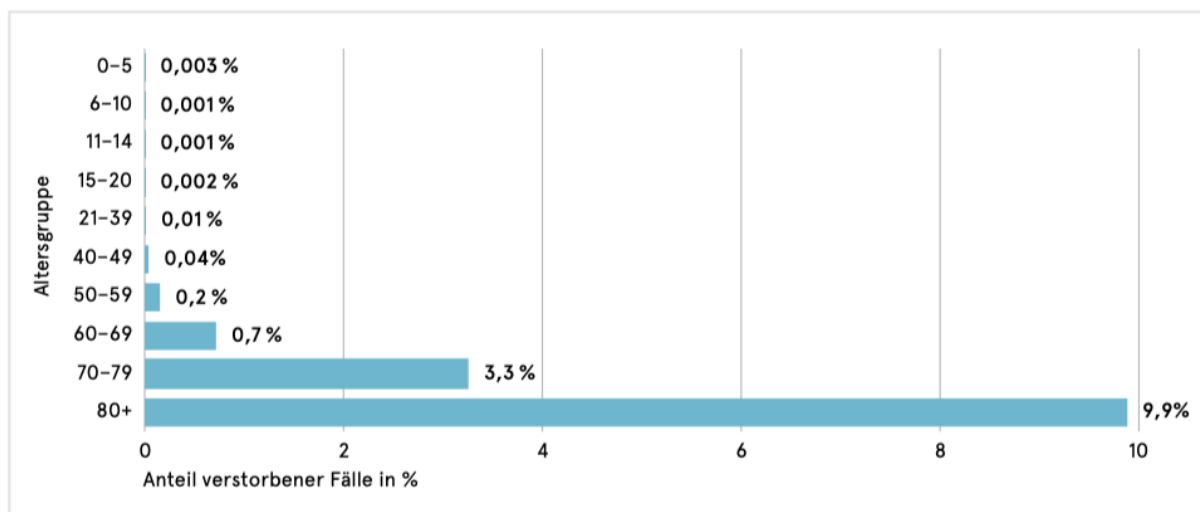


Abbildung 11–29: Anteil verstorbenen Fälle mit oder aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion nach Altersgruppe. Kuger et al. 2022, S. 36

11.4 Sozial ungleiche Auswirkungen auf die soziale Situation

Mit abnehmendem sozioökonomischem Status (SES) wird es schwieriger, 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.

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 11–30). 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 11–30). 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.

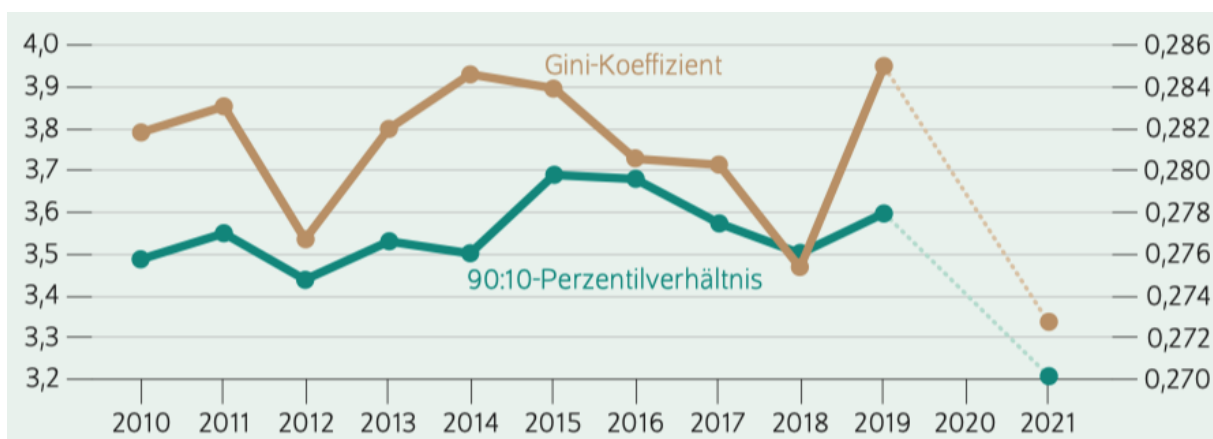


Abbildung 11–30: Entwicklung der Einkommensungleichheit in der Corona-Pandemie. 90:10-Perzentilverhältnis (linke Achse) und Gini-Koeffizient 1 (rechte Achse). Quelle: Grabka 2021



Einkommensungleichheit

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

11.5 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

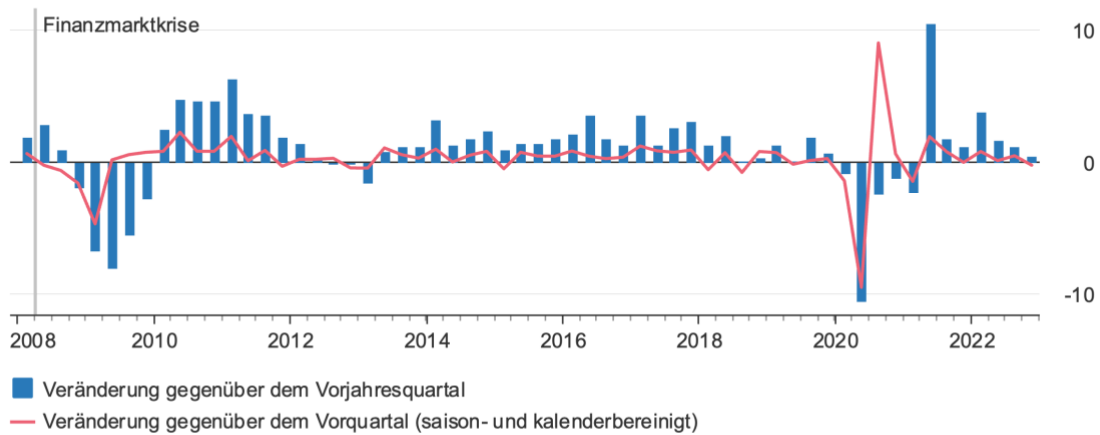
- Im Jahr 2020 sank das Bruttoinlandsprodukt zum ersten Mal seit der Weltfinanzkrise 2009, stieg aber 2021 bereits wieder an.
- Die Aktienindizes MSCI World und Dax fielen in den Anfangsmonaten der Pandemie deutlich, bewegten sich 2021 jedoch weitgehend oberhalb des Vor-Pandemie-Niveaus.
- Dem leichten 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 2022 zeigt Abbildung 11–31.

Entwicklung des Bruttoinlandsprodukts

preisbereinigt, in %



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023

Abbildung 11–31: Bruttoinlandsprodukt, preisbereinigt. Veränderung gegenüber dem Vorjahr in Prozent. Quelle: Website Statistisches Bundesamt <https://tinyurl.com/j8cydp59>, aufgerufen 18.2.2023

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 11–32).

Wichtige Märkte in der Corona-Krise

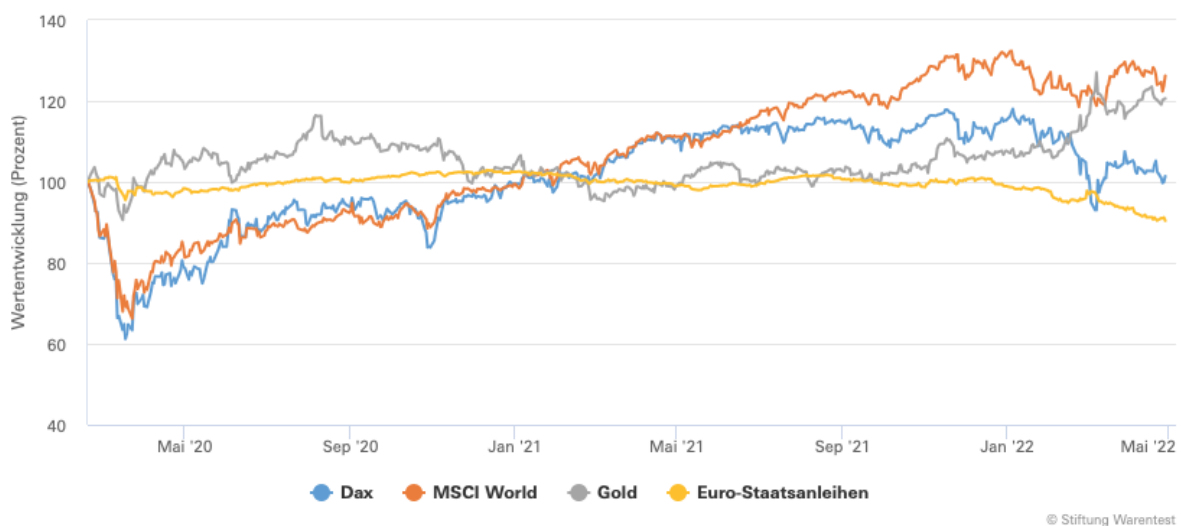


Abbildung 11–32: Wichtige Märkte in der Corona-Krise. Stand Anfang Mai 2022.

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/yscvpxy>, 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).

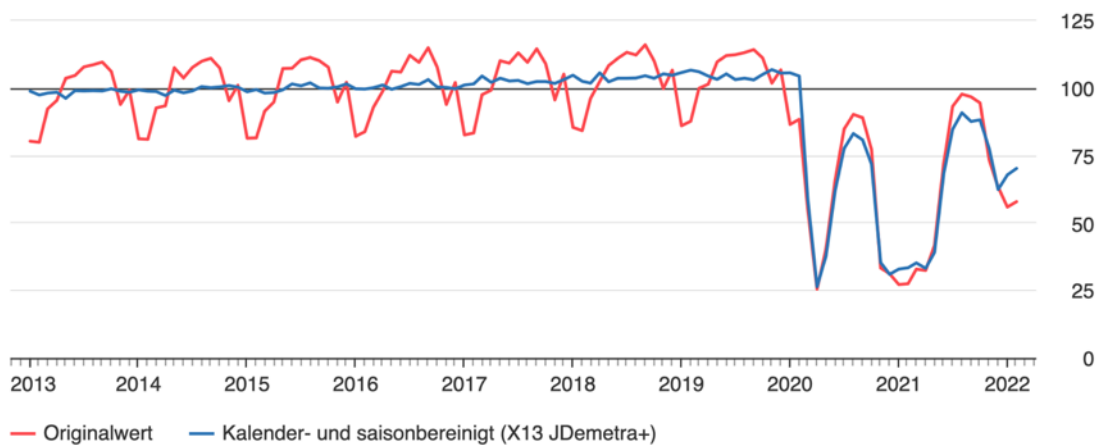


Abbildung 11–33: Hackescher Markt, Berlin: Gastronomie geschlossen (2. Mai 2021) vs. geöffnet (14. August 2021). Eigene Fotos

Die Entwicklung der Umsätze des Gastgewerbes (Beherbergungen und Gastronomie) mit ihren Einbrüchen und Schwankungen in den Jahren 2020 und 2021 zeigt die Abbildung 11–34.

Umsatz des Gastgewerbes in konstanten Preisen (real)

2015 = 100



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022

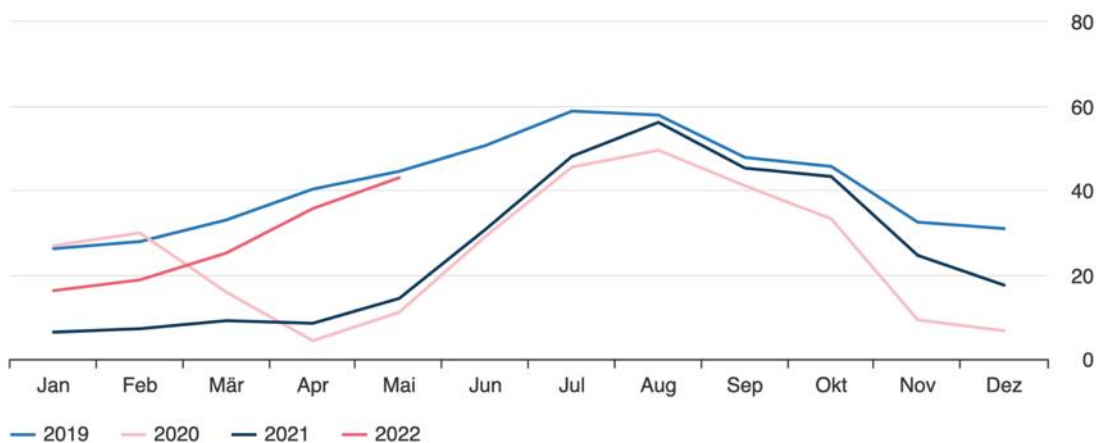
Abbildung 11–34: Umsatz Gastgewerbe, Beherbergungen und Gastronomie seit 2013 in Relation zu 2015 (=100).

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 11–35).

Entwicklung der Übernachtungen in Beherbergungsbetrieben

in Millionen



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022

Abbildung 11–35: 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 11–36).

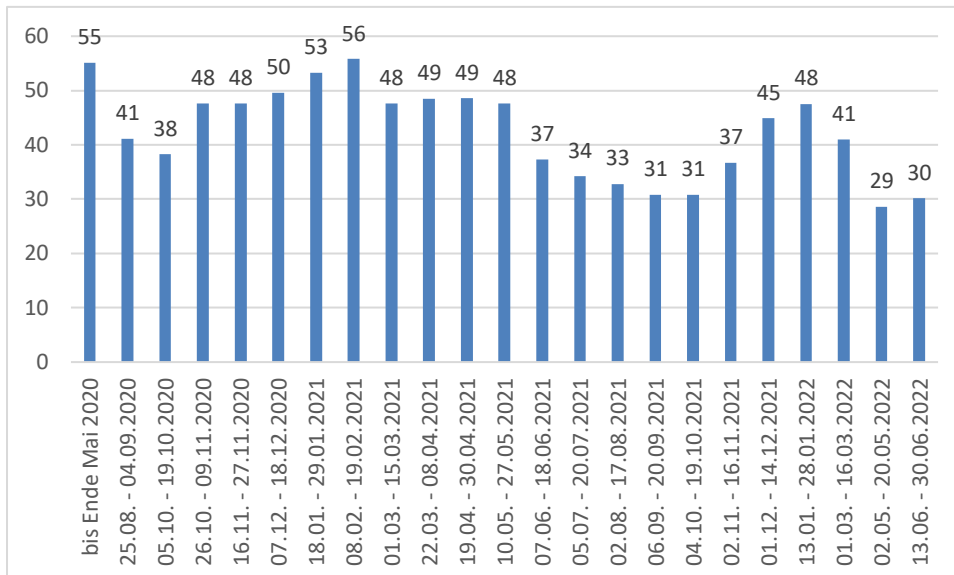


Abbildung 11–36: Anteil der Betriebe, die überwiegend „negativ stark“ oder „negativ gering“ von der COVID-19-Krise betroffen waren. Quelle: Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB). Studie „Betriebe in der COVID-19-Krise, Erhebungszeitraum Ende Mai 2020 bis 30.6.2022, Website IAB <https://tinyurl.com/5fz9yp6k>. Eigene Darstellung



Für die Geschichtsbücher

Das Statistische Bundesamt präsentierte auf der Website „Corona-Statistiken“ Daten zu nicht-medizinischen Aspekten der SARS-CoV-2-Pandemie:

- COVID-19: Infektionen, Impfungen, Tests und Todesfälle
- Gesellschaft und Umwelt
- Konjunktur, Wirtschaft, Arbeitsmarkt
- Branchen und Unternehmen
- Öffentliche Finanzen und Steuern

Viele der hier präsentierten Daten stammen aus dem Dossier „Daten zur COVID19-Pandemie“, das während der Pandemie monatlich erschien und leider z. Z. nicht in einem Online-Archiv verfügbar ist. Eine Reihe von Datensätzen ist mit letztmaliger Aktualisierung am 12.1.2023 abrufbar (<https://www.corona-daten-deutschland.de>)

Zur Stützung der Wirtschaft hat die Bundesregierung umfangreiche Hilfsmaßnahmen für große, mittlere und kleine Unternehmen, für Start-ups, für Solo-Selbständige und Freiberuflern installiert, dazu zählen (Re-)Kapitalisierung, Kredite, Garantien und Bürgschaften, Kurzarbeitergeld, steuerliche Maßnahmen sowie Zuschüsse für Überbrückungshilfen, für Kultur und Profisport sowie für Grundsicherung und Neustart (Übersicht Website BM für Wirtschaft und Klimaschutz, Stand 13.4.2022 <https://tinyurl.com/ysfuyv23>).

Mit der „Novemberhilfe“ und „Dezemberhilfe“ wurden Unternehmen und Selbständige einschließlich Beherbergungsbetrieben und Veranstaltungsstätten unterstützt, die von den Corona-Einschränkungen ab 2.11.2020 betroffen waren. Sie erhielten über das Bundeswirtschaftsministerium Zuschüsse in Höhe von 75% des entsprechenden durchschnittlichen Umsatzes im November sowie im Dezember 2019. Zu den weiteren Maßnahmen zählten 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, Stand 1.4.2022 <https://tinyurl.com/5n869jnn>).

Einkommensverluste von abhängig Beschäftigten wurden, wie bereits oben dargelegt (s. S. 307) durch Kurzarbeitergeld und andere Leistungen der Sozialversicherung teilkompensiert.

Für Wirtschaftshilfen an Unternehmen, Profisportvereine und Kulturveranstalter hat der Bund von 2020 bis 2022 66,2 Mrd. Euro ausgegeben (FAZ 22.4.2023 <https://tinyurl.com/4ykbsy4c>).

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

- Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung der Bundesagentur für Arbeit (IAB, <https://www.iab.de>)
- Welthandelsorganisation. Website COVID-19 and world trade <https://tinyurl.com/36pawwvs>
- International Monetary Fund. The IMF and COVID-19 <https://tinyurl.com/r98b3bp7>

11.6 Kriminalität

Die Coronamaßnahmen wie auch ihre Aufhebung haben zu veränderten „Tatgelegenheitsstrukturen“ geführt. Die Einschränkungen des öffentlichen Lebens und höhere Zeitanteile in der häuslichen Umgebung haben sich ebenso auf die Kriminalstatistik ausgewirkt, wie ihre Aufhebung. Die Zahl der erfassten Straftaten in Deutschland nahm in den Pandemie Jahren ab, allerdings einem vorbestehendem dem Trend folgend. Im Jahr 2022 mit der Lockerung von Restriktionen stieg die Zahl der Straftaten im Vergleich zum Vorjahr um 11,5 % auf 5,6 Mio. Fälle an (Abbildung 11–37).

Straftaten insgesamt in Deutschland

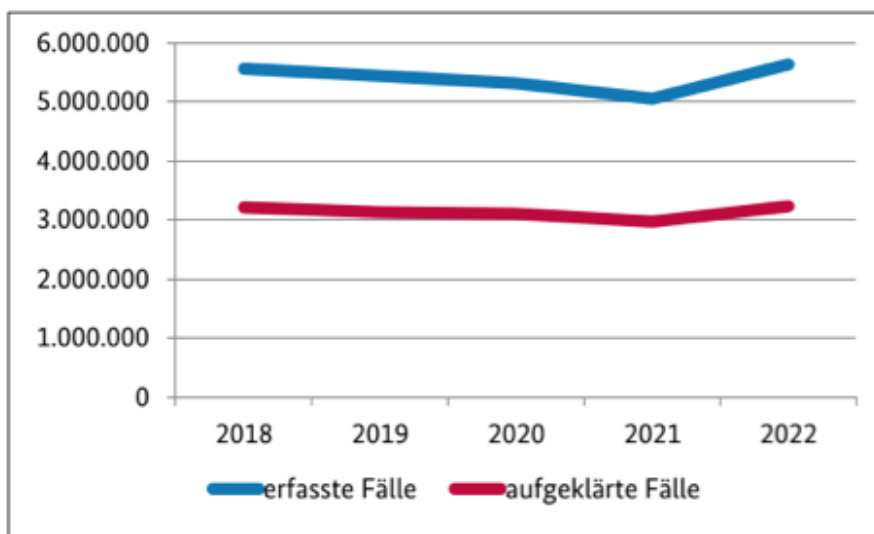


Abbildung 11–37: Straftaten insgesamt. Polizeiliche Kriminalstatistik 2022.

