

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

Corona verstehen – evidenzbasiert

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

Aktuelle Version:
www.corona-verstehen.de

Living eBook Version 68.0, Stand 12.9.2022

Die nächste Version wird am 10.10.2022 erscheinen.

Ergänzung zum
Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften
4. Auflage 2020



neue (zusätzliche) URL: www.corona-verstehen.de

Änderungen in Version 68.0 zu 67.0 vom 15.8.2022 **gelb** markiert.

Aktualisierung zahlreicher Daten

plus

2.2.4 Omikronvarianten

2.6.1 Infektion und Infektiosität

2.7 Long COVID, Pathomechanismen

3.4 Mund-Nase-Schutz

4.2.2 Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen

4.3.6 Angepasste mRNA-Impfstoffe

4.6.2 COVID-19-Impfungempfehlungen für Kinder und Jugendliche

4.6.3 / 4.6.4 Impfeempfehlungen / Impfkampagne, Impfquoten, **Immunitätslücke** in Deutschland

4.7 Impfeffektivität

4.7.4 Auffrischimpfungen. 2. Auffrischimpfung

6.2 Monitoring und Berichterstattung: Abwassermonitoring

6.3.4 Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre

6.6 Gesetzliche Grundlagen

6.12 Lehren aus der Pandemie

Abb. 6.41

Vorbemerkung

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

Die staatlichen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie zielen auf die ganze Bevölkerung oder auf Bevölkerungsuntergruppen, sind also Public-Health-Maßnahmen. Die Politiker*innen, die diese Maßnahmen zu beschließen haben, lassen sich wissenschaftlich beraten, in erster Linie durch das Robert Koch-Institut. Deutlich wurde, wie wichtig es ist, dass die Bevölkerung die Maßnahmen nachvollziehen kann oder ihnen auf sachlicher Grundlage, also anhand von Fakten widersprechen kann. Zu dieser Dialogfähigkeit soll dieses **Buch** beitragen. Dabei geht es um Grundbegriffe, die sich bis auf weiteres nicht wandeln werden, um aktuelle und häufig vorläufige Studienergebnisse und um Daten zur COVID-Situation, die sich fortlaufend **entwickeln**. Vieles im Folgenden ist als Momentaufnahme zu verstehen – **deswegen die fortlaufenden Aktualisierungen.**

Es wird mir nicht gelungen sein, inhaltliche und formale Fehler ganz zu vermeiden. Für entsprechende Hinweise bin ich dankbar: david.klemperer@oth-regensburg.de

Inhalt

1	Einleitung	9
2	Virus und Krankheit.....	10
2.1	Viren basics.....	10
2.2	Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten	11
2.2.2	Selektionsdruck und Escape-Varianten.....	14
2.2.3	Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung.....	15
2.2.4	Omikronvarianten.....	17
2.2.5	Deltavariante	23
2.2.6	Weitere Varianten	24
2.3	Phasen der Infektion	24
2.4	Immunantwort und Immunität	25
2.5	Labordiagnostik der SARS-CoV-2-Infektion	30
2.5.1	Teststrategie ungezielt vs. gezielt.....	31
2.5.2	Testverfahren	33
2.5.3	Nationale Teststrategie	41
2.6	Coronavirus-Krankheit-2019	41
2.6.1	Infektion und Infektiosität	41
2.6.2	Pathogenese	43
2.6.3	COVID-19 bei Erwachsenen.....	43
2.6.4	COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen.....	47
2.6.5	COVID-19 in der Schwangerschaft.....	52
2.6.6	COVID-19 und sozioökonomischer Status	55
2.7	Long COVID.....	59
2.7.2	Long COVID bei Kindern	66
2.7.3	Diagnostisches Vorgehen und Management.....	67
2.7.4	Vorläufiges Fazit zu Long COVID	68

3	Nicht-pharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz.....	70
3.1	Aerosolübertragung und Infektionsgeschehen	70
3.2	Testen, Nachverfolgen und Isolieren	72
3.3	Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen	74
3.4	Mund-Nase-Schutz	76
3.5	Lüften und Luftreinigung zur Reduktion der Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen	86
3.6	Kontaktbeschränkungen	86
3.7	Weitere Evidenz zur Wirksamkeit der Schutzmaßnahmen	87
3.7.1	Systematische Übersichtsarbeiten	88
3.7.2	Befolgung von Schutzmaßnahmen.....	89
3.8	Apps	91
3.8.1	Corona-Warn-App.....	91
3.8.2	Luca App	92
3.8.3	SafeVac 2.0.....	93
3.8.4	CovPass	93
3.8.5	Inzidenz saisonaler Atemwegserkrankungen	93
3.9	Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen	96
3.9.1	Lebensqualität, Gesundheitsverhalten und gesundheitliche Schäden.....	98
3.9.2	Wirtschaftliche Folgen.....	104
3.9.3	Psychosoziale Folgen	109
3.9.4	Soziale Ungleichheiten	122
3.9.5	Psychische Belastungen und Suizide.....	123
3.9.6	Kriminalität	126
3.9.7	Autonomie von Frauen.....	129
3.9.8	Menschenrechtslage.....	130
4	Pharmakologische Interventionen: Impfung	131
4.1	Virusimpfstoffe	131
4.2	Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen	135
4.2.1	Wirksamkeit und Effektivität von Impfstoffen	135
4.2.2	Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen.....	136
4.2.3	Impfnebenwirkungen und Impfschäden.....	140
4.2.4	Zulassungsbehörden	143
4.3	COVID-19-Impfstoffe	145
4.3.1	Zulassung von COVID-19-Impfstoffen.....	145
4.3.2	Förderung der Impfstoffentwicklung	147

4.3.3	Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe	147
4.3.4	Nutzen der Impfung	149
4.3.5	mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna	149
4.3.6	Angepasste mRNA-Impfstoffe	156
4.3.7	Impfreaktionen und Impfkomplicationen von mRNA- Impfstoffen	156
4.3.8	Vektorimpfstoffe von AstraZeneca und Janssen	159
4.3.9	Impfreaktionen und Impfkomplicationen der zugelassenen Vektorimpfstoffe	162
4.3.10	Novavax	164
4.3.11	Inaktiverter Ganzvirusimpfstoff von Valneva	165
4.4	Ausgewählte COVID-19-Impfstoffe (noch) ohne Zulassung in der EU	165
4.4.1	Sputnik V	165
4.4.2	Chinesische Ganzvirus-Impfstoffe	167
4.4.3	CureVac	168
4.4.4	DNA-Impfstoffe: Zydus Cadila und INOVIO	168
4.5	Vergleich der Wirksamkeit ausgewählter Impfstoffe	168
4.6	Impfung von Schwangeren, Kindern, Älteren und Immungeschwächten	169
4.6.1	COVID-19-Impfung bei Schwangeren und Stillenden	169
4.6.2	COVID-19-Impfungempfehlungen für Kinder und Jugendliche	172
4.6.3	Überblick über die Impfempfehlungen der STIKO	175
4.6.4	Impfkampagne, Impfquoten, Immunitätslücke in Deutschland	176
4.6.5	Impfung bei Geflüchteten aus Krisen- und Kriegsgebieten	179
4.7	Impfeffektivität	180
4.7.1	Grundimmunisierung und Auffrischimpfung	180
4.7.2	Natürliche Infektion, Impfung und Hybridimmunität	186
4.7.3	Impfdurchbruch	188
4.7.4	Auffrischimpfungen	190
4.7.5	Immundefizienz	193
4.7.6	Interessenkonflikte bei der Entwicklung und Vermarktung von Impfstoffen	194
4.8	Impfbereitschaft und Impfpflicht	196
4.9	Kritik an Impfstoffstudien	202
4.10	Ungleiche Verteilung der Impfstoffdosen weltweit	204
4.11	Impfziele	206
5	Pharmakologische Interventionen: Medikamente	208
5.1	Antivirale Therapieansätze	210
5.1.1	Monoklonale Antikörper	210
5.1.2	Molnupiravir	210
5.1.3	Nucleosidanaloga	211

5.1.4	Proteasehemmer	212
5.2	Immunmodulatorische Therapieansätze	213
5.2.1	Kortikoide	213
5.2.2	Januskinase-Hemmer	213
5.2.3	Fluvoxamin.....	213
5.3	Antikoagulation (Blutverdünnung).....	214
5.4	Nicht empfohlene Medikamente	214
5.5	Hydroxychloroquin	214
5.5.1	Ivermectin.....	215
5.5.2	Rekonvaleszentenplasma.....	217
5.5.3	Chlorbleiche	217
6	Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern	219
6.1	Definitionen	219
6.2	Monitoring und Berichterstattung	220
6.2.2	Statistisches Bundesamt.....	225
6.3	Gesamtschwere einer Pandemie.....	226
6.3.2	Reproduktionszahl	226
6.3.3	Herdenschutz	227
6.3.4	Infektionssterblichkeitsrate und Fallsterblichkeitsrate	228
6.3.5	Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre	230
6.3.6	COVID-19 in Altenheimen in Deutschland: Ausbrüche, Inzidenz und Mortalität	240
6.3.7	COVID-19 und saisonale Influenza – Covid-19 nicht schlimmer als eine Grippe?	243
6.3.8	Weiterer Verlauf der Pandemie	244
6.4	Strategien.....	245
6.5	Pandemiepläne für Deutschland.....	247
6.6	Gesetzliche Grundlagen	250
6.7	Einschränkung von Grundrechten	253
6.8	Verlauf der Pandemie in Deutschland, der EU und den USA	256
6.9	Verlauf der Pandemie weltweit	259
6.10	Auswirkungen der Pandemie auf die gesundheitliche Versorgung.....	261
6.10.1	Ambulante Versorgung	262
6.10.2	Stationäre Versorgung.....	263
6.10.3	Rehabilitation	267

6.11	Zeitweise erfolgreiche Strategien in Asien und Ozeanien	268
6.12	Lehren aus der Pandemie und Ausblick	270
6.13	Evaluation der Pandemiemaßnahmen in Deutschland	271
6.14	Evidenzbasierte Medizin	273
6.15	Evidenzbasierte Public Health	273
6.16	Ausgewählte Studienformen	274
6.17	Sicherheit wissenschaftlicher Aussagen	279
6.18	Querdenkertum	280
6.19	Berichterstattung in den Nachrichtenmedien.....	291
6.20	Vertrauenswürdige Informationsquellen zu COVID-19	295
7	Literatur.....	299
	Versionsgeschichte	326
	Danksagung	327
	Hinweis 328	

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 mit Recht 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, wird das Leben 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.