<https://tinyurl.com/39c47nvz>

Partnerschaftsgewalt

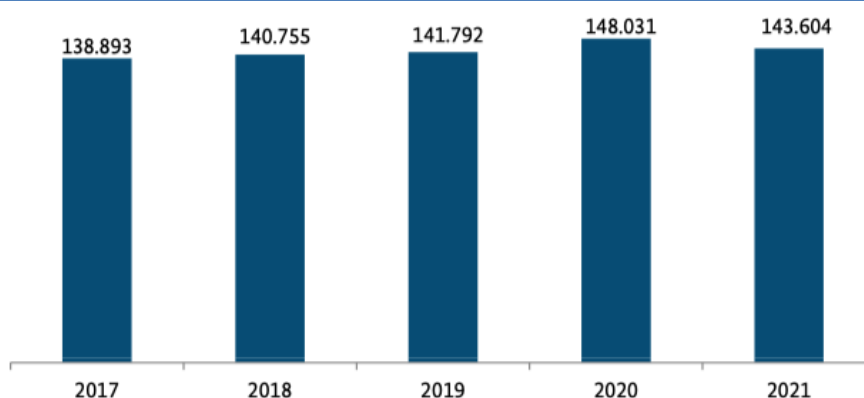


Abbildung 11–38: Zahl der Opfer partnerschaftlicher Gewalt. BKA, Kriminalstatistische Auswertung 2021 <https://tinyurl.com/mr83w95u>

Gewalt gegen Kinder

Die Entwicklung der erfassten Fälle von sexuellem Kindesmissbrauch von 2018 bis 2022 zeigt Abbildung 11–39.

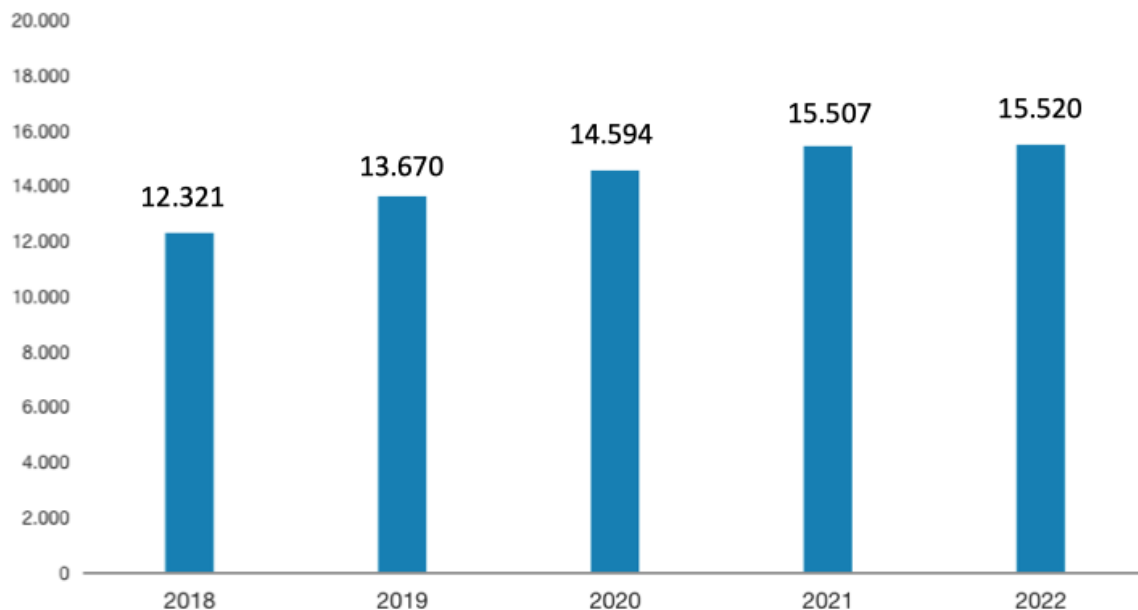


Abbildung 11–39: Fälle von Kindesmissbrauch laut Polizeilicher Kriminalstatistik gemäß §§ 176-176e StGB (bis 2021 §§ 176, 176a, 176b StGB). Quelle: Website Unabhängige Beauftragte für Fragen des sexuellen Kindesmissbrauchs <https://tinyurl.com/368seek3>

Die Zahl der Misshandlungsoffer unter 14 Jahren in den Jahren 2017 bis 2022 zeigt Abbildung 11–40. Von 2017 bis 2019 war die Tendenz abfallend, 2020 zeigte einen deutlichen Anstieg mit einem Rückgang in den beiden Folgejahren.

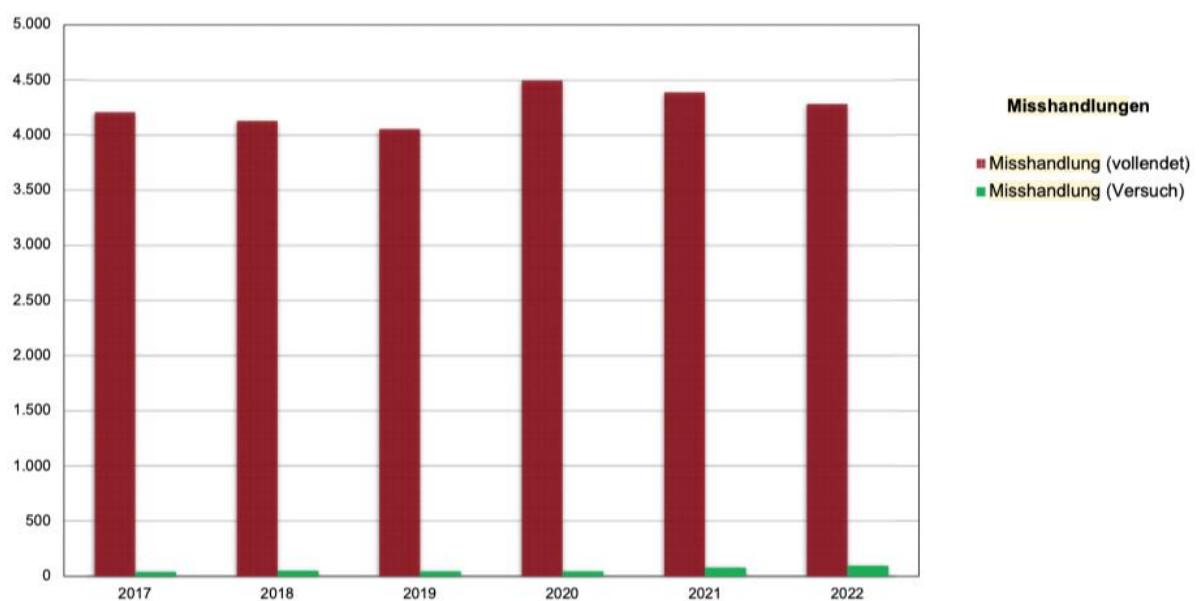


Abbildung 11–40: Misshandlungsoffer unter 14 Jahren 2017 bis 2022, Quelle: UBSKM und BKA 23.5.2023, S. 4. <https://tinyurl.com/34r6kcyd>

Bei der Interpretation der Polizeiliche Kriminalstatistik ist zu berücksichtigen, dass die Zahl der erfassten Fälle vom Anzeigeverhalten, der polizeilichen Kontrollintensität, Änderung der statistischen Erfassung, Änderung des Strafrechts und echten Kriminalitätsänderung beeinflusst wird (BKA 2023, S. 7). Naturgemäß erfasst die PKS nur das Hellfeld, also die der Polizei bekannt gewordenen Fälle. Zur Abschätzung der Größe des Dunkelfeldes führt das BKA mit den Polizeien der Länder Befragungen durch, sog. Viktimisierungssurveys; erfragt werden sowohl die Betroffenheit von Straftaten wie auch die Gründe für die Meldung bzw. Nicht-Meldung durch die Opfer (Birkel et al. 2020).

Kindeswohlgefährdung ist definiert als bereits eingetretene oder drohende erhebliche Schädigung des körperlichen, geistigen oder seelischen Wohls eines Kindes. Jugendämter klären Verdachtsmeldungen ab. Hinweisgeber sind KITAs und Schulen, Polizei und Bevölkerung. Die Zahl der festgestellten Kindeswohlgefährdungen Abbildung 11–41. Zu sehen ist ein langfristiger Trend mit einer Erhöhung um 62 % von 2021 bis 2022. Im ersten Pandemiejahr war der Anstieg besonders stark, dem folgte ein leichter Abfall im Jahr 2021 und ein erneuter Anstieg 2022. Die Interpretation der Werte ist schwierig. Als mögliche Einflussfaktoren sind zu nennen die Belastungen der Familien durch den Lockdown und die Kontaktbeschränkungen und auch ein verändertes Meldeverhalten. So gibt es Hinweise darauf, dass die Meldungen aus Schulen und Kitas während der Schließungen im Jahr 2020 abgenommen, dagegen Meldungen aus der Bevölkerung zugenommen haben (Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung 2.8.2023 <https://tinyurl.com/33wd6fjh>).

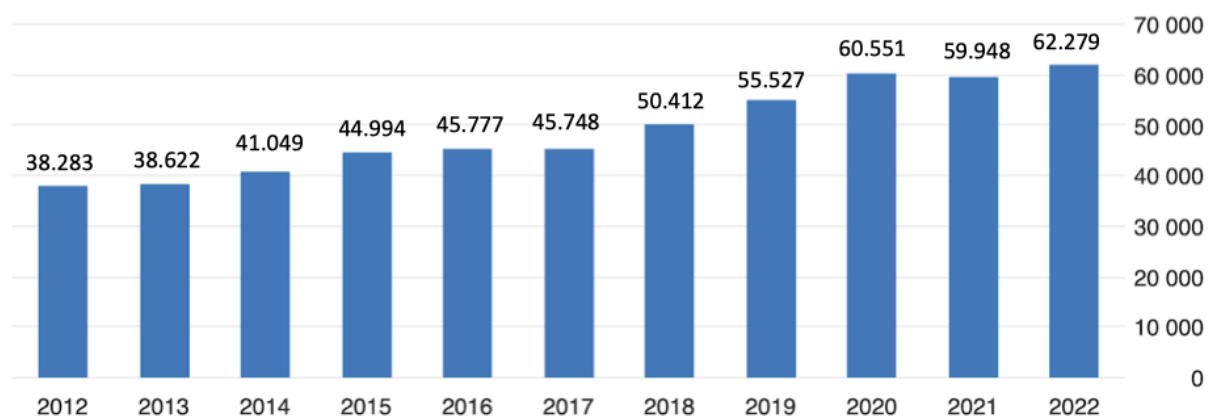


Abbildung 11–41: Zahl der Kindeswohlgefährdung von 2021 bis 2022. Quelle: Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 2.8.2023 <https://tinyurl.com/33wd6fjh>

11.7 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.

11.8 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 verletzte 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 erforderliche 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).

12 Auswirkungen der Pandemie auf die medizinische 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 Prozentpunkte auf 13,1 %, gleichzeitig sank das nominale 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. 1,37 Mrd. Euro kosteten Tests im Zusammenhang mit 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 12–1).

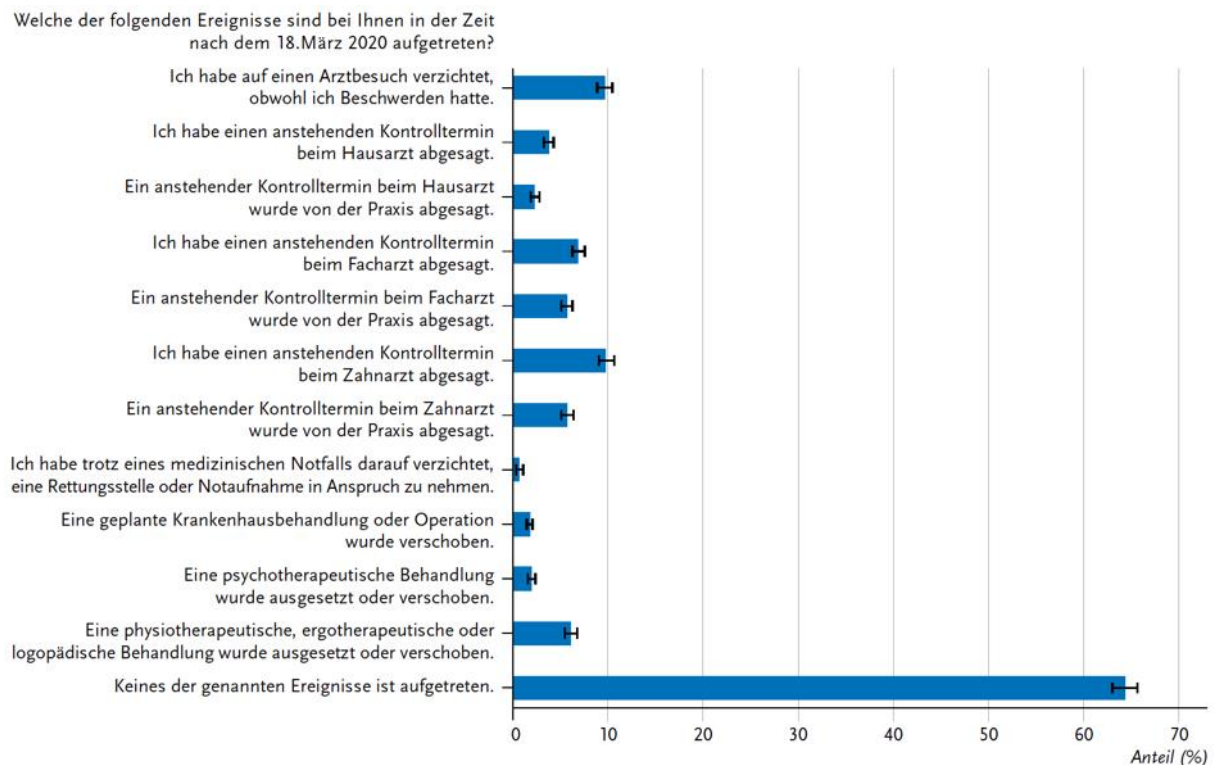


Abbildung 12–1: Nichtinanspruchnahme von gesundheitlichen Versorgungsleistungen. Quelle: (Heidemann et al. 16.3.2022).

12.1.1 Ambulante medizinische Versorgung

Die Inanspruchnahme vertragsärztlicher und vertragspsychotherapeutischer Leistungen folgte dem Pandemieverlauf und nahm im Vergleich zu 2019 bei hohem Infektionsgeschehen und den damit verbundenen Maßnahmen zu Kontaktbeschränkungen ab, stieg in Lockerungsphasen wieder an erreichte im 2. Quartal 2022 das Vor-Pandemie-Niveau von 2019 (Mangiapane et al. 2022. S. 8).

12.1.2 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 12–2).

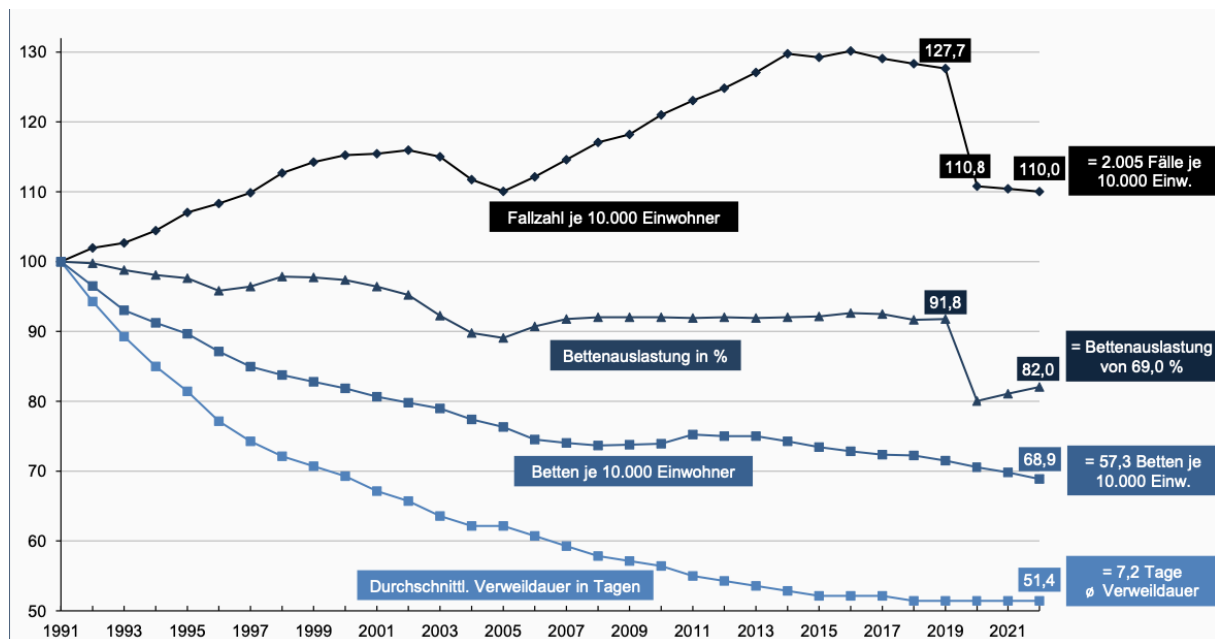


Abbildung 12–2: Entwicklung zentraler Indikatoren der Krankenhäuser von 1991 bis 2023.

Daten: Statistisches Bundesamt. Darstellung: IAQ <https://tinyurl.com/rtryucu>

Fallzahl

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 Prozentpunkte 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 12–3).

Die stärksten Fallzahlrückgänge verzeichneten 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>).

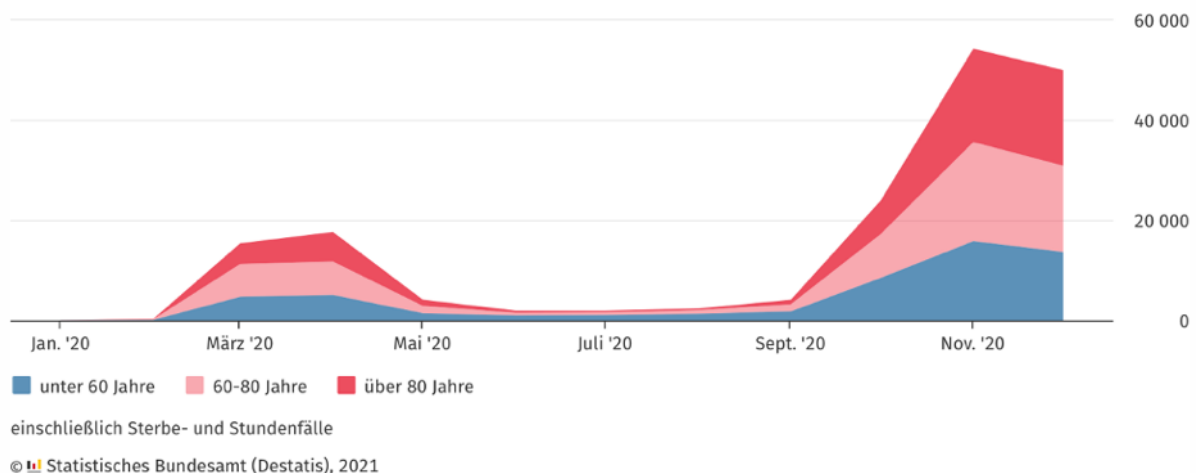


Abbildung 12–3: Patient:innen mit nachgewiesener COVID-19-Infektion in Krankenhäuser 2020.
Quelle: Statistisches Bundesamt 22.9.2021

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 12–4).