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 und machen Vorschläge für neu aufzunehmende Themen. Bis April 2022 erschienen die Versionen wöchentlich, dann 2-wöchentlich, ab August 2022 erscheinen sie bis auf Weiteres am 2. Montag im Monat.

2 Virus und Krankheit

2.1 Viren basics

Viren sind biologische Strukturen, die weder über zelluläre Strukturen noch über einen eigenen Stoffwechsel verfügen – es handelt sich letztlich um Gene, die in Proteinhüllen verpackt sind. Ihre genetische Information enthalten sie entweder als DNA oder als RNA. Die biologischen Eigenschaften eines Virus werden über die Reihenfolge der Nukleotide in einem DNA- bzw. RNA-Molekül bestimmt. Der PCR-Test (s. S. 34) identifiziert Viren anhand ihrer jeweils spezifischen genetischen Sequenz.

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.

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

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

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

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

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

2.2 Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten

Biologie der Coronaviren

Die **Familie der Coronaviren** umfasst einzelsträngige RNA-Viren, die seit den 1960er-Jahren als Auslöser von Atemwegsinfektionen bekannt und weit verbreitet sind. Sie gelten als Ursache für etwa 15 % aller Erkältungskrankheiten („common cold“) bei Erwachsenen (Greenberg 2016). Bei Kindern in ersten Lebensjahren sind die 4 Coronaviren OC43, HKU1, NL63 und 229E Verursacher von häufigen und harmlosen Infekten der oberen Atemwege. Die dabei gebildeten Antikörper (s. S. 28) 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. 230) 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. 230) von 9 %. SARS steht für „**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**ndrome“ (Schweres akutes Atemnotsyndrom). Nach 2003 ist keine Infektion mit SARS-CoV beobachtet worden (Coleman und Frieman 2014).
- Das **MERS-Coronavirus** (MERS-CoV) trat 2012 in Erscheinung. MERS steht für **M**iddle **E**ast **R**espiratory **S**ndrome. Die Übertragung dieses Virus von Mensch zu Mensch ist niedrig, die Fallsterblichkeitsrate (s. S. 230) mit etwa 30 % jedoch sehr hoch. Die WHO verzeichnet von 2012 bis Ende 2021 2583 Fälle, davon 889 Todesfälle (<https://tinyurl.com/48rcswpv>).
- Das **SARS-CoV-2** wurde Anfang 2020 als Verursacher von COVID-19 identifiziert.

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

Am 10.1.2020 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe chinesischer und australischer Wissenschaftler:innen das vollständige Genom (Wu et al. 2020). Auf dieser Grundlage entwickelte eine internationale Arbeitsgruppe innerhalb von wenigen Tagen einen diagnostischen Test auf Basis der PCR-Technologie (s. S. 34) und stellte ihn der Allgemeinheit zur Verfügung (Corman et al. 23.1.2020).

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

Tabelle 2–1: ICTV-Taxonomie des SARS-CoV. Quelle: ICTV.

Virus Taxonomy: 2020 Release <https://tinyurl.com/48dy8erz>

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

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

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

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

In der Folge kann das Virus in die Zelle eindringen und sich dort vermehren (Replikation). Das Spikeprotein bewirkt die Bildung von Antikörpern (s. S. 28) und wurde deswegen erfolgreich für die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen genutzt (s. S. 143) (Enjuanes et al., 1995; Liu et al., 2020).

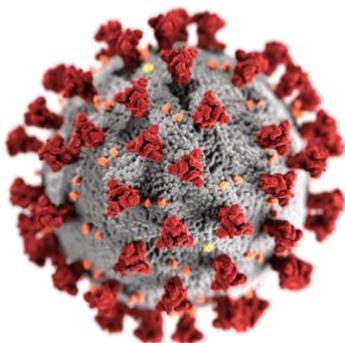


Abbildung 2–1: SARS-CoV-2 mit Spike-Protein (Oberflächenantigen).

Quelle: CDC / Alissa Eckert, Dan Higgins.

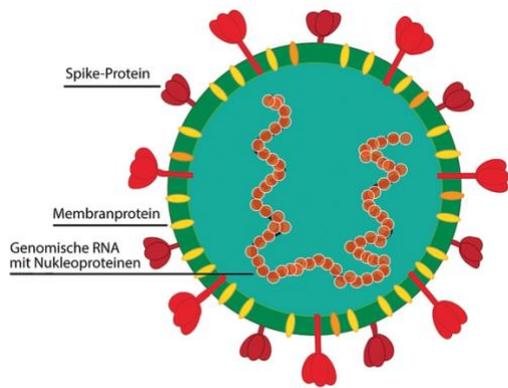


Abbildung 2–2: SARS-CoV-2, schematische Darstellung mit Spike-Protein, Membranprotein und Virus-RNA. Quelle: Witt et al. 2020 <https://doi.org/10.1002/ciuz.202000058>

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

Treten neue Varianten auf, interessieren insbesondere Eigenschaften:

- Übertragbarkeit, Ansteckungsfähigkeit
- Schwere des Verlaufs der Infektion
- Mortalität, Fallsterblichkeitsrate, Infektionssterblichkeitsrate
- Wirksamkeit der Impfstoffe

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

Vertiefung

Ueffing M, Bayyoud T, Schindler M, Ziemssen F. Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2. Der Ophthalmologe. 2020;117(7):609-14. <https://tinyurl.com/pr9c9swH>

Ursprung des SARS-CoV-2

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

- Die **Zoonose-Theorie** gründet darauf, dass der Ort des ersten Massenausbruchs der Huanan Market war, ein sog. Wet Market, auf dem lebende oder kurz vor dem Verkauf geschlachtete Tiere verkauft werden. Das Virusgenom des SARS-CoV-2 zeigt enge Verwandtschaft mit Genomsequenzen von Coronaviren, die bei Fledermäusen verbreitet sind (SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC21). Dies legt die Vermutung nahe, dass Fledermäuse das natürliche Reservoir für SARS-CoV-2 darstellen und es sich bei der Coronavirus-Krankheit 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) um eine Zoonose handelt, also um eine von Tier auf Mensch übertragbare Infektionskrankheit.

- Die **Laborunfall-Theorie** (lab leak theory) gründet darauf, dass die ersten COVID-19-Fälle in örtlicher Nähe zum Wuhan National Biosafety Laboratory am Wuhan Institute of Virology (Website <https://tinyurl.com/y5nffd5e>) aufgetreten sind, das sich u.a. mit der Isolation und Kultur von Coronaviren beschäftigt. Die Theorie geht davon aus, dass das Virus durch Nachlässigkeiten beim Umgang unabsichtlich oder aber absichtlich freigesetzt wurde.

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

Mehrere seitdem erschienen Studien unterstützen die Zoonose-Theorie.

- Genetische Analysen von Coronavirus-Proben, die auf dem Huanan-Markt und von infizierten Personen im Dezember 2019 und Januar 2020 genommen wurden, weisen im Zusammenhang mit der genauen Lokalisierung (geolocation) der Probenahmen auf bestimmte Abschnitte des Huanan-Markts als Ursprung hin, auf dem Säugetiere verkauft wurden (Worobey et al. 26.7.2022).
- Eine weitere Studie untersuchte Proben, die auf dem Huanan-Markt und in der näheren Umgebung genommen wurden. Die nachgewiesenen Coronaviren zeigten weitgehende genetische Übereinstimmung mit dem bei Menschen gefundenen SARS-CoV-2 (Gao et al., Preprint 26.2.2022).
- Eine molekularbiologische Untersuchung kommt zum Ergebnis, dass für SARS-CoV-2 vor Februar 2020 nur 2 Entwicklungslinien existierten, die auf 2 voneinander unabhängige Übergänge des Virus von Tier auf Mensch zurückzuführen seien (Pekar et al. 26.7.2022).