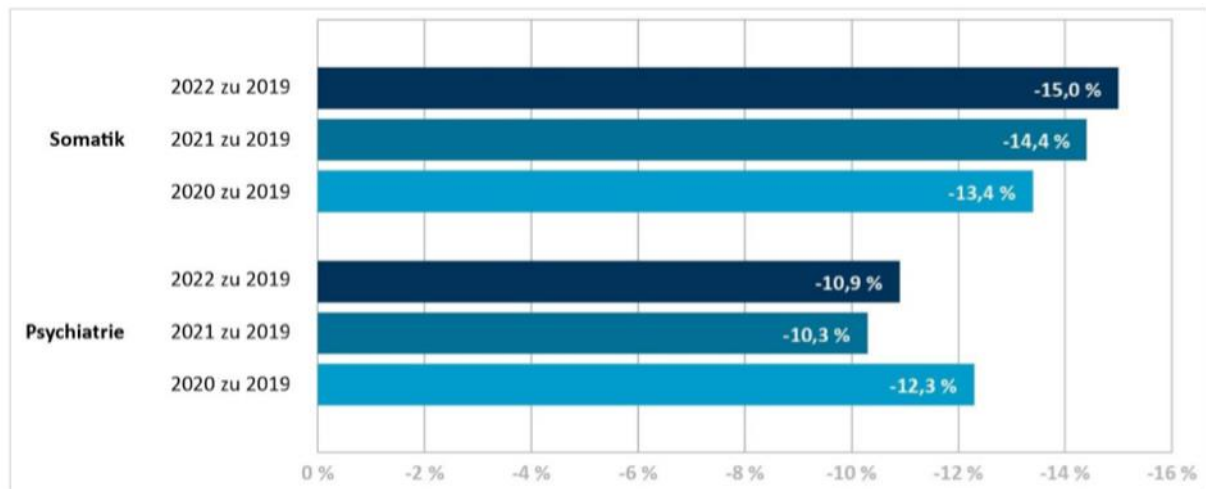


Abbildung 12–4: Vergleich Fallzahlen der Jahre 2020 bis 2022 mit 2019, Veränderung in Prozent.
Quelle: WidO 6.3.2023

Abbildung 12–5 zeigt die Fallzahlrückgänge in den Jahren 2020, 2021 und 2022 nach Behandlungsanlass. Der Rückgang der ambulant sensiblen 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 Problemen 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 12–5: 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

Intensivbetten

Ein internationaler Vergleich von 16 Ländern zeigt erhebliche Unterschiede in der Versorgung mit Akutkrankenhausbetten und Intensivbetten (ICU-Betten) (Abbildung 12–6). 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

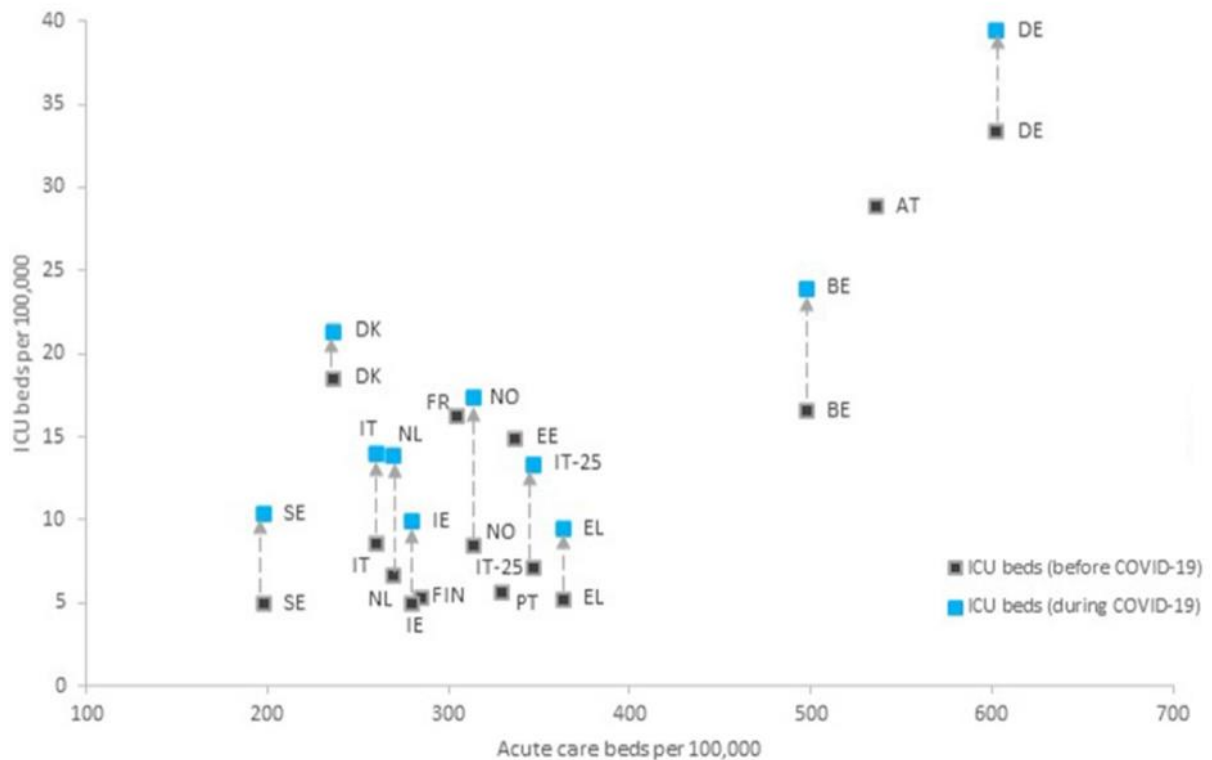


Abbildung 12–6: Krankenhausbetten pro 100.000 Einwohner (x-Achse) und Intensivbetten pro 100.000 Einwohner (y-Achse) vor und während der 1. Welle der COVID-19-Pandemie. AT Österreich, BE Belgien, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, FIN Finnland, EL Griechenland, IE Irland, IT Italien, IT-25 Lombardei, NL Niederlande, NO Norwegen, PT Portugal, SE Schweden. Quelle: Berger et al. 16.12.2021

Folgen der Einschränkungen in der medizinischen Versorgung



Auf den Punkt gebracht

Der Rückgang der im Krankenhaus behandelten Patient:innen während der ersten beiden Pandemiewellen führte bei einigen Diagnosen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu schlechteren Ergebnissen bis hin zu erhöhter Mortalität. Bei anderen Diagnosen (z. B. Appendektomie, Tonsillektomie) dürfte ein Teil des Fallzahlrückgangs die in diesen Bereichen bekannte Überversorgung gemindert haben. Auch im ambulanten Bereich fielen Leistungen aus. Der Rückgang der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen geht mit einem Rückgang an Krebsdiagnosen bzw. verzögert gestellten Krebsdiagnosen einher, was schon jetzt zu teilweise schlechteren Ergebnissen geführt hat und sich auch künftig noch negativ auswirken könnte.

Im deutschen Gesundheitssystem bestehen neben der bedarfsgerechten Versorgung auch Über- und Unterversorgung mit medizinischen Leistungen (DEGAM 2019). Im Hinblick auf die Pandemie ist einerseits die Frage, welche Schäden durch das Aufschieben oder das Unterbleiben bedarfsgerechter medizinischer Interventionen entstanden sind; auf der anderen Seite ist zu untersuchen, welche Schäden durch Nichterbringen überflüssiger – und damit schädlicher – Interventionen vermieden wurden.

Im Folgenden werden exemplarisch Studien für die Notfallsituationen Herzinfarkt und Schlaganfall, für den planbaren und teilweise überflüssigen Eingriff Tonsillektomie, für die in unterschiedlichem Maße dringliche aber teilweise auch überflüssige Appendektomie sowie für Krebsfrüherkennung dargestellt.

Herzinfarkt und Schlaganfall

Eine veränderte Inanspruchnahme von Notfallversorgung für Herzinfarkt und Schlaganfall während der SARS-CoV-2-Pandemie ergab eine Analyse der Abrechnungsdaten von AOK-Versicherten. Der Vergleich umfasste die erste Pandemiewelle (März bis Mai 2020), die Lockerungsphase (Juni bis September 2020) und die zweite Pandemiewelle (Oktober 2020 bis Februar 2021) mit den jeweiligen Vorjahresperioden. In allen drei Untersuchungszeiträumen folgten die Fallzahlveränderungen einem ähnlichen Muster. Die weniger gefährlichen Notfälle (Nicht-ST-Hebungsinfarkt und transitorisch ischämische Attacke) gingen während der beiden Pandemiewellen stärker zurück als die gravierenden Notfälle (ST-Hebungsinfarkt und Schlaganfall bzw. Hirnblutung). In der Lockerungsphase näherten sich alle Notfallarten den Vorjahreswerten an. Die 30-Tages-Sterblichkeit stieg für den ST-Hebungsinfarkt im Zeitraum Oktober 2020 bis Februar 2021 auf 15,8 % von 14,6 % im Oktober 2019 bis Februar 2020, für Schlaganfall und Hirnblutung in den entsprechenden Zeiträumen auf 14,0% von 12,9 %. Die Sterblichkeit der weniger schweren Notfälle Nicht-ST-Hebungsinfarkt und transitorisch ischämische Attacke stiegen nur gering an (Drogan et al. 2022)

Tonsillektomie

Während des ersten Lockdowns ging die Zahl der Mandeloperationen deutlich zurück. Dies ergab der Vergleich der Zahl von Tonsillektomien (Mandeloperationen) pro Woche in Deutschland in den Zeiträumen vor der Pandemie (1.1.2019 bis 15.3.2020), während des ersten Lockdowns (16.3. bis 3.5.2021) und nach dem ersten Lockdown (4.5.2020 bis 26.9.2021). Vor dem Lockdown wurden in Deutschland in allen Altersgruppen 556,1 Tonsillektomien 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 Tonsillektomie 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 Halsschmerz einher. Unter 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).

Appendektomie

Einen Rückgang der Appendektomie-Fälle während des ersten Lockdowns (16. 3. bis 26.4.2020, hier etwas kürzer datiert als in der Studie zur Tonsillektomie) erbrachte eine Analyse der Abrechnungsdaten der AOK. Als Vergleich dienten die Zeiträume 6 Wochen vor (3.2.2020 bis 15.3.2020) und nach (27.4.2020 bis 7.6.2020) dem Lockdown sowie die entsprechenden Zeiträume

2018 und 2019. Abbildung 12–7 zeigt die unterschiedlichen Auswirkungen nach Schweregrad der Erkrankung. Bei schweren Erkrankungen gab es keinen Rückgang (b), bei leichter und nicht-akuter Appendizitis kam es zu deutlichen Rückgängen. Je jünger die Patient:innen und je milder die Erkrankung, desto höher waren die Rückgänge. Bei weiblichen Jugendlichen bis 18 Jahren betrug der Rückgang über 75 % (Maneck et al. 2021). Eine frühere Untersuchung mit AOK-Abrechnungsdaten hatte auffällig hohe und vermutlich überhöhte Appendektomie-Zahlen in dieser Altersgruppe aufgezeigt (Rolle und Maneck 2015). Die Annahme erscheint nicht weit hergeholt, dass der Lockdown bezüglich der Appendektomie zu einer Reduktion überflüssiger Operationen geführt hat.

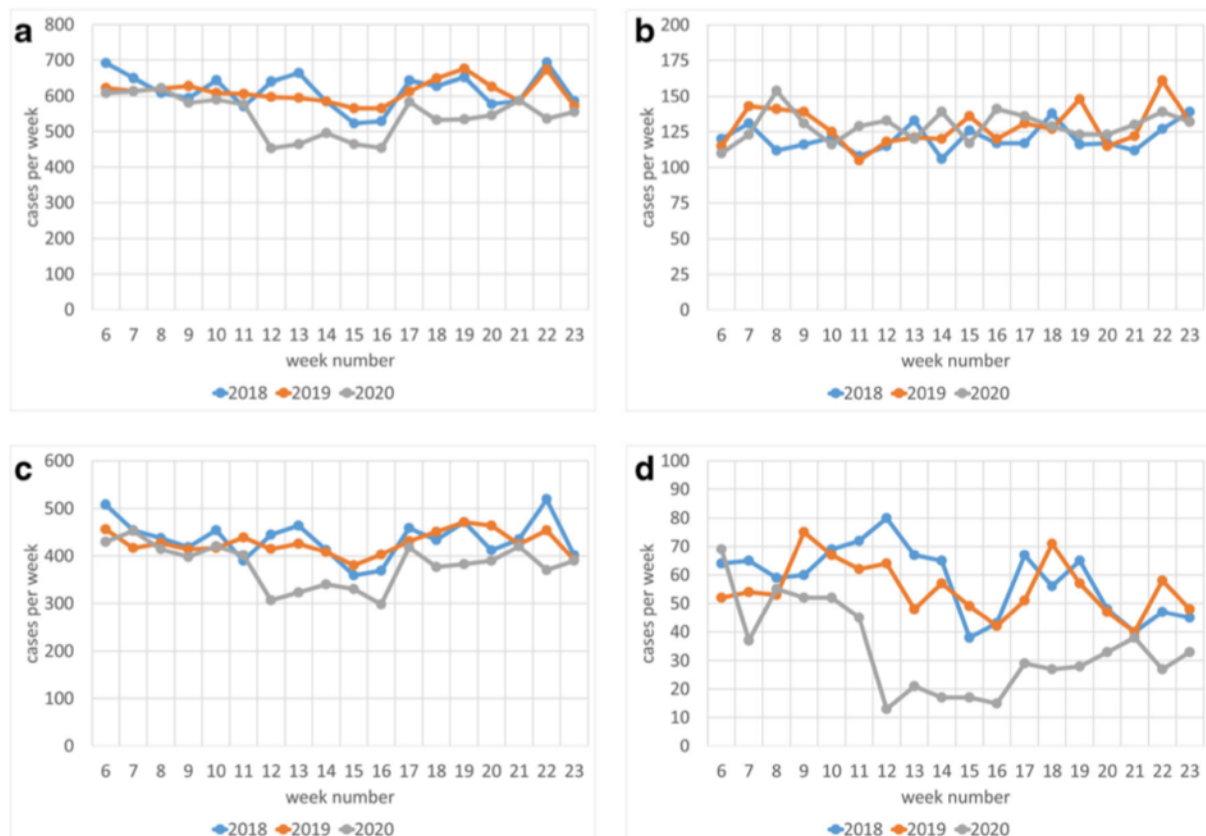


Abbildung 12–7: Wöchentliche Appendektomie-Fälle im Vergleich der Jahre 2020, 2019 und 2018. Der Lockdown umfasste die Kalenderwochen 12 bis 17. a alle Appendektomie-Fälle, b Appendektomie-Fälle mit schwerer akuter Appendizitis, c Appendektomie-Fälle mit leichter akuter Appendizitis, d Appendektomie-Fälle mit nicht-akuter Appendizitis. Quelle: Maneck et al. 2021

Krebsfrüherkennung

Den hier zitierten Studien zufolge führten die einschränkende Maßnahmen weltweit zu einem deutlichen Rückgang der Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen. Dies dürfte zu späterer Diagnosestellung und möglicherweise vermeidbaren Todesfällen geführt haben.

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).

Weltweit nahm die Inanspruchnahme während der SARS-CoV-2-Pandemie im Vergleich zur Präpandemiezeit deutlich ab. Der Rückgang betrug für Screening auf Brustkrebs 46,7 %, für Darmkrebs 44,9 % und für Gebärmutterhalskrebs 51,8 %. Diese Ergebnisse erbrachte eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse, in die 39 zwischen Januar 2020 und Dezember 2021 erschienene Studien aus Nordamerika, Europa, Südamerika und Asien einbezogen wurden. Bis Ende Oktober 2020 nahm die Screening-Tätigkeit wieder zu, ohne aber das Ausgangsniveau zu erreichen (Teglia et al. 7.7.2022).

Von Januar bis September 2020 wurden dem bayerischen Krebsregister 7123 Krebsneudiagnosen gemeldet, im entsprechenden Vorjahreszeitraum waren es noch 7361 entsprechend einem Rückgang um insgesamt 3,2 %. Am deutlichsten war der Rückgang von Krebserkrankungen im Frühstadium. Auch die Zahl der Krebsbehandlungen ging zurück, am wenigsten aber bei Operationen in nicht frühen Stadien (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 aus 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.

12.1.3 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).

13 Pandemie-Surveillance

Infektionsepidemiologische Surveillance ist definiert als „*systematisches Sammeln, Analysieren und Interpretieren infektionsepidemiologisch relevanter Daten*“ mit dem Ziel, die realen Verhältnisse bestmöglich zu bestimmen. Auf dieser Grundlage sollten situationsgerechte Maßnahmen abgeleitet und ihre Wirksamkeit kontrolliert werden (RKI 2015, S. 122).

13.1 Aufgaben des Robert Koch-Instituts

In Deutschland liegt die Federführung für die Surveillance von übertragbaren (und nicht-übertragbaren) Krankheiten beim Robert Koch-Institut (RKI), einer dem Bundesministerium für Gesundheit nachgeordneten Behörde. Das RKI versteht sich als nationales Public Health-Institut, seine Aufgaben sind in allgemeiner Form im BGA-Nachfolgegesetz von 1994 (Website <https://tinyurl.com/3ttyv88n>) und spezifischer im Infektionsschutzgesetz (<https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg>), hier hauptsächlich in § 4, festgelegt.

Zur Liste der Surveillance-Themen zählen (Antao et al. 2022):

- Bewertung der Infektionslage, der Infektionsdynamik und der Erkrankungen
- Häufigkeit sowie Krankheitslast und Krankheitsschwere von COVID-19
- Belastung des Gesundheitsversorgungssystems, insbesondere der Krankenhäuser und ihrer Intensivstationen
- Übersterblichkeit
- Dynamik der Virusvarianten
- Impf- und Infektions- sowie SARS-CoV-2-Antikörperstatus in der Bevölkerung
- Wirksamkeit der Impfstoffe
- Nutzen und Schäden von NPIs
- Wissen der Bevölkerung zur Erkrankung, Akzeptanz und Anwendung von infektionsvermeidenden Verhaltensweisen.

Zu den Datenquellen und Erfassungsinstrumenten zählen (Antao et al. 2022):

- Meldungen nach Infektionsschutzgesetz
- Testzahlerfassung und Positivenrate
- Selbstauskunft von Bürger:innen zu akuten Atemwegsinfekten im GrippeWeb (Website RKI <https://tinyurl.com/4psz43p3>)
- Sentinel zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes (SEED/ARE)
- Meldung schwerer Atemwegsinfektionen (SARI) durch Sentinel-Krankenhäuser (ICOSARI), Website RKI <https://tinyurl.com/mrtjfr7>)
- Neuaufnahme von Intensivpatient:innen aufgrund von SARI (DIVI-Intensivregister, <https://www.intensivregister.de>)
- Todesfälle aus dem Meldewesen
- Mortalitätssurveillance und Übersterblichkeitsanalyse gemeinsam mit dem Statistischen Bundesamt

- Serologische Studien zu SARS-CoV-2.

Eine Übersicht über die Themen und Instrumente der SARS-CoV-2-Pandemie-Surveillance gibt Abbildung 13–1.

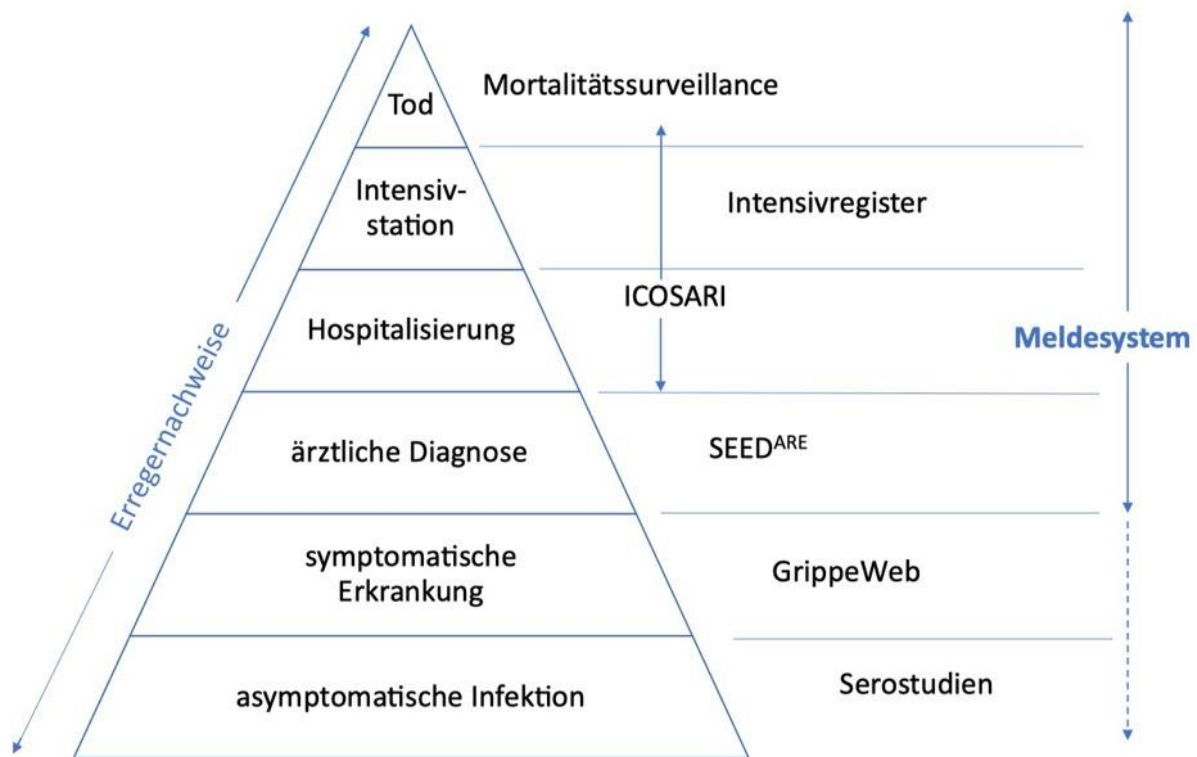


Abbildung 13–1: Themen und Instrumente der Pandemie-Surveillance des RKI. Quelle: Antao et al. 2022

13.2 Abwassermonitoring auf SARS-CoV-2

Mit den Ausscheidungen der Menschen gelangen Substanzen und Mikroorganismen in das Abwasser und über die Kanalisation in die Kläranlage, so auch Virusbestandteile SARS-CoV-2-Infizierter. Die im Abwasser nachweisbare Konzentrationen von Virus-RNA ist daher ein Biomarker für das Infektionsgeschehen im Einzugsbereich der Probenahme, unabhängig von jeweils aktuellen Teststrategie. Der Nachweis erfolgt über SARS-CoV-2spezifische PCR-Tests. Im Abwasser wird das Auftreten und die Ausbreitungsdynamik neuer Virusvarianten früher erkannt als durch Tests an Personen. 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). Auf EU-Ebene wurde im Jahr 2021 ein Abwasserüberwachungssystem installiert (EU Sewage Sentinel System for SARS-CoV-2 <https://tinyurl.com/mwc7tf3v>). 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>). In Deutschland wurde das Abwassermonitoring nach einer Pilotphase an 20 Standorten von Februar bis April 2022 (Beyer et al. 2022) am 8.9.2022 in das IfSG aufgenommen

(S. 360). Mit dem Vorhaben „Abwassermonitoring für die epidemiologische Lagebewertung“ (AMELAG) soll die abwasserbasierte Surveillance in bis zu 175 Kläranlagen erfolgen, andere Erreger und Krankheitsindikatoren sollen erfasst werden.

Die aktuellen Messergebnisse von SARS-CoV-2 Variants of Concern und der Viruslast im Abwasser werden im Pandemieradar des RKI (<https://corona-pandemieradar.de/abwasser>) mitgeteilt.

Vertiefung

Website RKI Abwassersurveillance auf SARS-CoV-2 <https://tinyurl.com/2s3kc95t>

13.3 Studien mit Beteiligung des RKI

Als Ressortforschungsinstitut führt das RKI eigene Studien und Studien in Kooperation mit Forschungseinrichtungen durch, um Ministerien und Politik entscheidungsrelevante Daten und Informationen zur Verfügung zu stellen.

COSMO-Studie — COVID-19 Snapshot Monitoring

Die COSMO-Studie erforschte Wissen, Risikowahrnehmung, Schutzverhalten und Vertrauen der Bevölkerung während des COVID-19 Ausbruchsgeschehen. Ziel war es, Behörden und Medienvertretern die Ausrichtung von Kommunikationsmaßnahmen und Berichterstattung zu erleichtern, der Bevölkerung korrektes, hilfreiches Wissen anzubieten und Falschinformationen und Aktionismus vorzubeugen (Studienwebsite <https://tinyurl.com/4ze6zyf5>). Dafür wurde eine ausgewählte Gruppe von etwa 1000 Personen im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einem elektronischen Fragebogen im Internet wiederholt befragt. Die Gruppe bildete in den Merkmalen Alter, Geschlecht und Bundesland die erwachsene Allgemeinbevölkerung in Deutschland ab. COSMO erbrachte tiefe Einblicke in die Wahrnehmung der Pandemie sowie über Denk- und Verhaltensweisen von Gruppen nach Alter, Geschlecht, Schulbildung, Impfstatus und einer Reihe weiterer Merkmale. Als Längsschnittstudie erfasste sie Entwicklungen und Veränderungen.

Kernthemen waren Risikowahrnehmung, Schutzverhalten und Vertrauen im Hinblick auf die SARS-CoV-2-Pandemie. Die erste Befragung („Welle“) wurde am 03.03.2020 durchgeführt, die letzte Befragung (Welle 67) am 29./30.11.2022.

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 waren.

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>).

Studienwebsite: www.corona-monitor.de

BfR-Corona-Monitor

Das Bundesamt für Risikobewertung führte seit dem 24.3.2020 eine wiederkehrende repräsentative telefonische Befragung von etwa 1000 Personen zur Risikowahrnehmung in der Bevölkerung durch. Themen waren 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. Die letzte Befragung fand am 4./5.4.2023 statt (Stand 19.8.2023).

Studienwebsite: <https://tinyurl.com/2vcw8j6f>

COVIMO-Studie

Die COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland (COVIMO-)Studie des Robert Koch-Instituts befasste sich mit Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland sowie möglicher Barrieren der Inanspruchnahme. Deutschlandweit wurden von Januar 2021 bis Januar 2022 etwa 1.000 Personen ab 18 Jahren alle 3 bis 4 Wochen telefonisch befragt.

Studienwebsite: <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>



Exkurs: REACT-Studien in England

Das für die Infektions-Surveillance zuständige Institut Public Health England (PHE <https://tinyurl.com/jdk8xc2d>), eine dem Department of Health zugeordnete Organisationseinheit, erfasste das Infektionsgeschehen mit der **Real-time Assessment of Community Transmission (REACT)**-Studie (Website <https://tinyurl.com/5exlgrp8>).

Die REACT-1-Studie wertete seit Mai 2020 in 4- bis 6-wöchigen Abständen den selbst durchgeführten Rachen-Nase-Abstrich für einen PCR-Test von jeweils 100.000 bis 150.000 zufällig ausgewählte Personen aus. Die 19. und letzte Runde wurde im März 2022 durchgeführt (Website REACT-1-Studie <https://tinyurl.com/yc6fa7bb>).

In der REACT-2-Studie führten von Juni 2020 bis Mai 2021 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) verfügte mit diesen und weiteren Studien über ein breites Spektrum an Daten für England, Wales, Nordirland und Schottland (Website ONS <https://tinyurl.com/d56mpjk>).

Eine mit der REACT-Studie vergleichbare Untersuchung wurde in Deutschland nicht realisiert. Die zahlreichen, unkoordinierten und in der Regel nicht zeitnah veröffentlichten Seroprävalenzstudien waren deutlich weniger informativ.

13.4 Information des RKI für die Öffentlichkeit

Zur Information der Öffentlichkeit stellt das RKI auch nach der Pandemie grundlegende Informationen zu SARS-CoV-2 und COVID-19 zur Verfügung, wie auch Informationen zur aktuellen Endemie-Situation (Website COVID-19 www.rki.de/covid-19). Im Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI zu akuten Atemwegserkrankungen (akute respiratorische Erkrankungen, ARE) wird jetzt auch über COVID-19 berichtet (Website <https://tinyurl.com/yckvw322>). Dieser wöchentliche Bericht stützt sich auf die Krankenhaussurveillance (ICOSARI), das GrippeWeb, die ARE-Konsultationsinzidenz, die virologische Sentinel-Surveillance im ambulanten Bereich und auf Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz.

Der **Pandemieradar** informiert weiterhin wochentäglich aktualisiert zu Infektionsgeschehen, Krankheitsschwere und Belastung des Gesundheitssystems <https://corona-pandemieradar.de>. Die Daten sind als Open Data in gitHub (<https://github.com/robert-koch-institut>) abrufbar.



Für die Geschichtsbücher

Der **Situationsbericht** erschien ab 4.3.2020 täglich, ab Juli 2021 wochentäglich, letztmalig am 21.4.2023 und berichtete 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. 332)
- Impfquote Erst- und Zweitimpfung.

Alle Ausgaben sind im Archiv verfügbar: <https://tinyurl.com/ycku3b86>

Der wöchentliche COVID-19-Lagebericht erschien vom dem 22.7.2021 bis zum 8.6.2023. 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.

Alle Ausgaben sind im Archiv verfügbar: <https://tinyurl.com/497yp248>

Todesursachenstatistik – an oder mit COVID-19 verstorben?

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 Mensch also „an“ oder „mit“ COVID-19 verstorben ist, kann insbesondere bei älteren multimorbiden Patient:innen häufig nicht sicher beantwortet werden. Hier besteht also ein Ermessensspielraum für die Ärztin, die die Leichenschau durchführt, und für das Gesundheitsamt, das für die Meldung verantwortlich ist.

Das RKI ordnet Sterbefälle der Todesursache COVID-19 zu, wenn zwei Kriterien erfüllt sind (RKI, FAQ / Fallzahlen und Meldungen / Wie werden Todesfälle erfasst? 29.8.2022

<https://tinyurl.com/y8z2fpln>):

- laborbestätigter Nachweis des SARS-CoV-2
- Versterben in 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.

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 Multiorganversagens. Die dritthäufigste Todesursache war eine Superinfektion der 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).

Gemeldete Fälle

Die Bewertung des Pandemiegeschehens in Deutschland gründete 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
- Infizierte ohne Symptome.

Durch PCR-Test bestätigte Fälle melden Praxen, Labore und Krankenhäuser an die örtlich zuständigen Gesundheitsämter. Während der Pandemie hatten die Gesundheitsämter die Aufgabe, Informationen zu den einzelnen Fällen einzuholen und Infektionsschutzmaßnahmen, insbesondere Isolation der Fälle und Quarantäne der engen Kontaktpersonen, anzuordnen. Die Gesundheitsämter melden die Fälle an die zuständige Landesbehörde, die wiederum die Daten an das RKI weiterleitet (Abbildung 13–2).

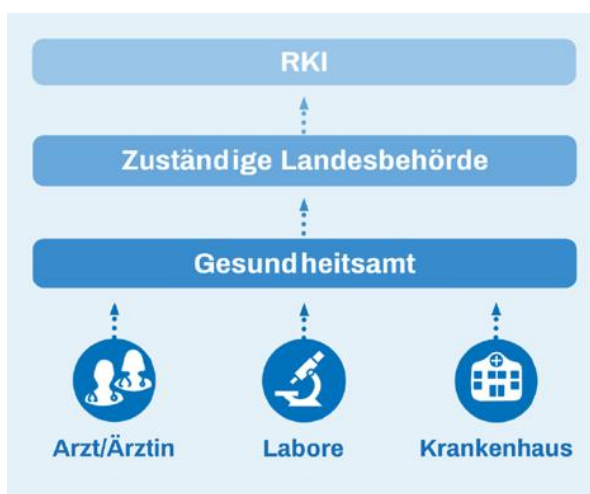


Abbildung 13–2: Meldesystem für COVID-19-Fälle. Quelle: RKI 21.3.2022

<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.

Eine Dunkelziffer ergibt sich aus Infizierten, die keinen Test erhalten. Hier dürfte es sich zumeist um asymptomatische oder milde Verläufe handeln.

Mit der Lockerung und schließlich Aufhebung der Testpflichten und fehlender Meldepflicht bei Selbsttestung ergaben die gemeldeten Fälle im Jahr 2023 kein realistisches Bild mehr. Hier hilft die Abwassersurveillance aus, die das Infektionsgeschehen im Einzugsbereich der Probenahme unabhängig von Teststrategien zuverlässig darstellt (S. 325).

14 Schwere 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.

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. 336) und Übersterblichkeit (s. S. 337) 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>

14.2 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 wurde 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 14–1 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 14–1 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.

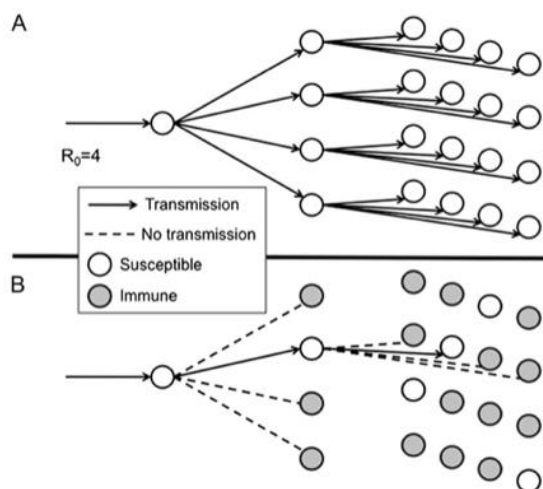


Abbildung 14–1: Übertragung eines Erregers mit einer Basisreproduktionszahl R_0 von 4 (oben, A) bzw. von 1 (unten, B) Quelle: Fine et al. 2011. Mit Genehmigung von Oxford University Press

Infektionsschutzmaßnahmen und Impfungen haben zum Ziel, den R -Wert zu senken.

Herdenimmunität

Eng verbunden mit der Reproduktionszahl ist das Konzept der Herdenimmunität.

Herdenimmunität 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 14–1, 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 $1-1/R_0$ beträgt (Basisreproduktionszahl R_0 s. S. 332). 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 einer Reproduktionszahl von 20 von 96 % (Krämer et al. 2010, S. 216 f.).

Herdenimmunität und Herdenimmunitätsschwelle werden durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Dazu zählen neben der Basisreproduktionszahl die Impfeffektivität, die Wirksamkeit und Dauer 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 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 9–17), trotzdem waren die Inzidenzen wegen der leichten Übertragbarkeit und der Immunflucht (S. 70) 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.

14.3 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.

Die Aussagekraft der Angaben zu CFR und IFR ist im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie eingeschränkt. In Deutschland gab das RKI die Falldefinition vor. Bei nicht allen gemeldeten Fällen handelte es sich um Erkrankte, weil auch symptomfreie Personen mit positivem PCR-Test zu melden waren und in die Fallzählung eingingen. Bei Todesfällen blieb häufig offen, ob COVID-19 die Todesursache oder nur eine Begleiterkrankung war. Somit waren sowohl die Angaben zum Zähler wie zum Nenner für die Berechnung von IFR und CFR nicht sehr verlässlich. Die im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie gegebenen Einschränkungen der Aussagekraft der Angaben zu IFR und CFR werden in den Abschnitten „Todesursachenstatistik“ (S. 329) und „Gemeldete Fälle“ (S. 330) vertiefend dargelegt.

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.

$$\text{IFR} = \frac{\text{Anzahl der an einer Infektion Verstorbenen}}{\text{Anzahl der Infizierten}} \times 100$$

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 Verstorbenen 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-Jährigen
- 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. Innerhalb der Bevölkerung gibt es Unterschiede in der IFR, so ist sie höher bei alten im Vergleich zu jungen Menschen, höher bei Menschen mit Vorerkrankungen im Vergleich zu Menschen ohne 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).

$$\text{CFR} = \frac{\text{Anzahl der an einer Infektion Verstorbenen}}{\text{Anzahl der an der Infektion Erkrankten}} \times 100$$

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>).

14.4 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.

In die die Übersterblichkeit im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie gehen ein (Parkes et al. 2023):

Todesfälle infolge

- bekannter SARS-CoV-2-Infektion
- nicht diagnostizierter SARS-CoV-2-Infektion
- von Veränderungen im Verhalten, in der Gesellschaft und im Gesundheitswesen, die mit den Maßnahmen zur Verringerung der SARS-CoV-2-Infektionen einhergingen.

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 restlichen (oder verbleibenden) 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. 37) (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.

14.4.1 Übersterblichkeit in Deutschland während der SARS-CoV-2-Pandemie

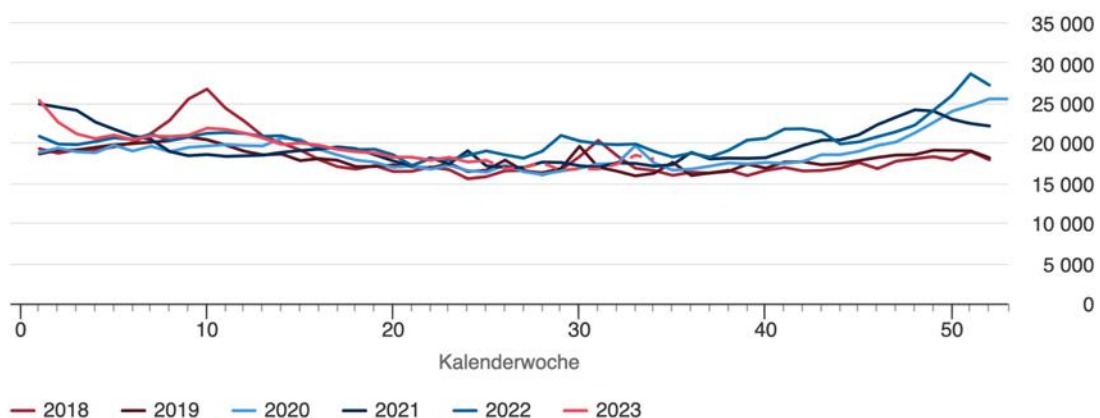
Übersterblichkeit

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 Anteil von 1 % bis 2 % des Anstiegs sind dem Alterungseffekt zuzuschreiben, also dem zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 10.1.2023 <https://tinyurl.com/ysehz3ca>). Die durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt betrug im Jahr 2022 für Frauen 82,9 Jahre und für Männer 78,2 Jahre. Im Vergleich zum Vorpandemiejahr 2019 nahm die Lebenserwartung bei Geburt in den 3 Pandemie Jahren 2020 bis 2022 bei Männern und bei Frauen um jeweils 0,6 Jahre ab. Die jährliche Zunahme der Sterbefälle ging über die zu erwartenden 1 bis 2 % hinaus. In den Jahren 2020 bis 2022 traten etwa 140.000 bis 200.000 zusätzliche Sterbefälle im Vergleich zur vorherigen durchschnittlichen Entwicklung auf. In diesem Zeitraum wurden dem RKI insgesamt etwa 164.000 COVID-19-Todesfälle gemeldet (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 25.7.2023 <https://tinyurl.com/2adxrtf3>).

Wöchentliche Sterbefallzahlen in Deutschland

(gestrichelte Werte enthalten Schätzanteil)



Quellen: Sterbefallzahlen insgesamt: Statistisches Bundesamt (Stand 04.09.2023)

© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023

Abbildung 14–2: Wöchentliche Sterbefallzahlen in Deutschland 2017 bis 2023. Statistisches Bundesamt 4.9.2023 <https://tinyurl.com/ynbrtdfu>

Im Jahr 2021 starben in Deutschland 1,02 Mio. Menschen, 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 14–3). 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 14–3 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.