2.2.2 Selektionsdruck und Escape-Varianten

Impfstoffe und Medikamente können den Selektionsdruck auf pathogene Erreger erhöhen. Ein Impfstoff, z. B. gegen SARS-CoV-2, soll die Replikation des Virus verhindern. Viren sind jedoch anpassungsfähig. Ist ein Impfstoff primär effektiv, droht eine Viruspopulation ausgelöscht zu werden. Es entsteht ein Selektionsdruck, unter dem die Virusmutanten einen Überlebensvorteil erlangen, gegen die der Impfstoff weniger effektiv ist. Diese Mutanten „entkommen“ dem Impfstoff und werden daher als **Escape-Varianten** oder auch als **Fluchtmutanten** bezeichnet. Die durch den Impfstoff spezifisch gegen das Ausgangsvirus gebildeten neutralisierenden Antikörper (s. S. 28) verlieren bei den Escape-Varianten ihre volle Wirksamkeit. Beim SARS-CoV-2 ist das **Spikeprotein** die kritische Struktur, die dem SARS-CoV-2 das Anbinden an die Zellwand und das Eindringen in die Zelle des menschlichen Wirts ermöglicht. Es sind Mutationen in diesen Bereichen, die zu den VOC, den „besorgniserregenden Varianten“ geführt haben, die seit Ende 2020 zunehmen und in vielen Regionen bereits vorherrschen.

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

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

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

Die zunehmende Einengung der Verbreitungsmöglichkeiten infolge des Mangels an ansteckungsfähigen Personen könnte einen Vorteil für die Varianten bedeuten, die der humoralen und zellulären Immunantwort entgehen. Diese Varianten könnten sich trotz Impfung verbreiten und Zweitinfektionen und Zweiterkrankungen auslösen. Dieses Phänomen scheint in Manaus im brasilianischen Bundesstaat Amazonas aufgetreten zu sein. Hier hatte die erste Infektionswelle mit Gipfel im April 2020 zu einer 76%igen Durchseuchung der Bevölkerung geführt (Stand Oktober 2020), ein Wert oberhalb der bisher angenommenen Herdenimmunitätsschwelle (s. S. 227). Eine zweite Infektionswelle steht in Verbindung mit der am 12.1.2021 erstmals nachgewiesenen Variante P.1 (Gamma), die mehrere neue Mutationen im Spikeprotein aufweist (Sabino 27.1.2021).

2.2.3 Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung

Der Begriff „**Besorgniserregende Variante**“ (Variant of Concern, VOC) bezeichnet Varianten, die mit einem oder mehreren Merkmalen wie erhöhter Übertragbarkeit, erhöhter Morbidität, erhöhter Mortalität, erhöhtem Risiko für das Post-COVID-Syndrom (s. S.59) oder Fähigkeiten wie Reinfektion und Infektion Geimpfter einhergehen.

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

Die entsprechende Kategorisierung wird von nationalen und internationalen Gesundheitsorganisationen vergeben, wie Weltgesundheitsorganisation, US Centers for Disease Control and Prevention (<https://tinyurl.com/3275k2wm>), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Public Health England (<https://tinyurl.com/p8jx7u52>) und das Robert Koch-Institut (<https://tinyurl.com/65myv3ft>).

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

Die WHO führt derzeit (September 2022) allein die Omikronvarianten als VOC; als ehemals verbreitete VOCs werden Alpha, Beta und Gamma und Delta gelistet. Aktuell zirkuliert keine VOI (Website WHO <https://tinyurl.com/jahdf9ad>).

Datengrundlage für die Verbreitung der Varianten in Deutschland sind die Ergebnisse der Genomsequenzierung einer wöchentlichen Zufallsstichprobe aus positiven PCR-Ergebnissen.

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

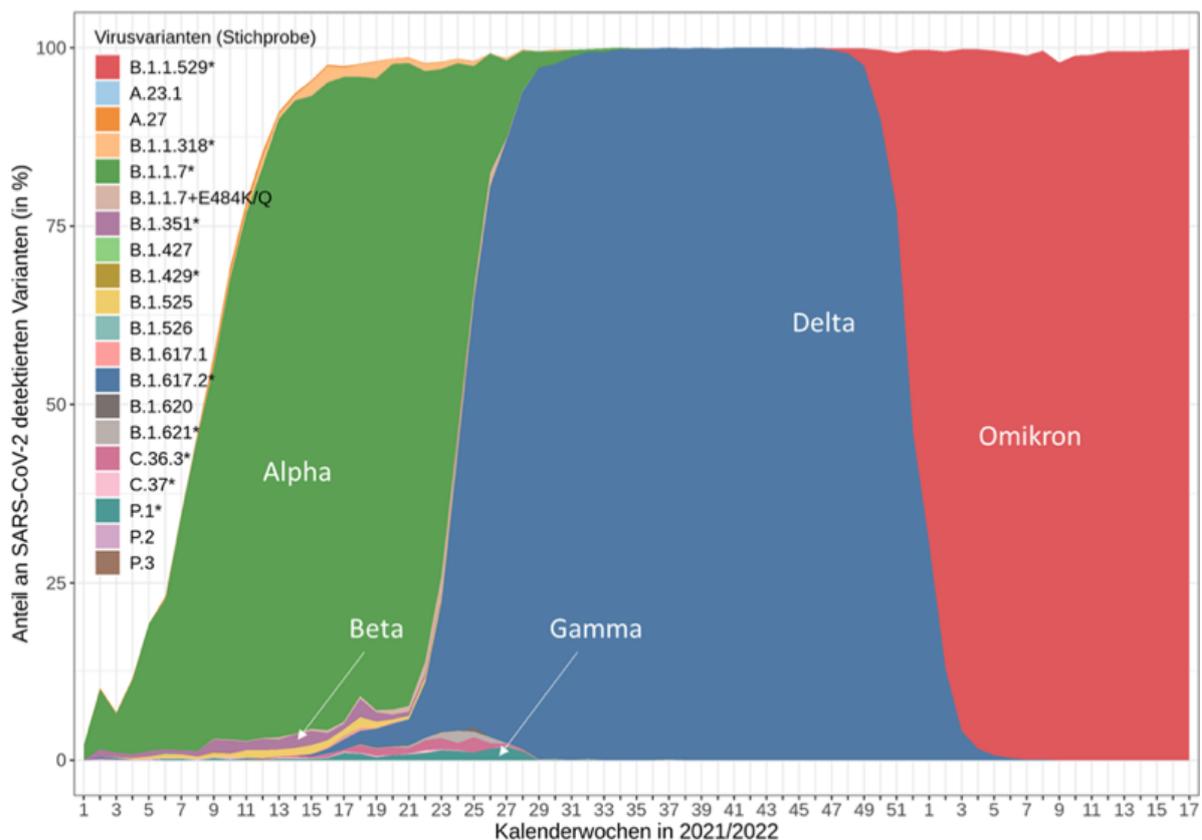


Abbildung 2–3: Prozentuale Anteile der besorgniserregenden Varianten (VOC) und Varianten unter Beobachtung (VOI) von Anfang 2021 bis Ende Mai 2022. Die Abbildung zeigt auch nicht mehr als VOI bewertete Varianten. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom, 12.5.2022, S. 27.

2.2.4 Omikronvarianten

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

Verbreitung

Die Variante Omikron BA1.1529 wurde erstmals am 9. November 2021 in Südafrika nachgewiesen (Pressemitteilung WHO 26.11.2021 <https://tinyurl.com/ycknt26y>). Die Variante wurde im Zusammenhang mit stark ansteigenden COVID-19-Inzidenzen in Südafrika und dem benachbarten Botswana entdeckt und innerhalb von wenigen Tagen in 4 Personen in Botswana, einem Reisenden aus Südafrika und 54 Personen in Südafrika nachgewiesen (Viana et al. 7.1.2022). Am 26.11.2021 erklärte die WHO die Omikronvariante zur besorgniserregenden Variante (VOC) (Pressemitteilung WHO 26.11.2021 <https://tinyurl.com/yz5wr4au>). In der Folge wurden 5 Untervarianten und zahlreiche Sublinien nachgewiesen (Tegally et al. Preprint 2.5.2022). Die Untervarianten, z. B. BA.1 bis 5, werden als übergeordnete Linien bezeichnet, die weitere Unterteilung **in Sublinien**, wie z. B. BA.5.2.1, erfolgt u.a. aufgrund von Unterschieden in den Aminosäuren innerhalb des Spikeproteins.

In Deutschland wurde Omikron erstmals in der KW/2021 46 (bis 21.11.2021) in 50 Fällen nachgewiesen. Zur vorherrschenden Variante (Anteil ≥ 50 %) wurde

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

In der KW 34 (bis 28.8.2022) lag der Anteil von BA.5 bei 96,4 %, von BA.4 bei 2,6 % und von BA.2 bei 0,9 % (Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 8.9.2022, S. 26 und Abbildung 2–5). Von Omikron BA.1 gab es seit Anfang Juni 2022 nur noch vereinzelte und zuletzt keine Fälle mehr (Website RKI Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland, Datenstand 6.9.2022 <https://tinyurl.com/y92a3kdr>).

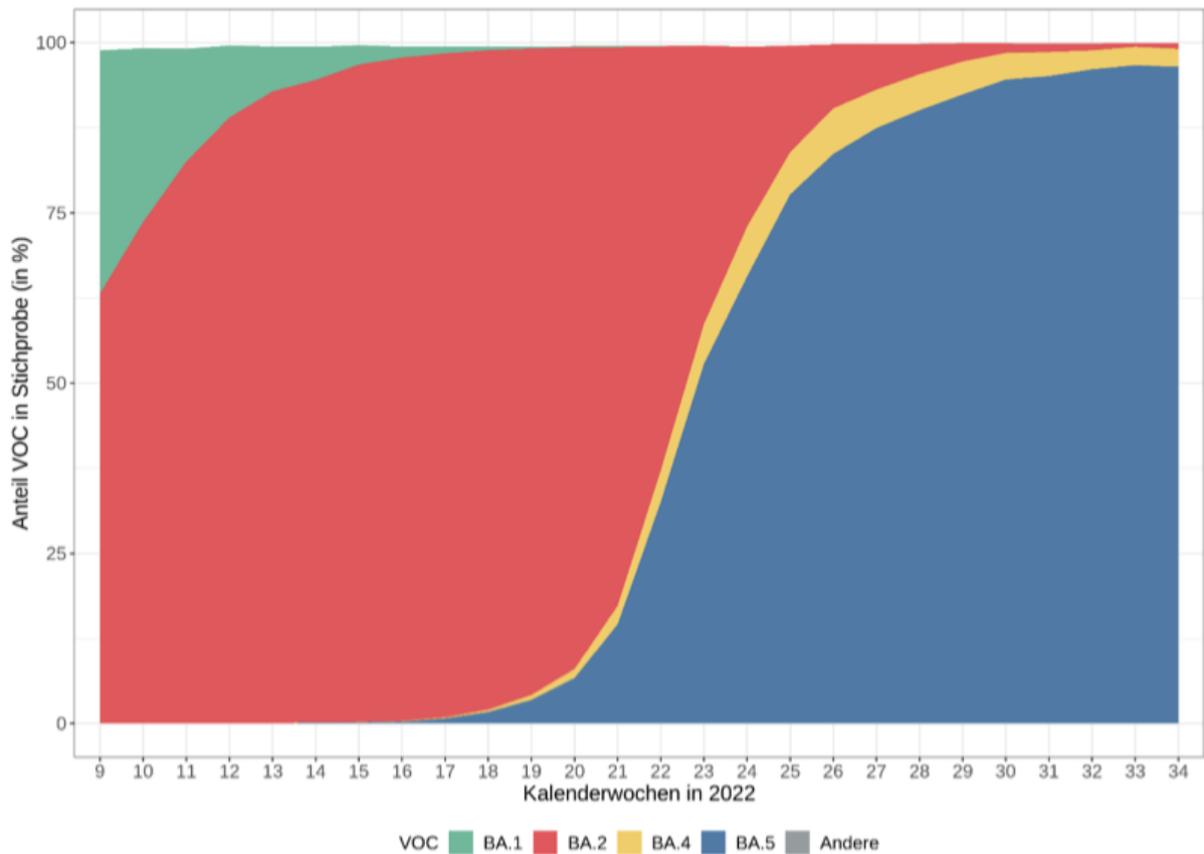


Abbildung 2–4: Prozentuale Anteile der VOC (einschließlich der jeweiligen Sublinien) mit einem Anteil von jemals >1% bis KW 34/2022. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 8.9.2022, S. 26

In Indien und weiteren Regionen hat die Sublinie BA.2.75 an Bedeutung gewonnen. Es handelt sich um eine Variante mit ausgeprägten Immunfluchteigenschaften, die sich jedoch in einer von BA.4/BA.5 bestimmten Infektionssituation, wie in Deutschland, bisher nicht durchsetzt. Seit KW 24/2022 wurden bis zum 6.9.2022 33 Fälle mit BA.2.75 in Deutschland nachgewiesen

Die Entwicklung der Anteile der Sublinien von BA.5 in Deutschland zeigt Abbildung 2–5.

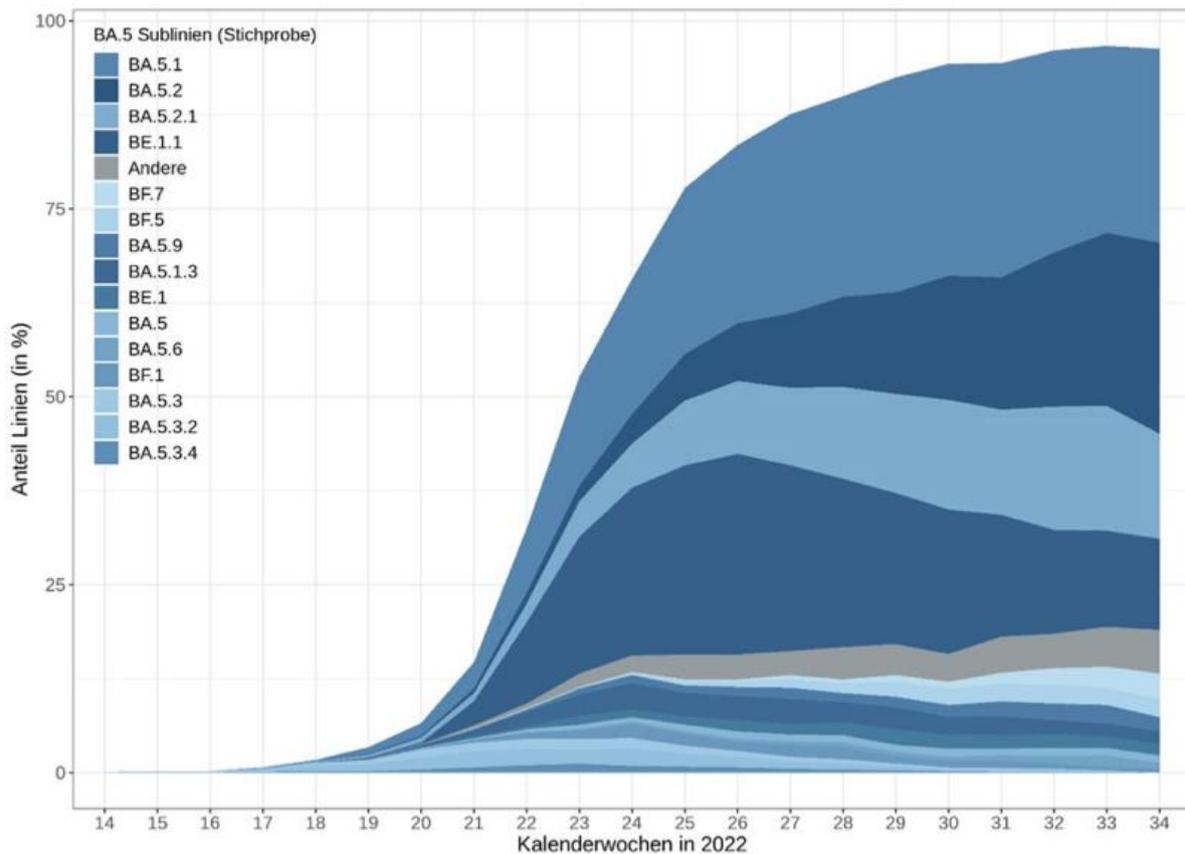


Abbildung 2–5 Prozentuale Anteile der Omikron-BA.5 Sublinien mit einem Anteil von jemals >1 %, bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe, absteigend sortiert nach ihrem Anteil in KW 34/2022. Unter „Andere“ werden alle weiteren BA.5 Sublinien subsumiert, deren Anteil in der Stichprobe durchgehend ≤ 1 % lag. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 8.9.2022, S. 28

Infektiosität, Pathogenität, Immunität

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

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

- Zahlreiche Mutationen im Spikebereich führen dazu, dass das Virus den – durch COVID-19-Impfung und/oder SARS-CoV-2-Infektion gebildeten – Antikörpern der zu infizierenden Person (Wirt) entkommt, insbesondere den an das Spikeprotein bindenden neutralisierenden Antikörpern (immune escape, s. S. 14).
- 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 mit möglicherweise schwereren Verläufen als BA.2 (Kimura et al. Preprint 26.5.2022). In Portugal hat sich die die 7-Tagesinzidenz seit Mitte April 2022 auf 1800 vervierfacht bei einem BA.5-Anteil von 87 % (aerzteblatt.de 1.6.2022 <https://tinyurl.com/yvrm8kpf>).

Studien zur Infektiosität

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. 25) 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. Preprint 30.1.2022).

Einer Infektion mit BA.1 kann innerhalb kurzer Zeit eine Infektion mit BA.2 folgen. Eine dänische Studie über den Zeitraum vom 22.11.2021 bis 11.2.2022 untersuchte 187 Fälle, in denen 2 SARS-CoV-2-Infektionen in einem Abstand von mehr als 60 Tagen aufgetreten sind. In 47 Fällen lag bei der

Erstinfektion BA.1 und bei der Zweitinfektion BA.2 vor. Der Median für das Alter betrug 15 Jahre, 42 (89 %) waren nicht geimpft (Stegger et al. Preprint 22.2.2022).

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

Studien zur Krankheitsschwere

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 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 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).