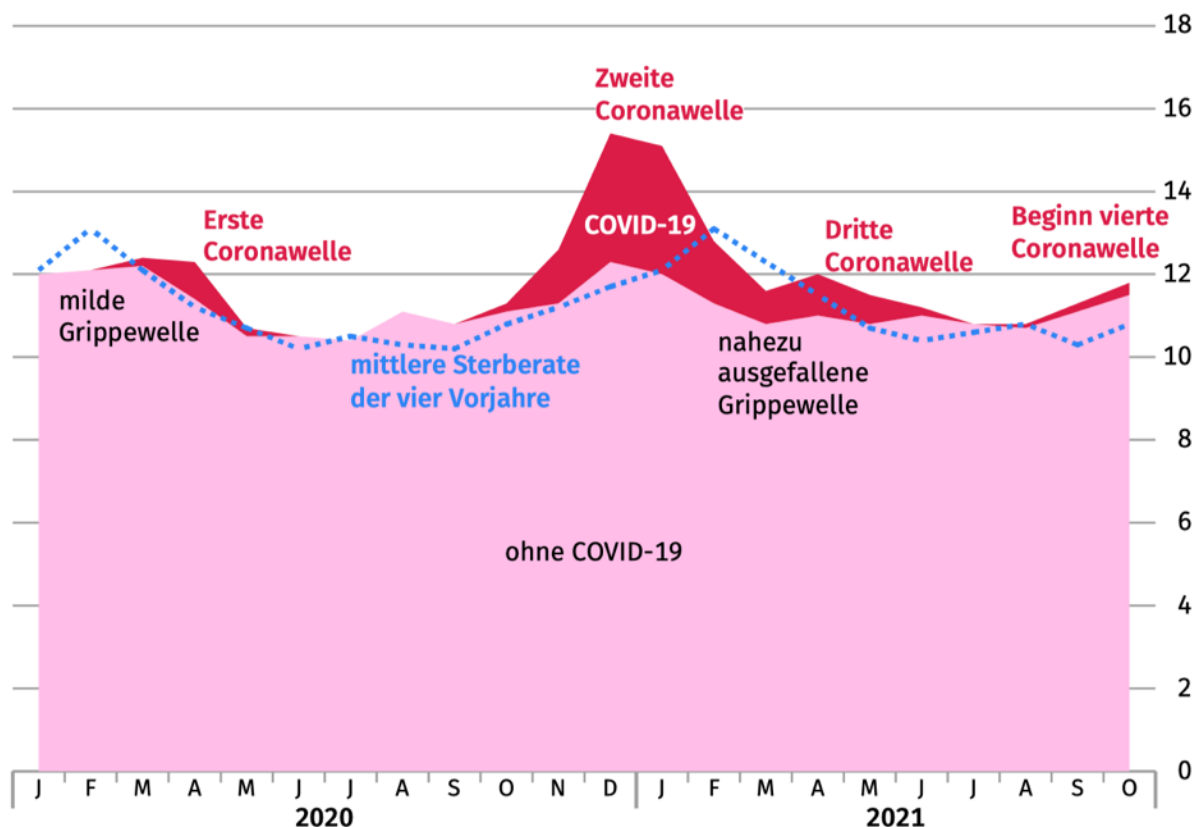


Abbildung 14–3: Sterberate der Gesamtbevölkerung nach Kalendermonat (normiert auf Kalenderjahre) je tausend Einwohner. Quelle: Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 9.12.2021, S. 3 <https://tinyurl.com/mu8knsna>

Den Verlauf der Sterblichkeit in Deutschland in den Jahren 2020 und 2021 im Vergleich zum Durchschnitt der Jahre 2016 bis 2019 stellt Abbildung 14–4 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).

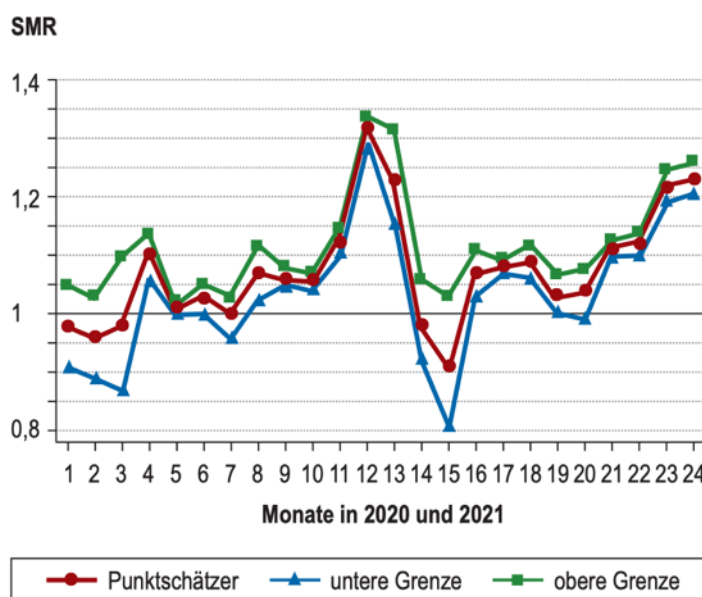


Abbildung 14–4: Mortalität Januar 2020 (1) bis Dezember 2021 (24) im Vergleich zu den Jahren 2016 bis 2019, dargestellt als Mittelwert (Punktschätzer; standardisierte Mortalitätsratios [SMR]) mit oberer und unterer Grenze des Vertrauensintervalls. Quelle: Morfeld et al. 10.5.2022.

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

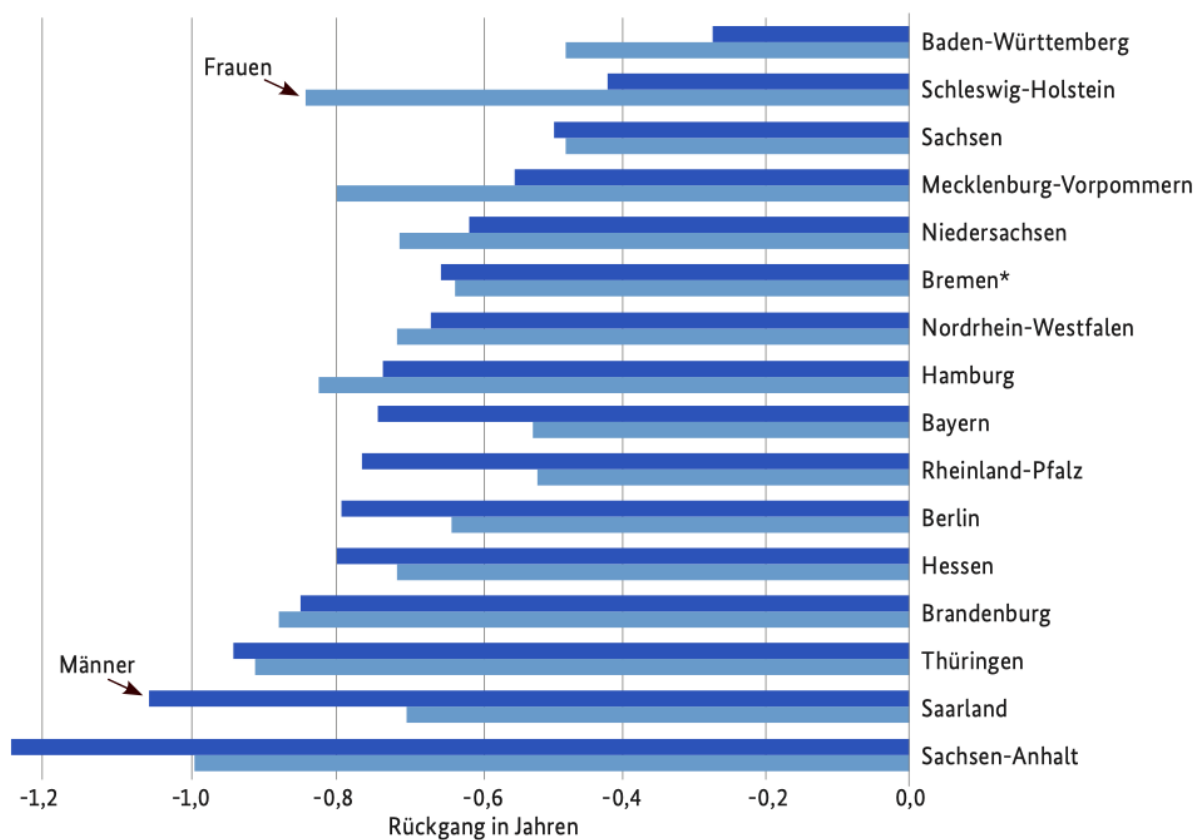
Daten zur COVID-19-Sterblichkeit in den deutschen Bundesländern enthält eine Studie zu den COVID-19-Sterberaten in 191 Ländern und Regionen in den Jahren 2020 und 2021 (Wang et al. 10.3.2022). Tabelle 14–1 zeigt erhebliche Unterschiede in der Sterblichkeit an COVID-19 pro 100.000 Einwohnern mit dem höchsten Wert für Sachsen und dem niedrigsten für Schleswig-Holstein.

Tabelle 14–1: 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- Todesfälle 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

Lebenserwartung

In den Jahren vor der SARS-CoV-2-Pandemie stieg die Lebenserwartung in Deutschland jährlich um 0,1 Jahre. Seit Ausbruch der Pandemie hat sich die Lebenserwartung 2022 im dritten Jahr hintereinander verringert, im Vergleich zu 2019 um mehr als ein halbes Jahr, bei Männern von 78,7 auf 78,1 Jahre, bei Frauen von 83,5 auf 82,8 Jahre. Dabei sind die Unterschiede zwischen den Bundesländern erheblich (Abbildung 14–5). 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 1/2 Jahre niedriger, bei Frauen etwas mehr als ein Jahr.



* Für Bremen wird 2018 als Vergleichsjahr verwendet, da Bremen 2019 eine ungewöhnlich hohe Lebenserwartung verzeichnet hat.

Abbildung 14–5: Veränderung der Lebenserwartung 2022 gegenüber 2019 auf Ebene der Bundesländer. Quelle: BiB / Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 6.9.2023

Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre in der EU

Das **EuroMOMO-Projekt** (European monitoring of excess mortality for public health action, <https://www.euromomo.eu>) beobachtet die Mortalität in 28 europäischen Staaten und Regionen zur Erfassung von Übersterblichkeit im Zusammenhang mit saisonaler Influenza, Pandemien und anderer Gesundheitsgefahren. Die „normale“, aufgrund der Vorjahre zu erwartende Mortalität bildet die Baseline. (Über-)Sterblichkeit im Rahmen der Covid-19-Pandemie war ab Kalenderwoche 10 (Woche

ab 9.3.2020) und ein Rückgang auf Normalniveau in Kalenderwoche 24 (Woche ab 15.6.2020) zu verzeichnen. Den Verlauf bis Woche 38/2023 zeigt Abbildung 14–6. Seit dem Frühjahr 2023 befindet sich die Mortalität durchgehend im Normalbereich.

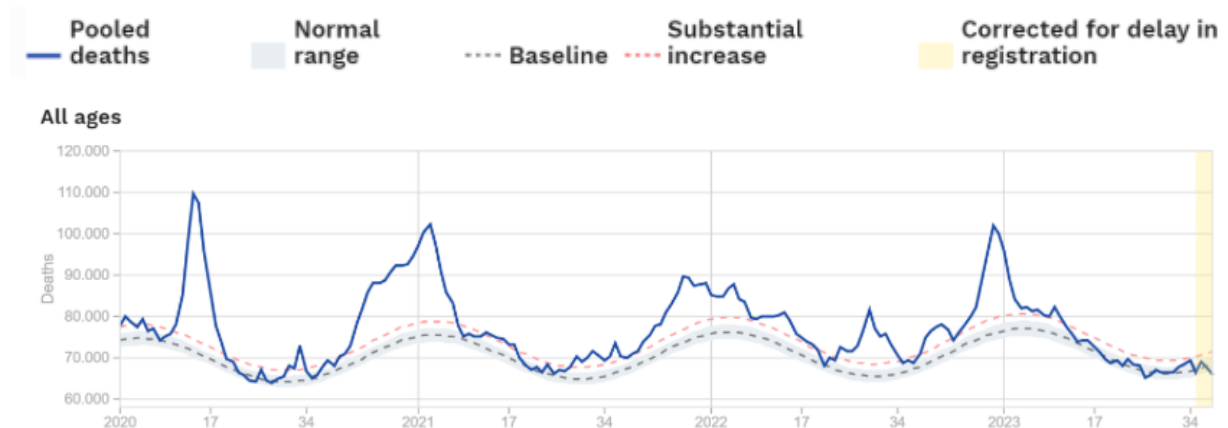


Abbildung 14–6: Todesfälle in 28 europäischen Ländern und Regionen, alle Altersgruppen, Woche 1/2020 bis 38/2023. Quelle: EuroMOMO Bulletin, Woche 38/2023 <https://euromomo.eu>

Die Gewinne und Verluste an Lebenserwartung in den Jahren vor der Pandemie und in den Jahren 2019 bis 2021 zeigt Abbildung 14–7. Im EU-Raum beträgt der Verlust an Lebenserwartung im Zusammenhang mit der Pandemie mehr als ein Jahr.

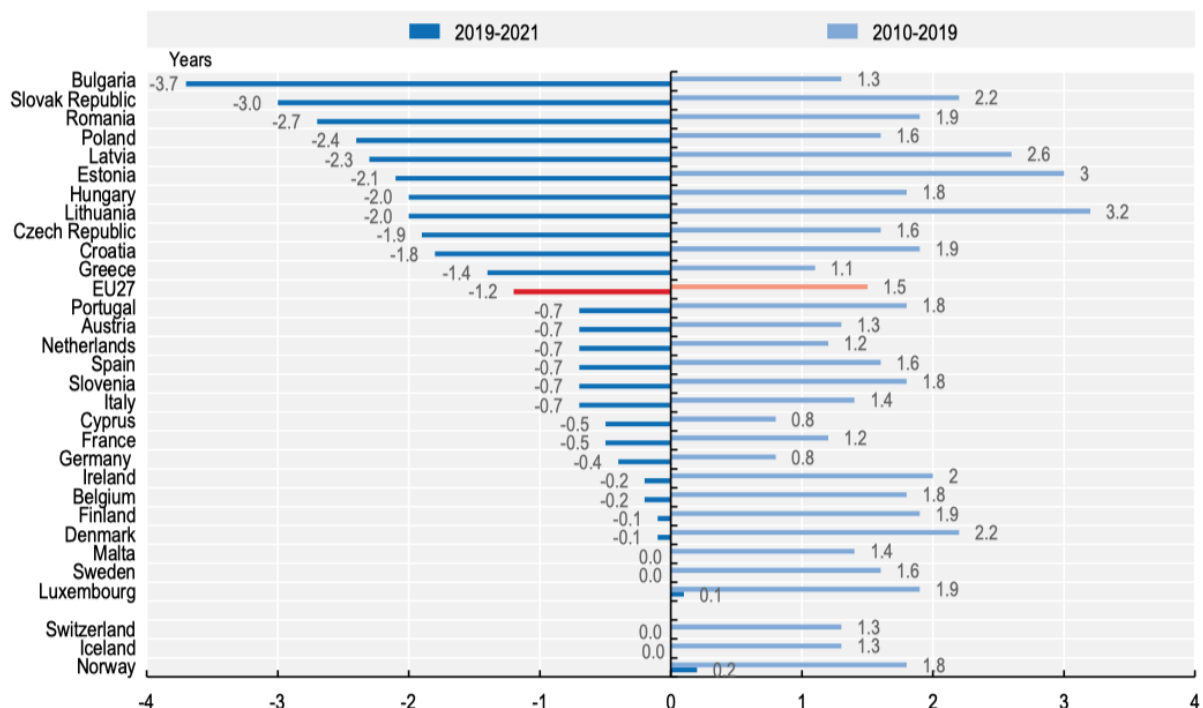


Abbildung 14–7: Gewinne und Verluste an Lebenserwartung in den 27 EU-Staaten. Quelle OECD 2022, S. 89

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 14–8 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).

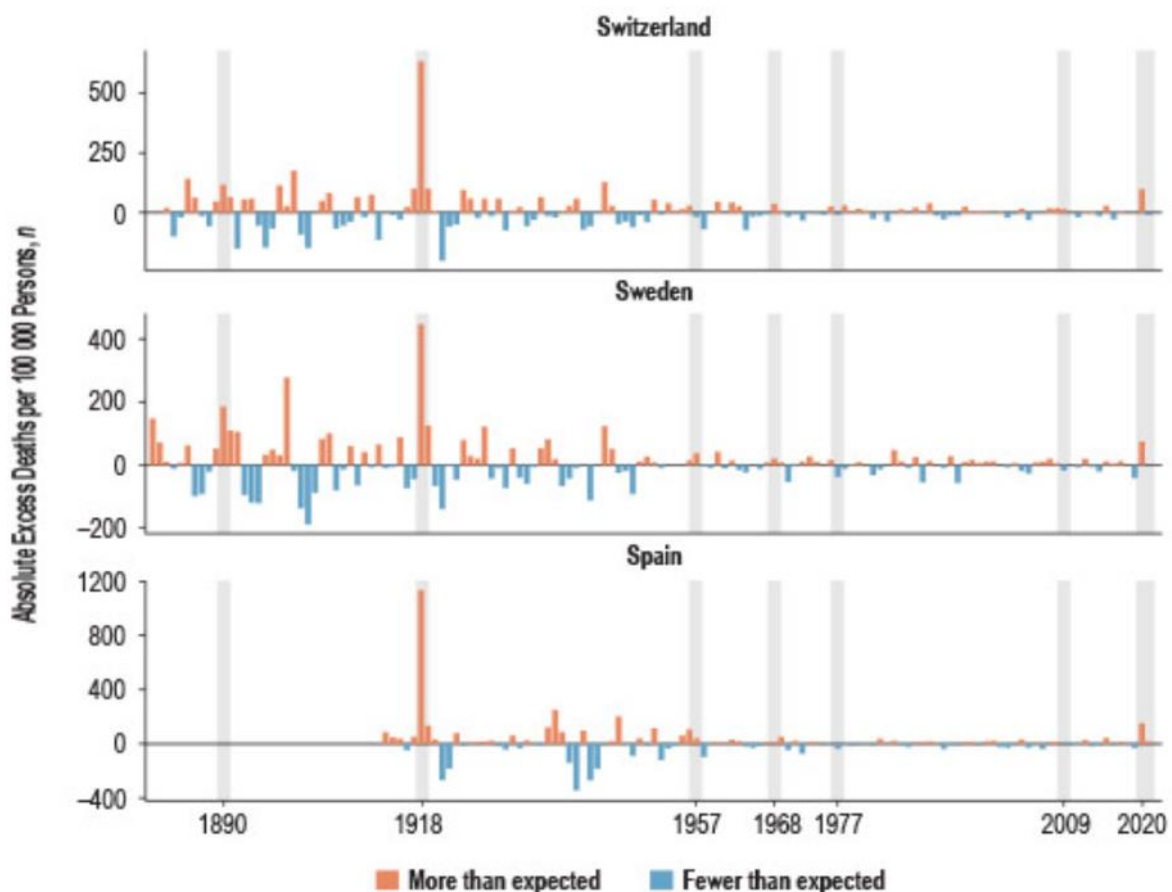


Abbildung 14–8: Jährliche Übersterblichkeit in der Schweiz, in Schweden und in Spanien pro 100.000 Einwohner seit Ende des 19. Jahrhunderts. Die Null-Linie entspricht den erwarteten Todesfällen. Die grauen Schatten markieren Pandemiejahre. Die y-Achsen unterscheiden sich für die 3 Länder. Quelle: Staub et al. 1.2.2022

Übersterblichkeit und Lebenserwartung in Hoheinkommensländern

Die COVID-19-Mortalität und die Übersterblichkeit für die EU-Länder zeigt Abbildung 14–9.

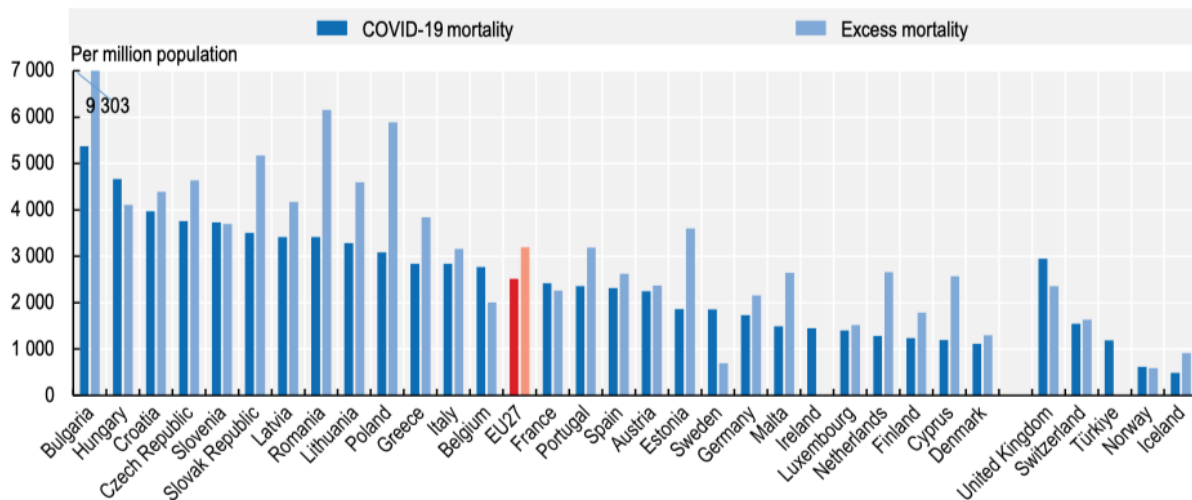


Abbildung 14–9: Die COVID-19-Mortalität und die Übersterblichkeit in der EU von März 2020 bis Juni 2022. Quelle: OECD 2022, S. 93

Die in der Pandemie in den USA aufgetretene Übersterblichkeit zeigt Abbildung 14–10 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.