Impfeffektivität

Eine amerikanische Studie mit den Daten von 192.509 von Januar bis April 2022 stationär behandelten Patienten ergab eine 10,5fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine COVID-19 bedingte Krankenhausbehandlung (als Hinweis für einen schweren Verlauf) für Ungeimpfte und eine 2,5fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für Geimpfte ohne Auffrischimpfung im Vergleich zu Geimpften mit Auffrischimpfung (Havers et al. 8.9.2022). Dies ist ein Hinweis auf die Schutzwirkung der Originalimpfstoffe vor schweren Verläufen in der Omikronphase.

In einer amerikanischen Studie wurden 70.155 PCR-Tests von symptomatischen Fällen untersucht, die zwischen dem 10.12.2021 und 1.1.2022 durchgeführt wurden. Es ergaben sich 23.391 positive Fälle, davon 10.293 Deltafälle und 13.098 Omikronfälle. Die 46.764 Test-negativen Fälle dienten als Kontrollen. Die Wahrscheinlichkeit positiv zu sein, war erwartungsgemäß bei den Ungeimpften am höchsten, bei 2-fach Geimpften niedriger und bei 3-fach Geimpften am niedrigsten. Der Impfschutz war bei Omikron niedriger als bei Delta (Accorsi et al. 21.1.2022).

Eine Fall-Kontroll-Studie auf Grundlage des Vergleichs von 5728 positiv und 5962 negativ auf COVID-19 getesteten Patienten in 21 amerikanischen Krankenhäusern ergab eine Impfeffektivität hinsichtlich Hospitalisierung von 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs für die Omikronvariante von 65 %, für die Alpha- und Deltavariante je 85 %. Für die Omikronvariante schützten 3 Impfdosen zu 85 % vor Hospitalisierung, jedoch benötigten 5 % der Hospitalisierten eine mechanische Beatmung, 7 % verstarben (Lauring et al. 9.3.2022).

In Israel begann am 2.1.2022 die Impfung mit einer 4. Dosis von Personen über 60 Jahren, Risikopersonen und Beschäftigten im Gesundheitswesen. Ersten Ergebnissen zufolge scheint die Verbesserung des Schutzes vor Infektion gering zu sein, vor schweren Erkrankung jedoch deutlich (s. S. 191).

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).

Vertiefung

- SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten Omikron (B.1.1.529)
<https://tinyurl.com/2s3swszr>
- Wikipedia: SARS-CoV-2-Variante Omikron <https://tinyurl.com/bdhuu7nr>

2.2.5 Deltavariante

Die in Indien erstmals aufgetretene Variante Delta (B.1.617.2) wurde am 11.5.2021 von der Weltgesundheitsorganisation als „besorgniserregend“ eingestuft. Anfang August 2021 ist die Deltavariante in vielen Regionen der Welt vorherrschend.

Übertragbarkeit

Der Deltavirus dringt schneller in die Wirtszelle als die anderen Varianten. Ursache dafür ist das schnellere Andocken des Virus an die Zielzelle und die schnellere Fusion mit der Zellmembran der Zielzelle. Eine Infektion mit dem Deltavirus kann daher nach 60 Minuten erfolgen, während andere Varianten bis zu 8 Stunden benötigen (Zhang et al. 26.10.2021). Durch diesen Konkurrenzvorteil wurde die Deltavariante innerhalb weniger Monate zur weltweit vorherrschenden Variante.

Die Übertragbarkeit der Alphavariante im Vergleich zum Wildvirus ist 29 % erhöht, die der Deltavariante um 97 % (Campbell 17.6.2021).

Bei Impfdurchbruch (s. S. 188) ist die Viruslast (Anzahl von Viren im Nasen-Rachen-Raum, ermittelt über den Ct-Wert, s. S. 34) der Geimpften anfangs so hoch wie bei Ungeimpften, nimmt jedoch schneller ab (Brown et al. 30.7.2021). Dies dürfte die Folge der hohen Virusreplikation im Nasen-Rachen-Raum in der Frühphase der Infektion sein, mit dann jedoch schneller einsetzender Immunabwehr (Li et al. 2022).

Krankheitsschwere

Drei aus Arbeiten aus Kanada (Fisman 2021), Singapur (Ong et al. 23.8.2021) und Schottland (Sheikh et al. June 14, 2021) zufolge erhöht die Deltavariante die Risiken für die Endpunkte (s. S. 278) Krankenhausbehandlung, Intensivstation und Tod im Vergleich zu vorherigen Varianten um den Faktor 2 bis 3.



Deltavariante

Die Deltavariante hat im Sommer 2021 innerhalb weniger Wochen die Alphavariante weitgehend verdrängt. Sie ist deutlich höher ansteckend und auch pathogener (krankmachender) als die Alphavariante. Betroffen sind in erster Linie nicht-geimpfte Personen. Auch bereits geimpfte Personen können sich infizieren, aber

mRNA- wie auch Vektorimpfstoffe schützen weitgehend vor schweren Verläufen. Die Deltavariante selbst wurde im Dezember 2021 von der Omikronvariante verdrängt.

2.2.6 Weitere Varianten

Fortlaufende Informationen der unter Beobachtung (Variants of Interest) und der besorgniserregenden Varianten (Variants of concern) sind u.a. im den wöchentlichen COVID-19-Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 zu finden.

Alpha B.1.17

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

Beta (B.1.351)

Die in Südafrika im Mai 2020 aufgetretene Betavariante blieb in Deutschland weitgehend ohne Bedeutung. Die Wirksamkeit des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs scheint 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).

Gamma (P.1)

In Deutschland spielt Gamma kaum eine Rolle im Infektionsgeschehen. Die Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und AstraZeneca zeigten in laborexperimentellen Studien eine leicht abgeschwächte Wirkung (Dejnirattisai et al. 15.3.2021).

Vertiefung

Robert Koch-Institut

- SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten <https://tinyurl.com/p8ark933>
- Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2-Virusvarianten (VOC) <https://tinyurl.com/7eehfaws>

2.3 Phasen der Infektion

Eine **Infektion** liegt vor, wenn Krankheitserreger (z. B. Bakterien, Viren, Pilze) in einen Organismus eindringen und sich dort vermehren. Infektion ist nicht gleichbedeutend mit Erkrankung. Eine Infektionskrankheit liegt erst dann vor, wenn die Infektion zu Krankheitssymptomen führt. Infektionen

können aber auch symptomlos (asymptomatisch) verlaufen, also ohne Entwicklung von Krankheitszeichen.

Infektiosität eines Erregers bezeichnet die Fähigkeit, auf ein anderes Individuum einer bestimmten Art „überzuspringen“, dort zu haften und einzudringen (zu infizieren) und pathogene (krankmachende) Wirkung zu entfalten (RKI 2015, S. 75).

Suszeptibilität bezeichnet die Empfänglichkeit eines Organismus gegenüber bestimmten Erregern.

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

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.

2.4 Immunantwort und Immunität

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

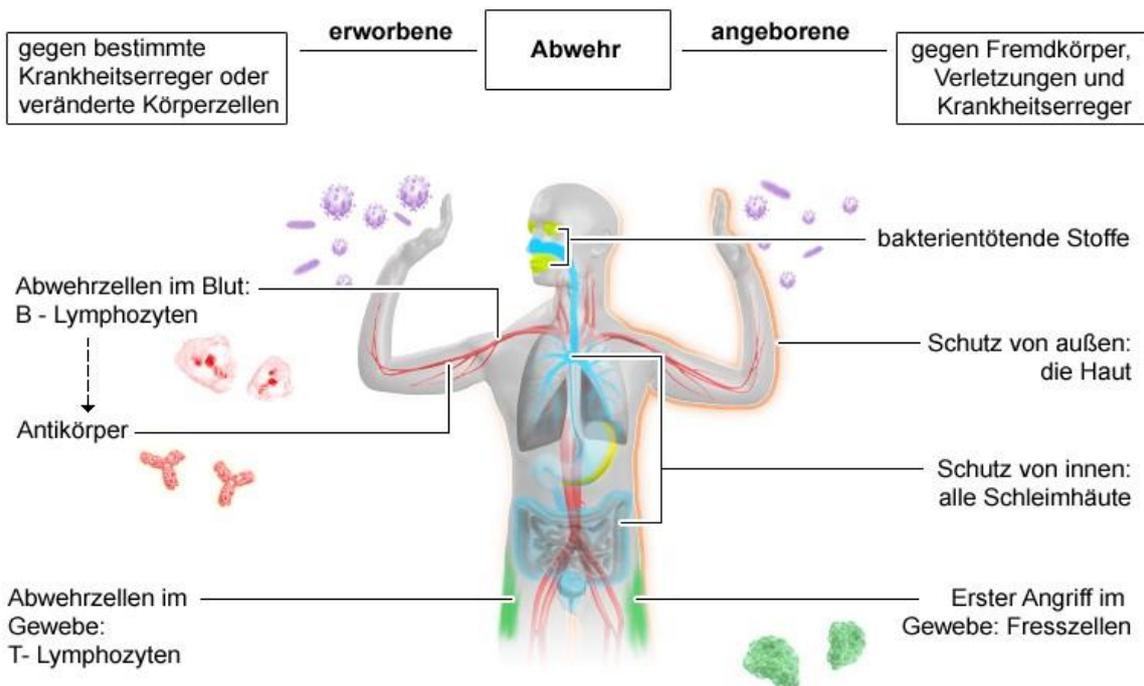


Abbildung 2–6: Angeborene und erworbene Immunabwehr.

Quelle gesundheitsinformation.de <https://tinyurl.com/2bdks4pu>

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

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

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



Erstaunlich!

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

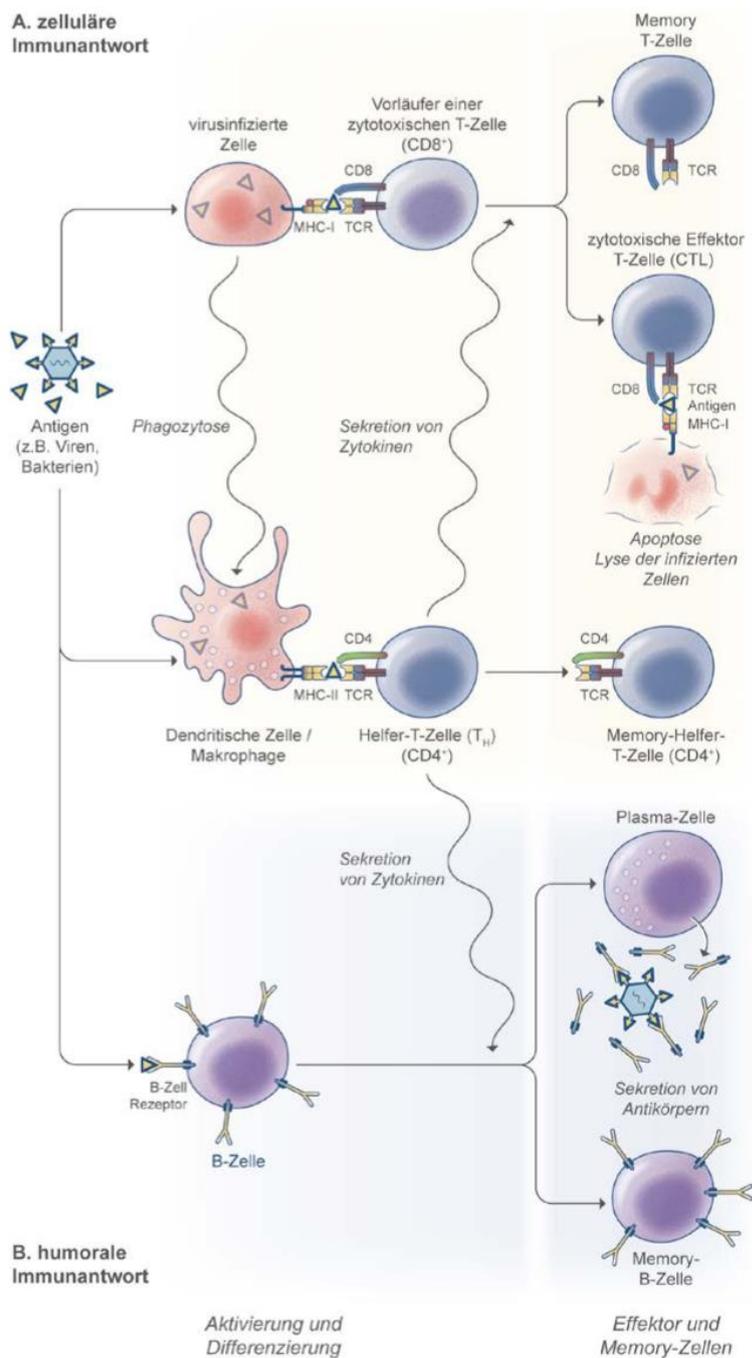


Abbildung 2-7: Zelluläre und humorale Komponenten des erworbenen Immunsystems.

Quelle: Tobler 2016, S. 220

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

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

Zu den verschiedenen Formen von Antikörpern zählen

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

Immunität bezeichne 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 Unempfindlichkeit besteht (RKI 2015, S. 57). Die Person kann nicht erkranken (Eigenschutz) und ist auch nicht infektiös, d. h. er oder sie kann andere Personen nicht anstecken (Fremdschutz).

Abbildung 2–8 stellt die Bedeutung der humoralen („antibodies“) und zellulären („T Cells“) Immunabwehr dar; für den Schutz vor Infektion sind in erster Linie die Antikörper zuständig, für den Schutz vor schweren Krankheitsverläufen und Tod in erster Linie die T-Zellen (Barouch 31.8.2022).

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

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

Teilimmunität (Immunitas non sterilisans) liegt vor, wenn die humorale und die zelluläre Immunantwort die Replikation des Virus mindern, aber nicht ganz unterdrücken. Teilimmunität bedeutet einen relativen Schutz vor der Zielerkrankung, d. h. es kommt weniger häufig zu Erkrankungen, die Verläufe sind milder und die Mortalität ist gemindert (Eigenschutz). Die Übertragung des Virus an andere Personen ist möglich, wenn auch gemindert – der Fremdschutz ist somit nicht gewährleistet. Teilimmunität ist eine Voraussetzung für das Escape-Phänomen, also die Bildung von Virusvarianten, die von der Immunantwort weniger gut oder gar nicht mehr erkannt werden (s. S. 14).

Die **Verstärkung einer Infektion** kann durch Bildung **infektionsverstärkender Antikörper** (antibody-dependent enhancement, ADE) erfolgen. Diese Antikörper binden an das Virus, erleichtern die Aufnahme des Virus in die Zelle, statt sie zu verhindern und fördern dadurch die Virusreplikation. 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 (RSV, s. S. 94; RKI <https://tinyurl.com/yztfbmb>) und auch bei Masern. **Ob ADE beim Menschen auch bei anderen Viren – z. B. bei HIV, Ebola, Influenza – auftritt, wird erforscht, ist bislang aber noch nicht geklärt** (Lee et al. 2020, s. a. Wikipedia <https://tinyurl.com/ybsxjv94>).



Dengue-Fieber

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

Dieser potentielle Schaden der Impfung zeigt sich nur dann, wenn sich eine zum Zeitpunkt der Impfung seronegative Person mit dem DENV infiziert. Da dies noch Jahre nach der Impfung geschehen kann, handelt es sich um einen Spätschaden (s. S. 142).

Auch für Coronaviren, insbesondere das SARS-CoV-2, stellt sich die Frage, ob die durch Impfung gebildeten oder im Rahmen von Therapie verabreichten Antikörper ADE auslösen können. Für die COVID-19-Impfstoffe handelt es sich um ein theoretisches Risiko, das u.a. in den Zulassungsstudien adressiert wird. Die durch Impfung mit den zugelassenen mRNA- und Vektorimpfstoffen gebildeten neutralisierenden Antikörper binden an das Spikeprotein des SARS-CoV-2 und behindern es beim Eindringen in die Wirtszelle. Bisher gibt es weder im Tiermodell einer SARS-CoV-2-Infektion, noch bei COVID-19-Genesenen oder SARS-CoV-2-Infizierten Hinweise auf das Vorkommen einer ADE-verursachten Infektionsverstärkung gibt (PEI Stand 3.11.2021 <https://tinyurl.com/kwdjafdw>).

2.5 Labordiagnostik der SARS-CoV-2-Infektion

Testeigenschaft (Sensitivität, Spezifität)

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

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

Infizierte/Erkrankte

Feld a – positives Testergebnis: richtig positiv

Feld c – negatives Testergebnis: falsch negativ

Gesunde/Nichtinfizierte

Feld b – positives Testergebnis: falsch positiv

Feld d – negatives Ergebnis: richtig negativ

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

Abbildung 2–9: Vierfeldertafel eines diagnostischen Tests.

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

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

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

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

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

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

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?“

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

2.5.1 Teststrategie ungezielt vs. gezielt

Aus dem Vorhergesagten folgen zwei Fragen:

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

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

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

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

Dies soll am Beispiel einer niedrigen Prävalenz (5 von 10.000 Getesteten sind tatsächlich infiziert) und einer hohen Prävalenz (1000 von 10.000 Getesteten sind tatsächlich infiziert) gezeigt werden (Abbildung 2–10). In dem Beispiel wird ein Test mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 98 % zugrunde gelegt. Diese Werte entsprechen den Mindestanforderungen an einen Antigen-Schnelltest (s. S. 37).