Weekly number of deaths (from all causes)

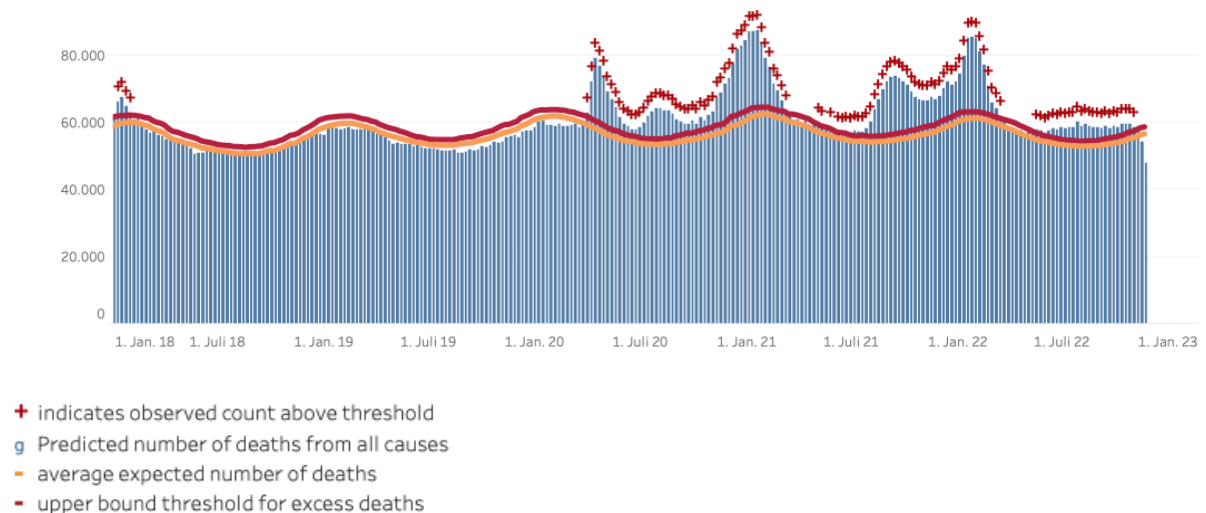


Abbildung 14–10: Anzahl der Todesfälle (alle Ursachen) und Übersterblichkeit in den USA. Die rote bzw. gelbe Linie stellt eine Schwelle dar, oberhalb derer Übersterblichkeit besteht.

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-Hoheinkommensländern 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 zusätzlichen Todesfälle 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 14–11. 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).

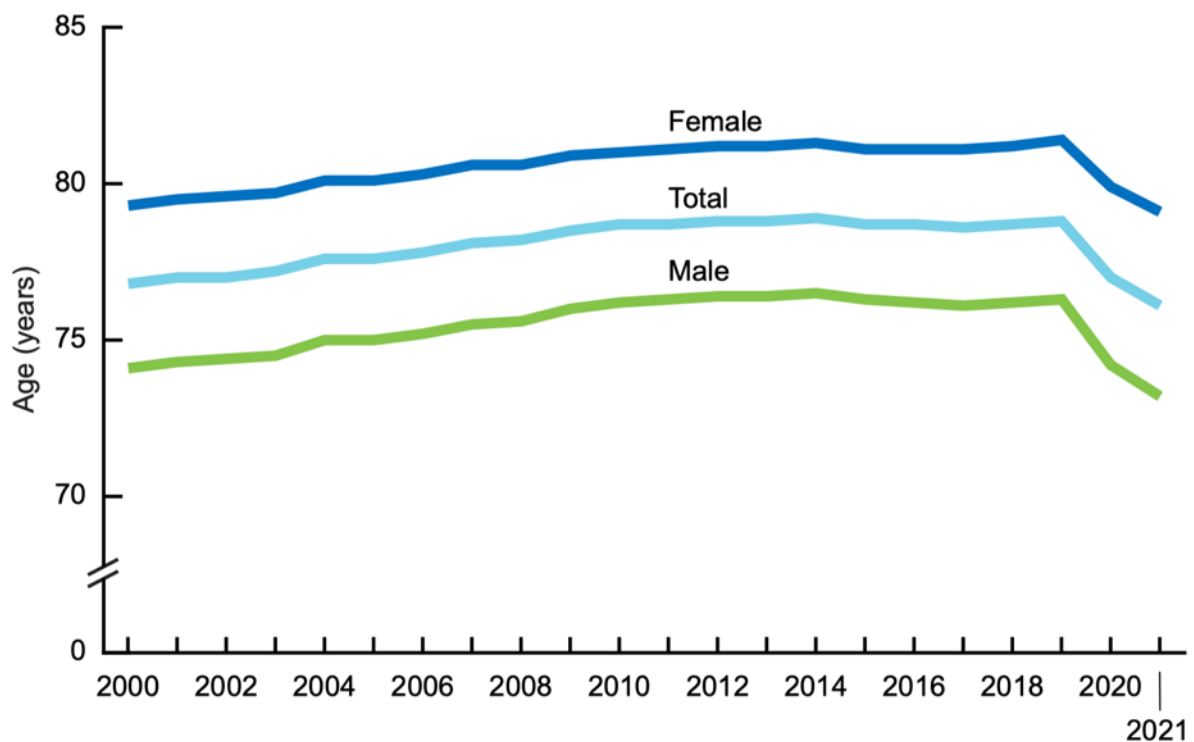


Abbildung 14–11: Lebenserwartung bei Geburt in den USA für die Jahre 2000 bis 2021.

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 14–12).

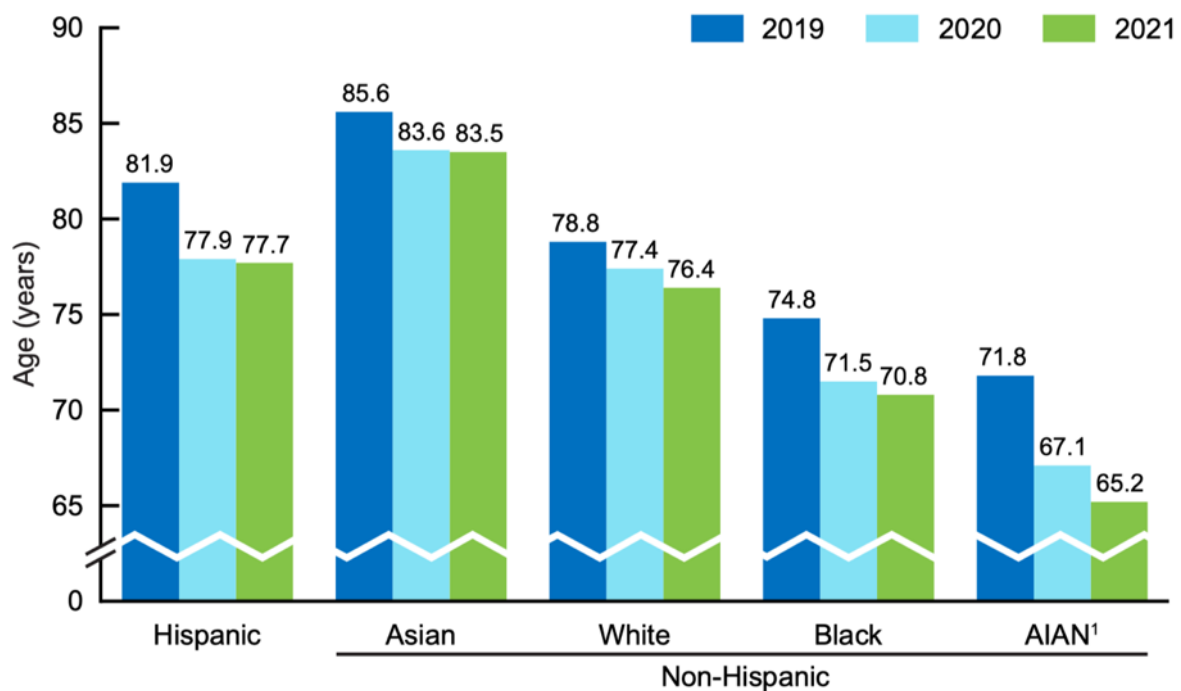


Abbildung 14–12: Lebenserwartung ab Geburt der hispanischen und der nicht-hispanischen Bevölkerungsgruppen (hispanisch; nicht-hispanisch asiatisch, weiß, schwarz, amerikanischer Indianer oder Alaska-Ureinwohner (non-Hispanic American Indian or Alaska Native, AIAN).

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 14–13 zeigt die Übersterblichkeit in absoluten Zahlen und als Rate pro 100.00 Einwohner.

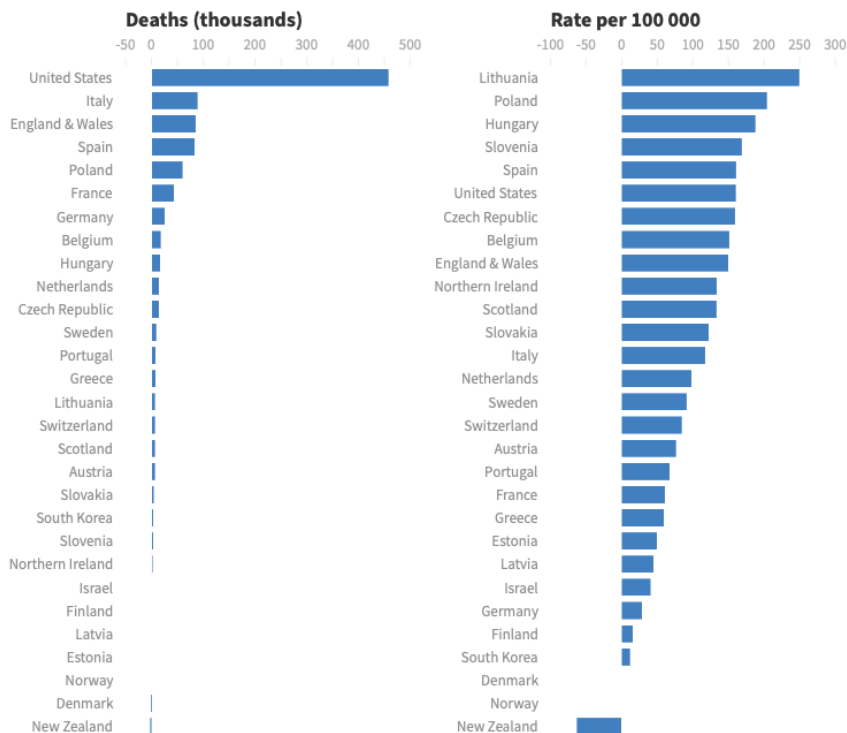


Abbildung 14–13: Übersterblichkeit in absoluten Zahlen (rechts) und als alterstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner. Quelle: Islam et al. 19.5.2021

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 14–14 zeigt Veränderungen der Lebenserwartung für ausgewählte Länder.

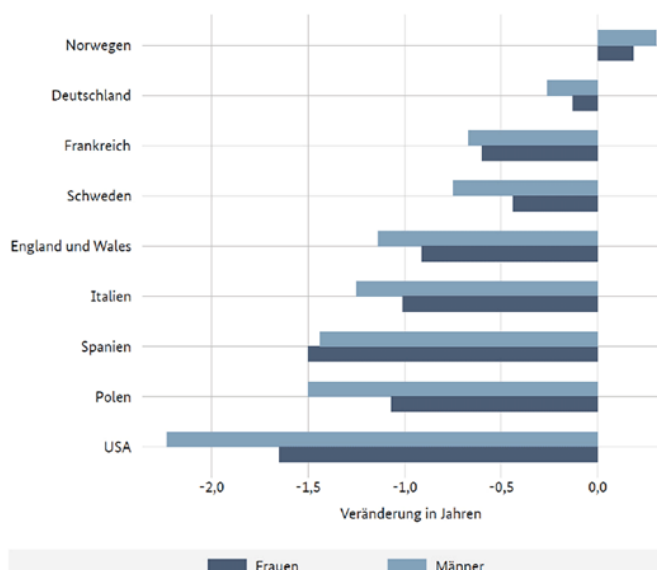


Abbildung 14–14: Veränderung der Lebenserwartung 2020 im Vergleich zu 2019.

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 Grippezeit. 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>).

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. 2023).

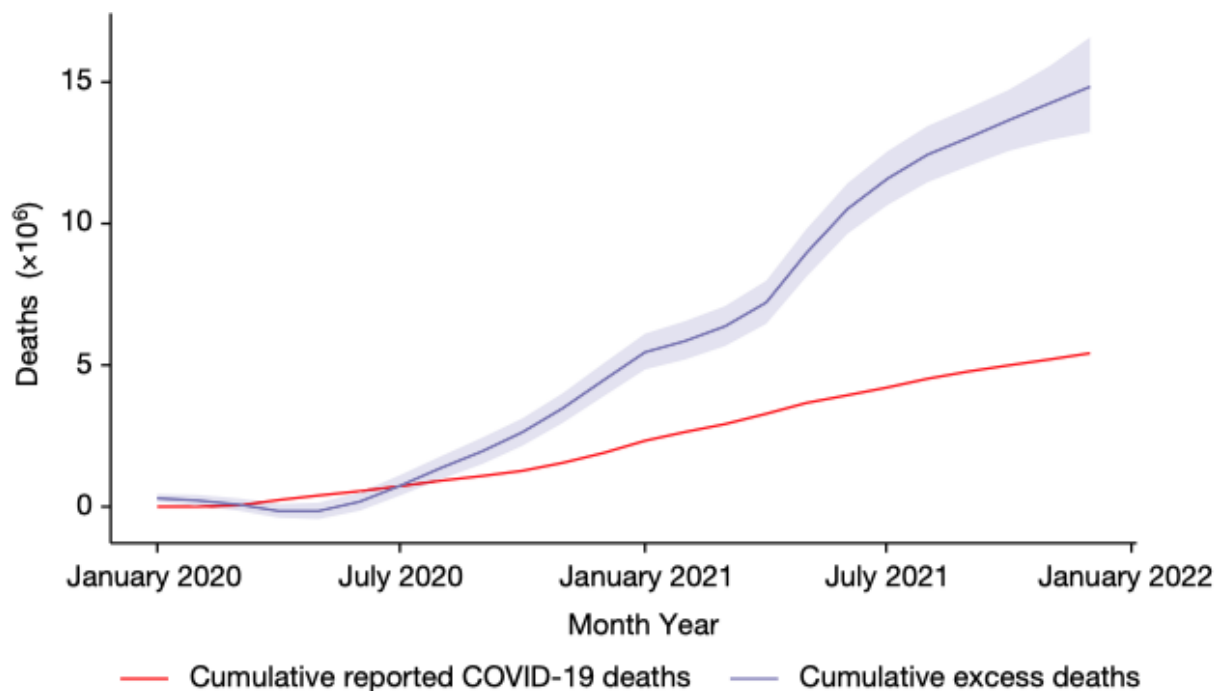


Abbildung 14–15: Globale Exzesssterblichkeit (graue Linie) und COVID-19-Tote (rote Linie) nach WHO-Daten. Quelle: Msemburi et al. 2023

14.5 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 14–16 die Zahl der Ausbrüche und die Zahl der dabei Infizierten in Deutschland im Verlauf der Pandemie.

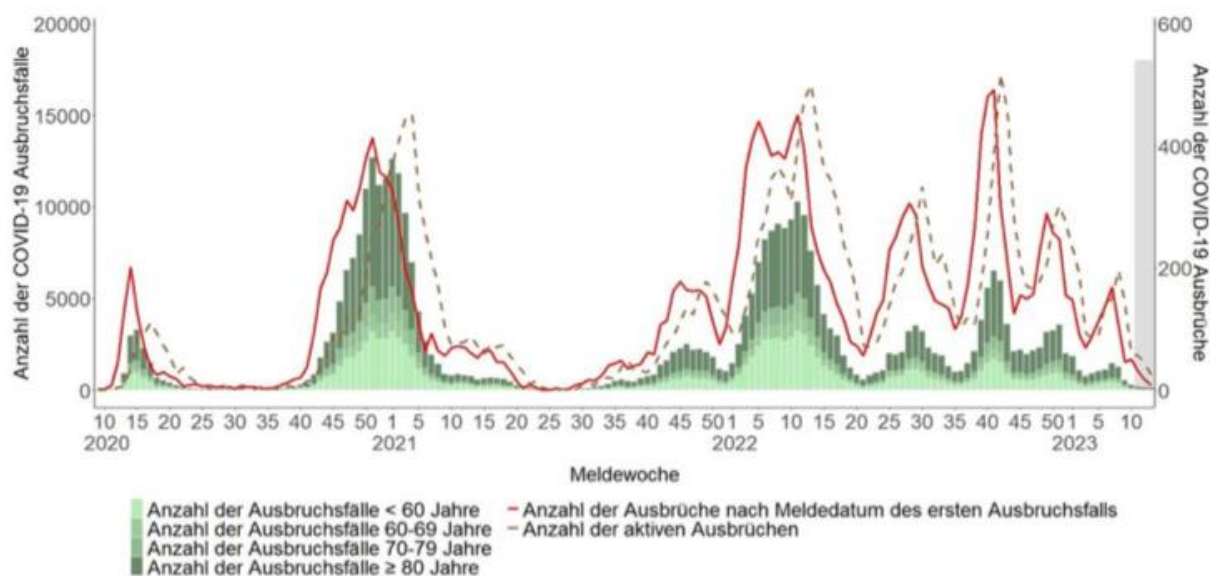


Abbildung 14–16: Gemeldete COVID-19-Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen mit mindestens 2 Fällen nach Meldedatum des ersten Ausbruchsfalls seit MW 10/2020. Die Ausbrüchefälle mit der Angabe <60 Jahre umfassen auch Besucherinnen und Besucher sowie Mitarbeitende der Einrichtungen. Datenstand 3.4.2023. 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 März 2021 von 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) zählte 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 14–17. 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.