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

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

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

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

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

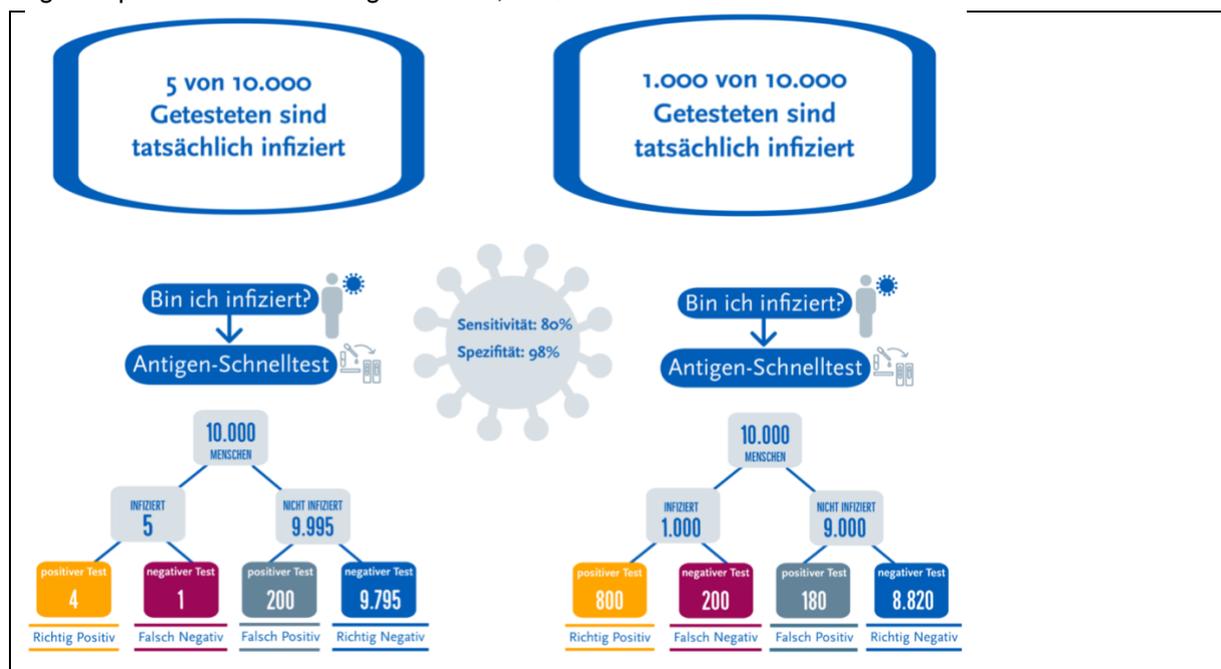


Abbildung 2–10: Corona-Schnelltest-Ergebnisse verstehen.

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

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

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

Für die **9000 nicht Infizierten** unter den 10.000 Getesteten ergibt sich Folgendes: 8820 erhalten ein richtig negatives Ergebnis, 200 ein falsch positives Ergebnis. Von den 9020 Personen mit negativem

Testergebnis sind also 8820 richtig negativ. Der Anteil richtig negativer Testergebnisse an allen negativen Testergebnissen (NPW) beträgt 97,78 %.

Das Fazit lautet, dass bei niedriger Prävalenz ein positives Testergebnis sehr wahrscheinlich falsch positiv ist, der PPW also niedrig ist. Mit Anstieg der Prävalenz steigt auch der PPW. Für den SARS-CoV-2-PCR-Test (s. S. 34) ist anzumerken, dass durch die Verwendung von mindestens 2 Zielgenen seine Testgüte hoch ist und der PPW daher kaum prävalenzabhängig gemindert wird.

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

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

Vertiefung

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

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

2.5.2 Testverfahren

Abbildung 2–11 zeigt den schnellen Anstieg und Abfall der Viruslast sowie den Anstieg und Abfall der IgM-Antikörper und den Anstieg der IgG-Antikörper im Verlauf der Infektion. Im unteren Teil der Abbildung ist der Zeitraum gekennzeichnet, in dem ein PCR-Test und auch ein Antigen-Schnelltest bzw. der Antikörpertest eingesetzt werden. Bei akuter Infektion mit SARS-CoV-2 wird der Erreger direkt nachgewiesen. Bei stattgehabter, nicht mehr akuter Infektion geht es um Antikörper gegen das Virus, also um einen indirekten Nachweis.

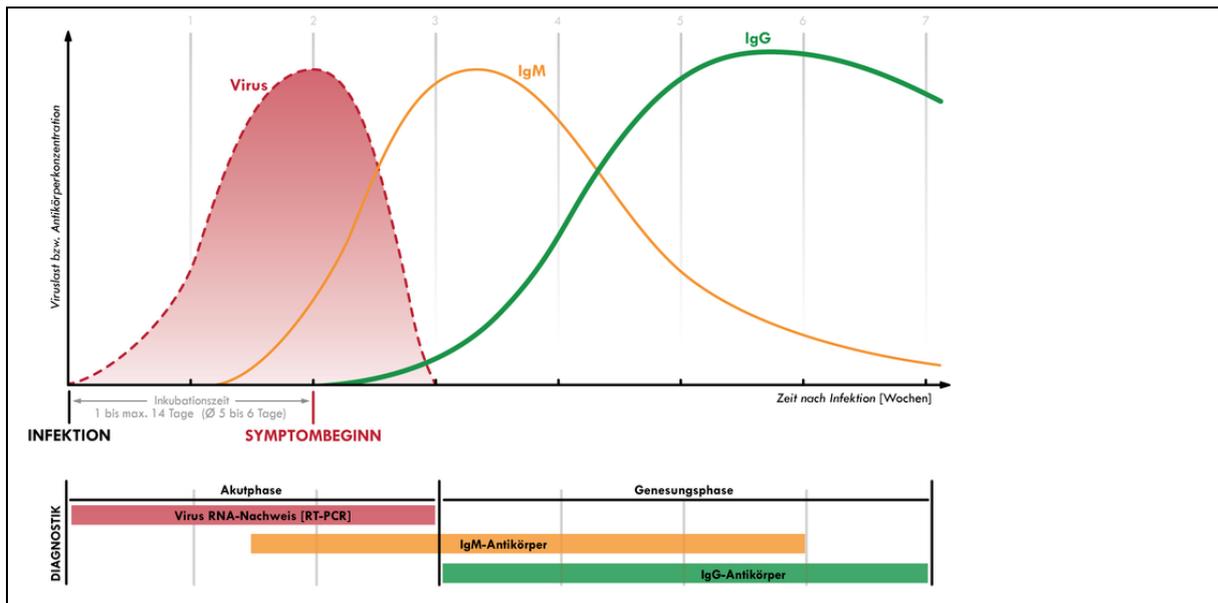


Abbildung 2–11: Viruslast, Diagnostik, Antikörper im Verlauf der Infektion.

Quelle: MVZ Institut Mikrobiologie GmbH.

Virusanzucht

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

PCR-Test

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

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

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

Für den Test wird Untersuchungsmaterial aus dem Nasenrachenraum durch Abstrich mit einem Tupfer gewonnen. Das genetische Material des Virus wird im Labor in mehreren Zyklen vervielfältigt, bis es mit fluoreszierenden Stoffen sichtbar wird (Abbildung 2–12). Die Anzahl der Vervielfältigungszyklen bis zur Sichtbarkeitsschwelle gibt der **Ct-Wert** (engl. „cycle threshold“) an. Bei hoher Virusmenge sind dafür nur wenige Vervielfältigungszyklen erforderlich, bei niedriger

Virusmenge eine höhere Zahl von Vervielfältigungszyklen. Ist der Ct-Wert also niedrig, spricht dies für eine hohe Virusmenge im Probenmaterial 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. 73) nicht geeignet (Vierbaum et al. 21.1.2022).



Abbildung 2-12: Erklär-Video – Was ist das PCR-Verfahren?

Quelle: Wikipedia. Copyright CC BY 4.0.

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

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

Die analytische Qualität wird durch den Einsatz von Tests mit 2 Zielgenen (Dual Target Test) sowie durch verpflichtende Laborringversuche sichergestellt. Sensitivität und Spezifität (s. S. 31) im Labor sind hoch. Die Gewinnung der Probe erfordert Übung auf Seiten des Abstreichenden, Qualitätsmängel im Sinne falsch-negativer Ergebnisse (Übersehen einer Infektion) dürften zumeist unentdeckt bleiben.

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

Die **Spezifität** (s. S. 31) 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. 41).



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. 34). 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. 34) zu beurteilen ist. Zur (Nicht-)Übereinstimmung von PCR-Test und Anwesenheit infektiöser Viren s.a. S. 43

Vertiefung

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



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

Antigen-Schnelltests

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

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

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

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

(s. S. 41), die in der Coronavirus-Testverordnung (Gesetze im Internet <https://tinyurl.com/48m5huxf>) geregelt ist.

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



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

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

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

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

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>).

Einer Cochrane Review zufolge sind Antigentests am zuverlässigsten, Eine Cochrane Review (s. S. 276), die 155 Studien einbezieht, zeigt einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz (s. S. 31) der Infektion und der Sensitivität (s. S. 30) des Antigentests. Bei einer Prävalenz von 5 % in der ersten Woche nach Symptombeginn, beträgt der positive prädiktive Wert (PPW, s. S. 31) 89 % – einer von 10 positiven Tests ist also falsch-positiv. Bei einer Prävalenz von 0,5 % liegt der PPW bei asymptomatischen Personen zwischen 38 % und 52 % – 2 von 5 bzw. 1 von 2 positiven Tests sind falsch positiv. Bei PCR-bestätigter SARS-CoV-2-Infektion erkannten die Antigentests 73 % der symptomatischen Personen zutreffend. Personen ohne SARS-CoV-2-Infektion bzw. mit negativem PCR-Test werden durch den Antigentest zu 99 % richtig erkannt. Bei Personen mit negativem der Das Fazit lautet, dass der Antigentests bei symptomatischen Patienten in Zeiten höherer Prävalenz zuverlässiger ist als bei symptomfreien Personen in Zeiten niedrigerer Prävalenz. Unterschiede bestehen bei der Zuverlässigkeit der Tests verschiedener Hersteller (Dinnes et al. 22.7.2022).