(

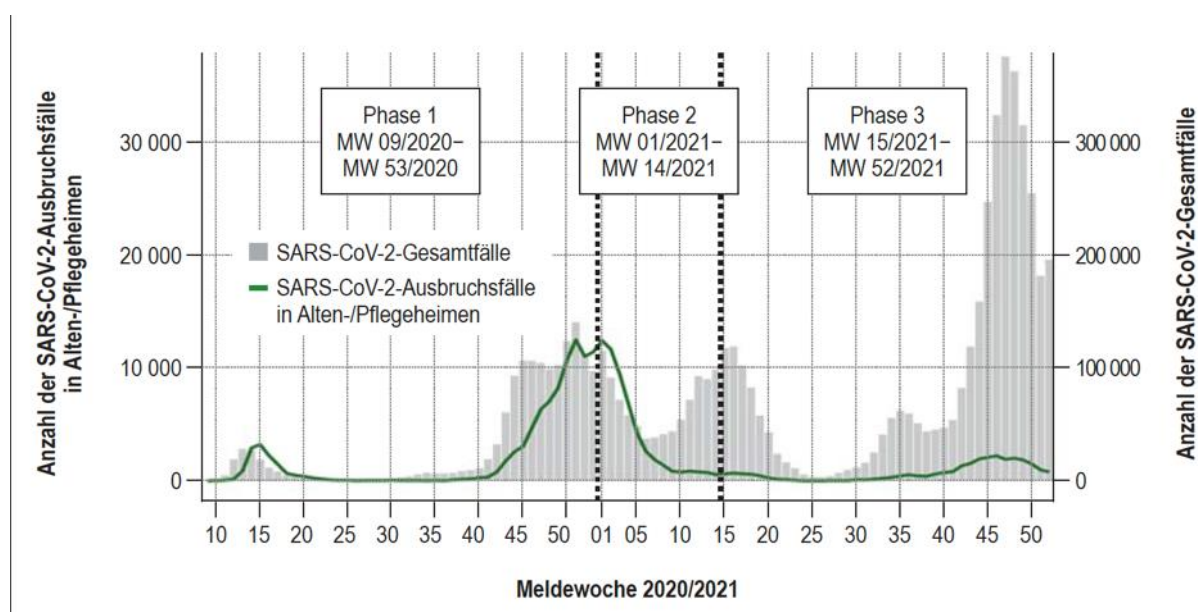


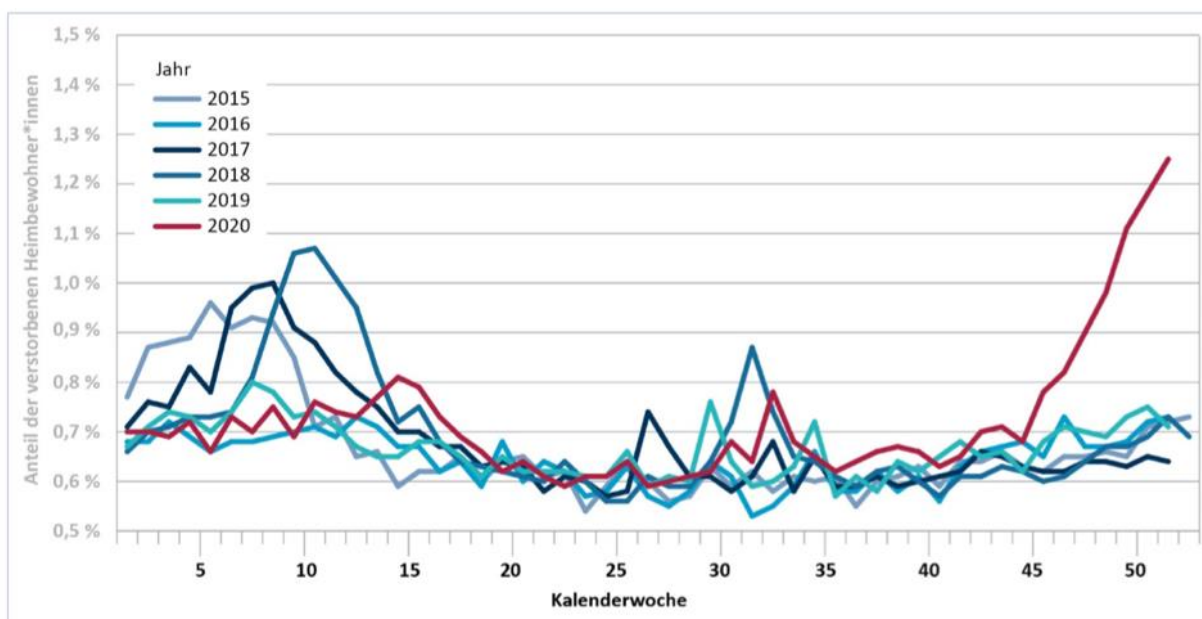
Abbildung 14–17: Ausbruchsfälle in Alten- und Pflegeheimen und der SARS-CoV-2-Fallzahlen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland zwischen MW 09/2020 bis 52/2021. Quelle: Said et al. 3.5.22



Abbildung 14–18: ... 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 14–19 zeigt den Anteil der verstorbenen Heimbewohner*innen im Vergleich der Jahre 2015 bis 2020



Quelle: AOK-Routinedaten 2015–2020

© WIdO 2021

Abbildung 14–19: 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.

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



Auf den Punkt gebracht

Die Mortalitätsrate war für COVID-19 im ersten Jahr der Pandemie mehrfach höher im Vergleich zur Influenza. Im Verlauf hat die Sterblichkeit bei COVID-19 abgenommen, ist aber unter Omikron immer noch etwa 50 % höher als die Influenzasterblichkeit. Grund für den Rückgang der COVID-19-Mortalität dürften die verbesserte Bevölkerungsimmunität durch Infektion und Impfen sein, die geringere Pathogenität der Omikronvariante sowie die verbesserten Therapiemöglichkeiten bei schweren Verläufen.

In einer Studie aus der Omikron-Phase war die 30-Tage-Sterblichkeit von Krankenhauspatienten mit COVID-19 um 54 % höher als die von Patienten mit Influenza, die Wahrscheinlichkeit für die Aufnahme auf eine Intensivstation unterschied sich nicht. Die Ergebnisse gründen auf den Daten von 3066 Patienten in der Schweiz mit Infektion durch die Omikronvariante B.1.1.529 und 2146 Patienten mit Influenza A oder B (Portmann et al. 15.2.2023).

In einer Studie aus der Frühphase der Pandemie erwies sich COVID-19 als deutlich gefährlicher im Vergleich zur Influenza. 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 aus der Frühphase der Pandemie mit den Daten der mehr als 9 Mio. Personen, die über das US Department of Veterans Affairs gesundheitlich versorgt werden, ergab ähnliche 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). Am deutlichsten waren die Unterschiede bei älteren Personen mit Demenz oder Nierenkrankheit und bei Schwarzen mit Übergewicht, Diabetes oder Nierenkrankheit.

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, dass Influenza unterdiagnostiziert ist und häufig den Tod an anderen Ursachen, wie z. B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, beschleunigt (ONS 23.5.2022).

Im Winter 2022/23 war die Sterblichkeit bei Patienten, die wegen COVID-19 stationär aufgenommen wurden, höher als bei Patienten, die wegen Influenza stationär aufgenommen wurden. Für Patienten mit COVID-19 betrug die Sterblichkeit im Winter 2022/23 6 %, verglichen mit 17 % bis 21 % im Jahr 2020. Bei den Influenza-Patienten betrug die Sterblichkeit im Winter 2022/23 3,7 %, im Jahr 2020 3,8 %. Ausgewertet wurden die Daten von 8996 Patienten mit COVID-19 und 2403 Patienten mit Influenza des US Department of Veterans Affairs (Xie et al. 2023).

15 Strategien zum Management einer Pandemie

15.1 Abschwächung und Unterdrückung

Zwei grundlegende Strategien für Maßnahmen gegen eine Covid-19-Pandemie sind zu unterscheiden (Imperial College COVID-19 Response Team 2020):

- **Abschwächung** (engl. „mitigation“) der Ausbreitung mit Fokus auf Verlangsamung der Ausbreitung, um das Gesundheitsversorgungssystem vor Überforderung zu schützen („flattening the curve“) (Abbildung 15–1)
- **Unterdrückung** (engl. „suppression“) mit dem Ziel, die Ausbreitung zu stoppen und die Situation dauerhaft zu beherrschen.

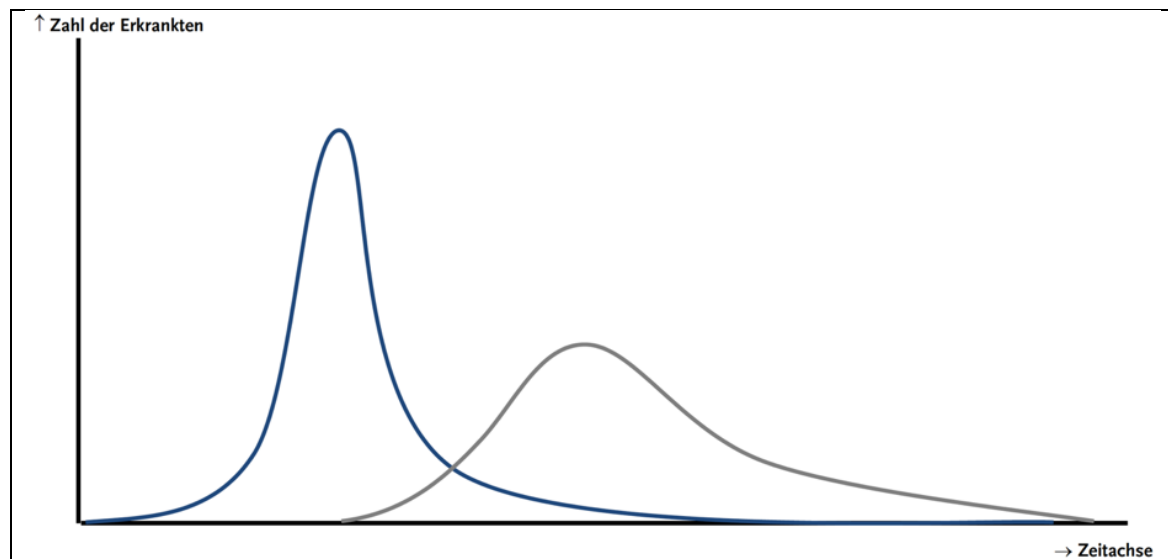


Abbildung 15–1: Strategie der Eindämmung/Verlangsamung – Zeit gewinnen und den Verlauf der Epidemiewelle verlangsamen. (RKI 2020b S. 3)

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:

- Verlangsamung der Ausbreitung
- Minderung der Morbidität und Mortalität
- Schutz medizinischer Versorgungsstrukturen vor Überlastung.

Diese Ziele müssen mit Strategien auf der Bevölkerungsebene verfolgt werden, wie z. B. in den vor 2020 für Deutschland entwickelten (aber nicht umgesetzten) Pandemieplänen dargelegt (S. 356).

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.

Strategie der Herdenimmunität

Die Strategie der Herdenimmunität (S. 333) 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 schätzte eine Studie aufgrund der im Rahmen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ erhobenen Daten auf 36,5 Mio., darunter eine Hochrisikogruppe von 21,6 Mio. Personen (Rommel et al. 24.2.2021). Der Großteil der Gefährdeten nahm 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 lebte ein nur 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 markliberale 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 wurde die Deklaration vor allem von prominenten Mitgliedern der Querdenkerbewegung unterstützt.

15.2 Pandemiepläne für Deutschland

Pandemien begleiten die Menschheit. Die letzte Pest-Pandemie von 1894 bis 1911 mit Ursprung in China forderte etwa 12 Mio. Tote. Influenza-Pandemien werden seit dem 16. Jahrhundert in Intervallen von 10 bis 50 Jahren und mit unterschiedlichen Schweregraden und Auswirkungen

beschrieben; im 20. Jahrhundert traten drei Influenza-Pandemien mit unterschiedlichen Charakteristika auf (Tabelle 15–1, WHO 2017))

Tabelle 15–1: Merkmale der letzten 4 Influenza-Pandemien. Quelle: WHO 2017, S. 26

Jahr und Name	Ursprungs - region	Influenza A subtyp / Übergang zum Menschen	Repro- duktions- zahl geschätzt	Fall- sterblichkeit geschätzt	Geschätzte Über- sterblichkeit	Am stärksten betroffene Altersgruppen
1918 Spanische Grippe“	Unklar	H1N1 unbekannt	1,2-3,0	2–3%	20–50 Million	Junge Erwachsene
1957-1958 Asiatische Grippe“	Südchina	H2N2 Vogel	1,5	<0.2%	1–4 Million	Alle Altersgruppen
1968-1969 „Honkong Grippe“	Südchina	H3N2 Vogel	1,3-1,6	<0.2%	1–4 Million	Alle Altersgruppen
2009-2010 Influenza A(H1N1) 2009	Nordamerika	H1N1 Schwein	1,1-1,8	0.02%	100 000 – 400 000	Kinder und junge Erwachsene

Neuartige Erreger lösten im 21. Jahrhundert Krankheitsausbrüche unterhalb des Pandemielevels aus, wie z. B. das SARS-Coronavirus (2003 bis 2003) und das MERS-Coronavirus (seit 2012).

Den Umgang mit einer Pandemie vorausschauend zu planen, war also naheliegend. Den ersten Pandemieplan für Deutschland erarbeitete eine Vogelgrippe-Expertengruppe am RKI (Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut 2005). Die gültige Fassung vor Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie stammt aus dem Jahr 2017 (RKI 2017), ergänzt im Oktober 2019 durch ein Rahmenkonzept („Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen“, RKI 2019) und ergänzt am 4.3.2020 und 19.3.2020 als Reaktion auf die SARS-CoV2-Epidemie (RKI 2020a, b).

Der Nationale Pandemieplan von 2017 sollte 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. 247) 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.

Einen Einblick in das Pandemiemanagement der Gesundheitsämter geben die Ergebnisse einer Befragung, an der sich etwa ein Viertel der lokalen Gesundheitsbehörden beteiligte. Zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie verfügte etwas weniger als die Hälfte über einen Krisenplan; etwa ein Fünftel erarbeite einen Krisenplan zu Beginn der Pandemie, zumeist auf Grundlage des Nationalen Influenza-Pandemieplans. Krisenstäbe wurden in fast allen Behörden gebildet. Die Kommunikation innerhalb der Behörden, insbesondere die Erreichbarkeit, war schwierig. Auch die Kommunikation mit der Landes- und Bundesebene wird als problematisch bezeichnet, denn selbst relevante Änderungen der gesetzlichen Grundlagen wurden den Gesundheitsämtern nicht oder nicht rechtzeitig mitgeteilt, was wiederum zu Schwierigkeiten in der Kommunikation mit der Bevölkerung führte. Die Befragten geben an, dass nicht ausreichend Personal zur Verfügung stand und der Normalbetrieb eingeschränkt war, insbesondere der Kinder- und Jugendärztliche Dienst (Mock et al. 2023).

Die SARS-CoV-2-Pandemie traf auf eine seit Jahrzehnten andauernde fahrlässige Vernachlässigung der personellen und materiellen Ausstattung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes. So wird beispielsweise an dem „Deutschen elektronischen Meldesystem für den Infektionsschutz“ (DEMIS) seit 2012 gearbeitet, aber noch 2023 scheint das Ziel einer durchgehend elektronischen Kommunikation von Gesundheitsämtern, Landesbehörden, RKI, Ärzten, Laboren und Gemeinschaftseinrichtungen noch nicht erreicht (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. GW. 2020;20(4):15-22. <https://tinyurl.com/kmcc2s22>



Bemerkenswert

Eine Pandemie – wie die 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.

15.3 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 wurde 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. 179), aber von der EMA nicht zugelassene 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. 325) 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>)

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 Verdienstaufälle 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>)

15.4 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 15–2: 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/yjrmv2ss>

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. auf 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.

15.5 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 Deltavariante 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. 214), 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 15–2).

Tabelle 15–2: 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, Boß-Bavnbek und Krickeberg 24.11.2020):

- starke Regierung und öffentliche Verwaltung (Exekutive)
- gut entwickeltes Public-Health-System mit entsprechender Infrastruktur
- Erfahrungen mit
 - o SARS-Pandemie 2002 bis 2003
 - o Vogelgrippe (Influenzavirus A/H5N1) 2004 bis 2010
 - o Schweinegrippe-Pandemie (Influenzavirus A/H1N1) 2009 bis 2010
 - o 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 Quarantänenvorschriften 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/2zimnxyh>). 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 Regierung 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. Neuinfektionen und 36.000 Toten pro Tag (aerzteblatt.de 25.1.2023 <https://tinyurl.com/yckkvkw3>).

16 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.

Abdool Karim SS, Devnarain N. Time to Stop Using Ineffective Covid-19 Drugs. *N Engl J Med*. 2022;387(7):654-5.

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 ts372mmunizsouth af372mmunilnt *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.

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.

Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Current Issues in Molecular Biology*. 2022;44(3):1115-26.

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. Update 2, May 30, 2022 <https://tinyurl.com/5n8h3e2t>

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. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;8:Cd014962.

Antao E-M, Jung-Sedzik T, Buda S, Haas W, Diercke M, Schumacher J, et al. COVID-19-Pandemie: Surveillance und Studien des Robert Koch-Instituts zur Lage- und Maßnahmenbewertung. *Epid Bul*. 2022(29):9

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* 2022;387(9):790–8. Epub August 24, 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.COVS.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 Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 2.3.2023 <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 3.0, September 2023 <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 www.baek.de/sn-pcs-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, Teixeira-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 February 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 - Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med* 2022;387(11):1011–20, Epub August 31, 2022.

Bastardi A, Uhlmann EL, Ross L. Wishful Thinking: Belief, Desire, and the Motivated Evaluation of Scientific Evidence. *Psychological Science*. 2011;22(6):731-2

StMGP / Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Wenn Einsamkeit krank macht - Bericht zu den gesundheitlichen Folgen von Einsamkeit in Bayern. München 2023.

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.

Bender FL, Rief W, Wilhelm M. Really just a little prick? A meta-analysis on adverse events in placebo control groups of seasonal influenza vaccination RCTs. *Vaccine*. 2023;41(2):294-303.

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, Scholtz-Buchholzer F, Nielsen S, Netea MG, Aaby P. Randomised Clinical Trials of COVID-19 Vaccines: Do Adenovirus-Vector Vaccines Have Beneficial Non-Specific Effects? *iScience* 2023;26(5):106733

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, Felgendreiff 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>

Betsch C, COSMO-Konsortium. Verschwörungsdenken. 2021 <https://tinyurl.com/3sr75ne3>

Beyer S, Böttcher S, Greiner T, Kremer-Flach K, Helmrich M, Daschowski Y, et al. „Systematische Überwachung von SARS-CoV-2 im Abwasser“ – Start eines nationalen Pilotprojekts. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022(13):19-24.

BiB / Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Lebenserwartung 2022 in allen Bundesländern unter Vorpandemieniveau. Pressemitteilung 6.9.2023

Birkel C, Church D, Erdmann A, Hager A, Leitgöb-Guzy N. Sicherheit und Kriminalität in Deutschland – SKiD 2020. Bundesweite Kernbefunde des Viktimisierungssurvey des Bundeskriminalamts und der Polizeien der Länder. Bundeskriminalamt (BKA), Wiesbaden 2023.

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.

BKA / Bundeskriminalamt. Polizeiliche Kriminalstatistik (PKS) für das Jahr 2022. Herausgeber Bundesministerium des Innern und für Heimat. Berlin, 2023

Bloom JD, Chan YA, Baric RS, Bjorkman PJ, Cobey S, Deverman BE, et al. Investigate the origins of COVID-19. *Science*. 2021;372(6543):694.

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

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, 2023

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.

Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Le Vu S, et al. Risk for Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism Following COVID-19 Vaccines in Adults Younger Than 75 Years in France. *Ann Intern Med*. 2022;175(9):1250-7.

Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. *Nature Medicine*. 2023;29(9):2347–57.

Braga J, Lepira 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

Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(7):599–610

Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, Puskarich MA, Cohen K, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 23(10):1119–29.

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.

Brewster RCL, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschild 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.

Bruder M, Haffke P, Neave N, Nouripanah N, Imhoff R. Measuring individual differences in generic beliefs in conspiracy theories across cultures: conspiracy mentality questionnaire. *Front Psychol*. 2013;4:225

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 Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022;71(21):713–7. Epub 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.* 2023;176(6):827-35.

Calvert C, Brockway M, Zoega H, Miller JE, Been JV, Amegah AK, et al. Changes in preterm birth and stillbirth during COVID-19 lockdowns in 26 countries. *Nat Hum Behav.* 2023;4:529-44

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.

Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine.* 2022;28(5):911-23.

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.

Ciapponi A, Berrueta M, E PKP, Bardach A, Mazzoni A, Anderson SA, et al. Safety of COVID-19 vaccines during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41(25):3688-700

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

Cochrane Deutschland, Institut für Evidenz in der Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi). Manual Bewertung von systematischen Reviews zu therapeutischen Interventionen“. Version 2.1, 2023. <https://tinyurl.com/rycfs5fj>

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* 2022;387(21):1935–46. Epub 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 23, Stand 22.10.2022 <https://tinyurl.com/bddx55hp>

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.

DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, et al. Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization - United States, March 2020–September 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(47):1640–5.

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. Biosicherheit – Freiheit und Verantwortung in der Wissenschaft. Stellungnahme. 2014.

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. Epid Bull. 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.

Diamandis EP, Bouras N. Hubris and Sciences. F1000Res. 2018;7:133.

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 Syst Rev* 2022 Jul 22;7(7):CD013705.

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*. 2022;14(664):eabo5070, published online 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.

Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*. 2017;390(10092):415-23.

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

Dobson AP, Pimm SL, Hannah L, Kaufman L, Ahumada JA, Ando AW, et al. Ecology and economics for pandemic prevention. *Science*. 2020;369(6502):379–81.

Döring N, Bortz J. *Forschungsmethoden und Evaluation: in den Sozial- und Humanwissenschaften*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.

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.

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

Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Covid-19 vaccines and treatments: we must have raw data, now. *BMJ*. 2022;376:o102.

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

Drössler S, Horvath K, Freiberg A, Kämpf D, Spura A, Buhs B, Seidler A. Auswirkungen des Tragens von Gesichtsmasken zur Prävention von Infektionskrankheiten auf das Befinden und Verhalten von Kindern und Jugendlichen: Eine Interviewstudie. *Gesundheitswesen*. 2023;85(08/09):688-96

Drogan D, Gerloff C, Scholz KH, Günster C. Die stationäre Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Herzinfarkt und Schlaganfall während der Covid-19-Pandemie. In: Klauber J, Wasem J, Beivers A, Mostert

C. Krankenhaus-Report 2022: Patientenversorgung während der Pandemie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022. S. 75–108.

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*. 2023;176(1):77–84.

D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2023;6(6):e2321281-e.

Dubben H-H, Beck-Bornholdt H-P. Der Hund, der Eier legt. Erkennen von Fehlinformation durch Querdenken: Rowohlt Taschenbuch Verlag; 2006.

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.

Dyer O. Covid-19: Drug companies charged South Africa high prices for vaccines, contracts reveal. *BMJ* 2023;382:2112.

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. *N Engl J Med*. 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/2ym8ymbh>

Eisenmann C, Koch S, Meyer C. Rhetoriken skeptischer Vergemeinschaftung: Die öffentlichen Auftritte und Reden bei den CoronaProtesten in Konstanz. In: Reichardt S (Hrsg.). *Die Misstrauensgemeinschaft der 'Querdenker'*. Frankfurt / New York: Campus 2021, 185-223

Elgazzar A, Hany B, Abo Youssef S, Hany B, Hafez M, Moussa H. Retracted. Preprint. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. 2020.

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.

Faust JS. The therapeutic validation of long COVID. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(10):1096–7

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.

Fell DB, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, Håberg SE, Gravel CA, Oakley L, et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2022;378:e071416. August 17, 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 - ISON 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>

Ferrara A, Hedderson MM, Zhu Y, Avalos LA, Kuzniewicz MW, Myers LC, et al. Perinatal Complications in Individuals in California With or Without SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):503-12.

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* 2022;11(4):1637–57. Epub 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 - United 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

Gärditz KF. Die politische Grammatik der Wissenschaftsfreiheit. *Aus Politik und Zeitgeschichte (APuZ).* Heft 46, 2021 <https://tinyurl.com/m3rkuv7s>

Galler A, Röhl 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, Müller A, Koopmann A, Leménager 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

Gill CJ, Mwananyanda L, MacLeod WB, Kwenda G, Pieciak RC, Etter L, et al. What is the prevalence of COVID-19 detection by PCR among deceased individuals in Lusaka, Zambia? A postmortem surveillance study. *BMJ Open.* 2022;12(12):e066763.

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 385ospitalizatio 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

GMK / Gesundheitsministerkonferenz der Länder. Zukunft gestalten – die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Kontext der Corona-Pandemie. Beschluss 16.6.2021 <https://tinyurl.com/mr9m5wxc>

Godlee F. Covid-19: The lost lessons of Tamiflu. *BMJ*. 2020;371:m4701

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.

Gostin LO, Gronvall GK. The Origins of Covid-19 — Why It Matters (and Why It Doesn't). *New England Journal of Medicine*. 2023;388(25):2305–8.

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. *Cochrane Database Syst Rev* 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, Bobby 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

Hansen J, Hanewinkel R. (2022). Wohlergehen und Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ausgewählte Ergebnisse des Präventionsradar 2021/2022. IFT-Nord, Kiel, 2022

Hansen J, Neumann C, Hanewinkel R. Wohlbefinden und Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ausgewählte Ergebnisse des Präventionsradars 2022/2023. FT-Nord, Kiel, 2023

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 ? Epid Bull. 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

Healy CM. COVID-19 in Pregnant Women and Their Newborn Infants. JAMA pediatrics. 2021;175(8):781-3.

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.

- 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.
- Helsing 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-Pandemie: 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*. 2023;306(3):e221250. Epub September 20, 2022
- Hepfer K. Verschwörungstheorien. 3., aktualisierte und ergänzte Ausgabe. Bielefeld: transcript; 2021.
- 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* 2023;120(9):142–3. Epub December 6, 2022
- Hörig M, Klaes SM, Krasovski-Nikiforovs S, van Loon W, Murajda L, Rodriguez RCO, et al. A COVID-19 isolation facility for people experiencing homelessness in Berlin, Germany: a retrospective patient record study. *Frontiers in public health*. 2023;11:1147558.
- 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.
- Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021;184(19):4848-56
- Holt-Lunstad J, Timothy BS, Mark B, Tyler H, David S. Loneliness and Social Isolation as Risk Factors for Mortality: A Meta-Analytic Review. *Perspectives on Psychological Science*. 2015;10(2):227-37.
- Hertwig R, Liebig S, Lindenberg 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 immunization with 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? *Epid Bull*. 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

Hui L, Marzan MB, Rolnik DL, Potenza S, Pritchard N, Said JM, et al. Reductions in stillbirths and preterm birth in COVID-19-vaccinated women: a multicenter cohort study of vaccination uptake and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(5):585.e1-.e16.

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

Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(4):393-5.

Izcovich A, Peiris S, Ragusa M, Tortosa F, Rada G, Aldighieri S, Reveiz L. Bias as a source of inconsistency in ivermectin trials for COVID-19: A systematic review. Ivermectin's suggested benefits are mainly based on potentially biased results. *J Clin Epidemiol*. 2022;144:43-55.

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. *N Engl J Med*. 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 online 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. *Cochrane Database Syst Rev* 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 B, Grace D, Kock R, Alonso S, Rushton J, Said M, et al. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110.

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.
- 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, Heining U, et al. Mitteilung der Ständigen Impfkommision 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

Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Am J Ther*. 2021;28(3):e299-e318. April 22, 2021

Kowall B, Kostev K, Landgraf R, Hauner H, Bierwirth R, Kuss O, et al. Diabetes incidence before and after COVID-19 vaccination - Results from the German Disease Analyzer database. *Vaccine X*. 2023;14:100336. June 24, 2023

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 Syst Rev* 2022;1:CD015029.

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.

Krumholz HM. Post-Hospital Syndrome — An Acquired, Transient Condition of Generalized Risk. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):100-2.

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, Drevet 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. *Frontiers in immunology* 2022;13:940562.

Kuger S, Haas W, Kalicki B, Loss J, Buchholz U, Fackler S, et al. Kindertagesbetreuung und Infektionsgeschehen während der COVID-19-Pandemie. Abschlussbericht der Corona-KiTa-Studie. Bielefeld: wbv Publikation; 2022 <https://tinyurl.com/4dsk8wmp>

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>

Lamberty P. Die Ursachen des Glaubens an Verschwörungserzählungen und Empfehlungen für eine gelungene Risikokommunikation im Gesundheitswesen. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2022;65(5):537-44. April 6, 2022

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

Ledesma JR, Isaac CR, Dowell SF, Blazes DL, Essix GV, Budeski K, et al. Evaluation of the Global Health Security Index as a predictor of COVID-19 excess mortality standardised for under-reporting and age structure. BMJ Glob Health. 2023;8(7).

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.

Lehmann HC, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Rieck T, Streit R. Rare cases of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination, Germany, December 2020 to August 2021. Euro surveillance: European Communicable Disease Bulletin,. 2023;28(24).

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.

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.

Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005;310(5748):676-9.

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 PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, et al. Laboratory-Acquired Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(17):1740-5.

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):4084.

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 first 15.12.2020.

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, Röhm 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.

Loss J, Blume M, Neuperdt L, Flerlage N, Weihrauch T, Manz K, et al. Wie steht es um die Gesundheit von Mädchen und Jungen in der COVID-19-Pandemie? Ausgewählte Ergebnisse der KIDA-Studie. *Journal of Health Monitoring*. 2023(2):40–58.

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 R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.

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

Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 Omicron variant of concern subvariants BA.1 and BA.2 in Denmark. *Nature Communications*. 2022;13(1):5760.

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, Dahlqvist 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. 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.

Mangiapane S, Kretschmann J, Czihal T, von Stillfried D. Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsanspruchnahme während der COVID-Krise. Tabellarischer Trendreport bis zum 1. Halbjahr 2022. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) 8.12.2022. <https://tinyurl.com/ywsnaver>

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.

Manu P. Expression of Concern for Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Am J Ther.* 2021;28(3): e299–e318. *American Journal of Therapeutics.* 2022;29(2) e231.

Manz M, Liebig S, Plöger J, Zimmer-Hegmann R. COVID-19, Menschen mit Einwanderungsgeschichte und benachteiligte Quartiere – eine Pandemie als Katalysator räumlicher, sozialer und kultureller Differenzierungen. Dortmund: ILS – Institut für Landes- und Stadtentwicklungsforschung; 2023.

Marchand G, Masoud AT, Grover S, King A, Brazil G, Ulibarri H, et al. Maternal and neonatal outcomes of COVID-19 vaccination during pregnancy, a systematic review and meta-analysis. *NPJ Vaccines.* 2023;8(1):103. July 15, 2023

Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, Motta PP, Chagas VS, Kelles SMB, et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: evidence beyond the hype. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):639.

Marik PE, Kory P. Ivermectin, A Reanalysis of the Data. *Am J Ther.* 2021;28(5):e579-e80.

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.

Martens J. Corporate Influence on the Business and Human Rights Agenda of the UN. *Global Policy Forum,* 2014 <https://tinyurl.com/yudjh8kb>

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.

Mateo-Urdiales A, Sacco C, Petrone D, Bella A, Riccardo F, Del Manso M, et al. Estimated Effectiveness of a Primary Cycle of Protein Recombinant Vaccine NVX-CoV2373 Against COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2336854.

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 hospitalization, 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

Maurer M, Reinemann C, Kruschinski S. Einseitig, unkritisch, regierungsnah? Eine empirische Studie zur Qualität der journalistischen Berichterstattung über die Corona-Pandemie. Hamburg: Rudolf Augstein Stiftung; 2021. <https://tinyurl.com/327ps4nn>

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.

McKernan K, Helbert Y, Kane LT, McLaughlin S. Preprint. Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. Version: 5. April 11, 2023 OSF Preprints. 2023. <https://osf.io/b9t7m/>

Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature Immunology*. 2022;23(2):194-202. February 1, 2022

Menachery VD, Yount BLJ, 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, Oberle D, Streit R, Weisser K, Keller-Stanislawski B. Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.03.2023. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 2023(2):12-29.

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, Yehezkeli 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
- Mock F, Schöll M, an der Heiden M, Rexroth U. Erfahrungen der lokalen Gesundheitsbehörden in Deutschland mit dem Krisenmanagement während der COVID-19-Pandemie in den Jahren 2020 – 2022. *Epid Bull*. 2023(32):3–9.
- 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
- Mongin D, Bürgisser N, Laurie G, Schimmel G, Vu D-L, Cullati S, et al. Effect of SARS-CoV-2 prior infection and mRNA vaccination on contagiousness and susceptibility to infection. *Nature Communications*. 2023;14(1):5452.
- 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* 2023;613:130–7.
- 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(6):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, Buttman- 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. *Epid Bull*. 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.

Palmer M, Bhakdi S, Hooker B, Holland M, DesBois M, Rasnick D, Fitts CA. mRNA Vaccine Toxicity. *Doctors for COVID Ethics*, July 28, 2023.

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>

Parkes B, Stafoggia M, Fecht D, Davies B, Bonander C, Donato Fd, et al. Community factors and excess mortality in the COVID-19 pandemic in England, Italy and Sweden. *European Journal of Public Health*. 2023;33(4):695–703.

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.

Patterson AP, Tabak LA, Fauci AS, Collins FS, Howard S. Research funding. A framework for decisions about research with HPAI H5N1 viruses. *Science*. 2013;339(6123):1036-7.

PEI / Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsbericht. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen 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*. 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, Alsahani 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.
- Proctor RN. *Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition*: University of California Press; 2011.
- 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, Etzeandia-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.
- Quinn KL, Stukel TA, Huang A, Abdel-Qadir H, Altaf A, Bell CM, et al. Comparison of Medical and Mental Health Sequelae Following Hospitalization for COVID-19, Influenza, and Sepsis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(8):806–17..
- 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, Devine J, Napp A-K, Kaman A, Saftig L, Gilbert M, et al. Three years into the pandemic: results of the longitudinal German COPSYP study on youth mental health and health-related quality of life. *Front Public Health*. 2023;11:1129073.
- 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.
- Rehfuess EA, Stratil JM, Scheel IB, Portela A, Norris SL, Baltussen R. The WHO-INTEGRATE evidence to decision framework version 1.0: integrating WHO norms and values and a complexity perspective. *BMJ Global Health*. 2019;4(Suppl 1):e000844.

- 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.* 2023;273(2):357–65. Epub 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. 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. Nationaler Pandemieplan Teil 1: Strukturen und Maßnahmen. Berlin; 2017. <https://tinyurl.com/tkcaacy>

RKI / Robert Koch-Institut. Rahmenkonzept: Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen. Berlin; 2019. <https://tinyurl.com/y2ouo3aj>

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). Epid Bull 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. 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. Monatlich von Juli 2022 bis April 2023 <https://tinyurl.com/2p95455p>

Robert Koch Institut (RKI). Wirksamkeit und Wirkung von anti-epidemischen Maßnahmen auf die COVID-19-Pandemie in Deutschland (StopptCOVIDStudie). 2023.

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.

Rolle U, Maneck M. Versorgungstrends, regionale Variation und Qualität der Versorgung bei Appendektomien. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N. Versorgungs-Report 2015/2016. Schwerpunkt: Kinder und Jugendliche. Stuttgart: Schattauer; 2015, S. 217-238

Rommel A, Lippe E, Plaf D, Ziese T, Diercke M, Heiden M, 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.

Rothrock SG, Weber KD, Giordano PA, Barneck MD. Meta-Analyses Do Not Establish Improved Mortality With Ivermectin Use in COVID-19. American Journal of Therapeutics. 2022;29(2):e237-e44.

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.COVS.2.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 2022;22(11):1553–64. Epub August 11, 2022.

Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2.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>

SAGO / WHO Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens (SAGO). Preliminary report. Geneva: World Health Organization; June 9, 2022.

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

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“. Epid Bull. 2022(38):3–6.

Schlegtendal A, Eitner L, Falkenstein M, Hoffmann A, Lücke T, Sinnigen K, et al. To Mask or Not to Mask – Evaluation of Cognitive Performance in Children Wearing Face Masks during School Lessons (MaskKids). 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.

Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes S-S, et al. The IL-1 β , 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.

Simbar M, Nazarpour S, Sheidaei A. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2023;43(1):2162867.

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 Canadienne 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

SPD, DIE GRÜNEN, FDP. Mehr Fortschritt wagen. Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. Koalitionsvertrag. 2021.

Spinicci M, Graziani L, Tilli M, Nkurunziza J, Vellere I, Borch 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

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: 8.2.2023. <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*. February 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. *Epid Bull*. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 2021(38):3-9. Epub September 17, 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. Epid Bull. 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. 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. *Epid Bull* 2022(46):3–21. Epub 17.11.2022

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull.* 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 VidPrevtyl Beta zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 18 Jahren derzeit nicht zu empfehlen. *Epid Bull* 2023(8):3-44.

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Empfehlung der STIKO zur Implementierung der COVID-19-Impfung in die Empfehlungen der STIKO 2023 und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull.* 2023(21):7-48.

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

SVR Gesundheit / Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Resilienz im Gesundheitswesen. Wege zur Bewältigung künftiger Krisen. Gutachten 2023. Bonn/Berlin; 2023.

Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e487-e90.

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

Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med.* 2007;167(12):1312-20.

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.* 2022;9(10):815–27. Epub 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

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.* 2022;8(9):1287-1293. Epub 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. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clin Rheumatol.* 2023, June 19, 2023

Thampi N, Schwartz KL, Science M, Brown KA. School-Based Mandatory Masking Policies and Absenteeism in Ottawa, Canada, in 2022. *JAMA Netw Open.* 2023;6(7):e2325799.

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

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. Scientific background 2023. Discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19. Copenhagen 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* 2022;387(16):1524-27. Epub 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>

Tikkaen 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 predominance. *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.

UBSKM, BKA. Unabhängige Beauftragte für Fragen des sexuellen Kindesmissbrauchs / Bundeskriminalamt. Pressemitteilung. Vorstellung der Zahlen kindlicher Gewaltopfer – Auswertung der Polizeilichen Kriminalstatistik 2022. Berlin, 23.5.2023. <https://tinyurl.com/34r6kcyd>

UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report Week 5. February 3, 2022 <https://tinyurl.com/4xt5hc8n>

UNEP / United Nations Environment Programme. Preventing the next pandemic - Zoonotic diseases and how to break the chain of transmission. Scientific Assessment with Key Messages for Policy-Makers A Special Volume of UNEP's Frontiers Report Series, 2020. <https://tinyurl.com/49fnh2h2>

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-Hövenner 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.

Waize M, Scholz S, Wichmann O, Harder T, Treskova-Schwarzbach M, Falman A, et al. Die Impfung gegen COVID-19 in Deutschland zeigt eine hohe Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Infektionen, Krankheitslast und Sterbefälle. Analyse der Impfeffekte im Zeitraum Januar bis Juli 2021. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(35):3--10.

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*. 2022;609(7926):240–2. Epub 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*.2022;176(8):811–3. Epub 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. *N Engl J Med* 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

Wardle C. Misunderstanding Misinformation. *Issues in Science and Technology*. 2023;39 (Spring 2023)(3):38–40.

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

Weiss A, Donnachie E, Beyerlein A, Ziegler A-G, Bonifacio E. Type 1 Diabetes Incidence and Risk in Children With a Diagnosis of COVID-19. *JAMA*. 2023;329(23):2089-91.

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 Organization (2013). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. Genf, 2013. <https://tinyurl.com/1hvh2ew>

WHO / World Health Organization. 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 Organization. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA). Genf, 2016.
<https://tinyurl.com/y2tczcyq>

WHO / World Health Organization. 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 Organization. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. March 30, 2021.
<https://tinyurl.com/33p29mvm>

WHO / World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. October 6, 2022. <https://tinyurl.com/2p82d4rb>

World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue. Geneva, March 17, 2023
<https://tinyurl.com/s68y5bvn>

WHO / World Health Organization. Global excess deaths associated with COVID-19 (modelled estimates). Geneva, May 5, 2022.

WHO / World Health Organization. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 4 October 2023 <https://tinyurl.com/yfxjnxbw>

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? Epid Bull. 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>

Wiedermann M, Rose AH, Maier BF, Kolb JJ, Hinrichs D, Brockmann D. Evidence for positive long- and short-term effects of vaccinations against COVID-19 in wearable sensor metrics. PNAS Nexus. 2023;2(7):pgad223

Wieler LH, Antao E-M, Hanefeld J. Reflections from the COVID-19 pandemic in Germany: lessons for global health. BMJ Glob Health. 2023;8(9).

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/5ydm67p>

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):103659. Epub 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>

Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestags. Regelungen zu genbasierten Impfstoffen. Begriffliche Einordnung und arzneimittelrechtliche Zulassung. 2021. <https://tinyurl.com/4w4ket56>

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;377(6609):951-959. Epub 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

Wrtil 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. Epub December 15, 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, Choi T, Al-Aly Z. Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023. *JAMA*. 2023;329(19):1697-9.

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.

- 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 L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(21):e2105968118.
- 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. *WldO-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	77.0	23.10.2023
14.0	20.3.2021	40.0	29.11.2021	77.1	26.10.2023
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.