Auf die Problematik ungezielter Testungen bei niedriger Prävalenz wurde bereits verwiesen (s. S. 31).

Lolli -Methode

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

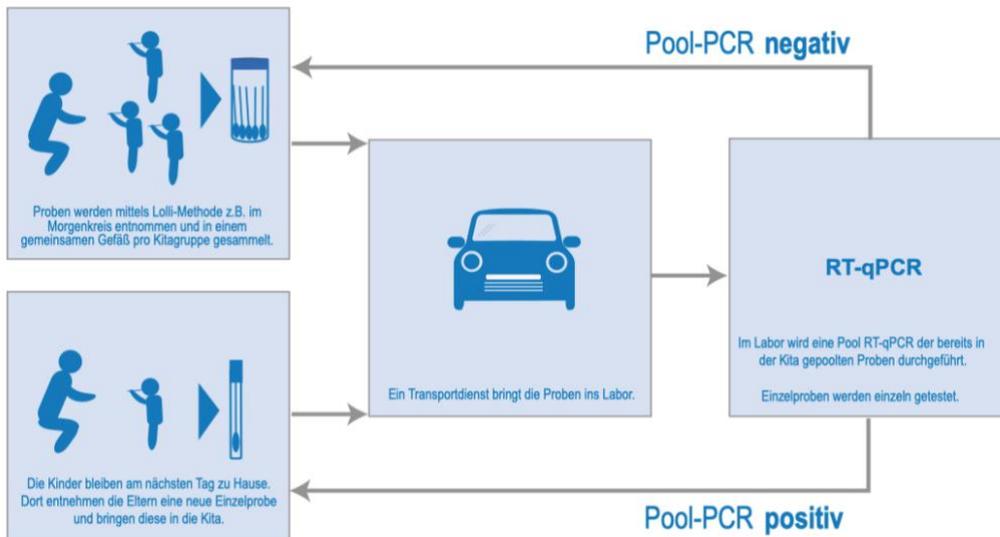


Abbildung 2–15: Durchführung der Lolli-Methode als Testkonzept. Quelle: Dewald et al. 12.8.2021

Antikörpermessung

Antikörper sind Proteine, die in der Auseinandersetzung des Organismus mit einem Erreger (Antigen) gebildet werden (s. S. 28). Nachweisbar werden IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 bei den meisten symptomatischen Patient:innen (erst) in der 2. Woche nach Symptombeginn („Serokonversion“) (Abbildung 2–11). 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. 144) 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. 30 ff.).

2.5.3 Nationale Teststrategie

Die Nationale Teststrategie SARS-CoV-2 ist Bestandteil einer Strategie nicht-pharmakologischer Interventionen zum Schutz vor SARS-CoV-2-Infektionen. Die Teststrategie gründet auf der Coronavirus-Testverordnung, regelt die Priorisierung der Testdurchführung, legt den Anspruch auf Testung und die jeweilige Kostenträgerschaft fest. Die Coronavirus-Testverordnung wird fortlaufend der aktuellen Pandemiesituation angepasst (Website BMG <https://tinyurl.com/7abfjc4c>). Am 30.6.2022 trat die „Dritte Verordnung zur Änderung der Coronavirus-Testverordnung“ (Website Bundesanzeiger <https://tinyurl.com/4an58fwv>) in Kraft. Darin wird der Anspruch auf einen kostenlosen Bürgertest (PoC-Antigen-Test) auf folgende Gruppen asymptomatischer Personen beschränkt:

Personen vor Risikoexposition, wie z. B. Konzert- und Theaterbesuchen

- Haushaltsangehörige von nachweislich Infizierten
- pflegende Angehörige
- Besucher und Behandelte oder Bewohner in stationären bzw. ambulanten Pflege- und Krankeneinrichtungen
- Kinder unter 5 Jahren

Eine Bürgertest mit einer Eigenbeteiligung von 3 Euro steht wird angeboten für Personen

- bei denen ein Test zur Beendigung der Quarantäne erforderlich ist („Freitesten“)
- die an dem Tag der Testung eine Veranstaltung in einem Innenraum besuchen werden
- die an dem Tag der Testung Kontakt zu einer Person haben werden, die wegen ihres Alters (über 60 Jahre) oder Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe hat
- mit roter Kachel in der Corona-Warn-App des RKI.

Die Eigenbeteiligung entfällt, wenn das Bundesland die Kosten übernimmt.

Symptomatische Personen sollen einen Arzt aufsuchen und sich dort testen lassen (Website BMG 29.6.2022 <https://tinyurl.com/y3dke25s>).

2.6 Coronavirus-Krankheit-2019

2.6.1 Infektion und Infektiosität

Die **Ansteckung** mit SARS-CoV-2 erfolgt mit der Atemluft von Mensch zu Mensch durch virushaltige Aerosolpartikel. Das Virus gelangt durch Einatmung in den Nasen-Rachenraum, bindet über sein Spikeprotein an Rezeptoren der Zelloberfläche (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) und dringt in die Zellen ein (Abbildung 3–1).

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 2–16).

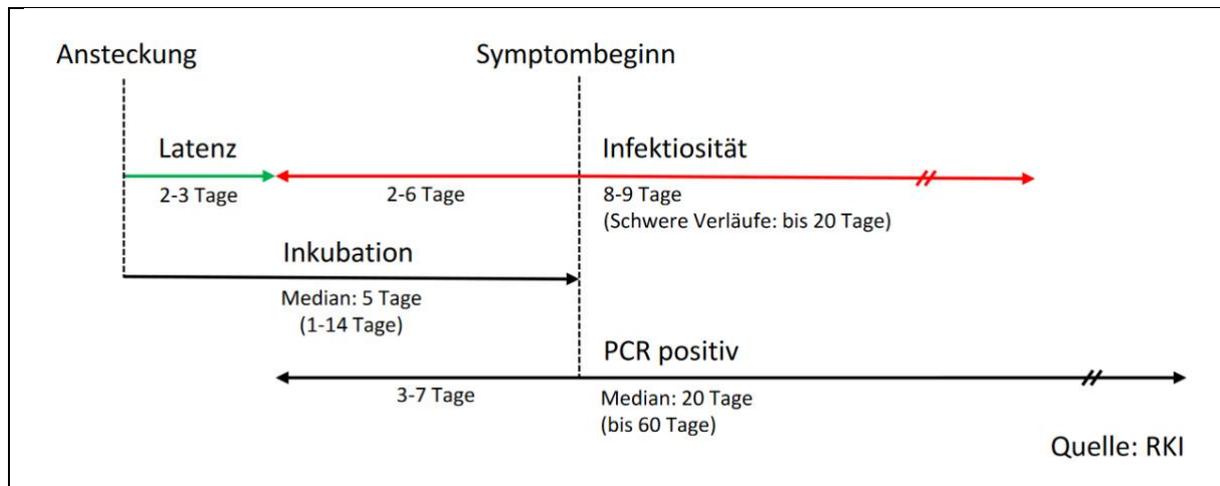


Abbildung 2–16: Infektiosität SARS-CoV-2.

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. 25) 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).

2.6.2 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. Pathogenese von COVID-19. Abgerufen 7.3.2022).

2.6.3 COVID-19 bei Erwachsenen

Symptomatik

Bei Erwachsenen äußert sich die Infektion mit SARS-CoV-2 mit unspezifischen Symptomen wie bei einem „normalen“ Erkältungsinfekt. Dies bedeutet, dass eine leichte bis moderate COVID-19-Erkrankung klinisch nicht sicher von einem Erkältungsinfekt durch ein anderes Virus unterscheidbar ist.

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).

Das Virus kann Zellen direkt schädigen und Organschäden durch überschießende Immunreaktionen sowie durch verstärkte Blutgerinnung (Hyperkoagulabilität) verursachen. Davon können Lungen, Nervensystem, Magen-Darm-Trakt, Herz- und Kreislaufsystem, Nieren und Haut betroffen sein.

Krankheitsverlauf und Therapie

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

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

Tabelle 2–2: Verlaufsformen von COVID-19. Quelle STAKOB 6.4.2022, S. 6

Klassifikation	Definition	Symptome
Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion	Positiver SARS-CoV2- PCR Test oder positiver Antigen-Schnelltest im passenden klinischen und epidemiologischen Kontext	keine
Leichte / moderate Erkrankung	Keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19	Vielfältige Symptome möglich, z.B. respiratorische Symptome, die keine Kriterien einer schweren oder kritischen COVID-19 erfüllen, Erkältungssymptome, Geschmack- und / oder Geruchsänderung, Diarrhoe etc.
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Definiert als: sO2 < 90-94% unter Raumluft, Atemfrequenz > 30/min, radiologische Zeichen einer Pneumonie
Kritische Erkrankung	Hyperinflammation (systemische 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. S. 208 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 und Langzeitfolgen von COVID-19

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

Ein noch nicht ausreichend entwickeltes Konzept für mögliche Langzeitfolgen wird als Long COVID bezeichnet und weiter unten dargestellt (s. S. 59 ff.).

Thrombosen

Das Risiko für tiefe Venenthrombosen war einer schwedischen Studie zufolge, die auf den Daten des nationalen Gesundheitsregisters (Website des Swedish Research Council <https://tinyurl.com/yct4f2a4>) beruht, für die Infizierten in den ersten 30 Tagen nach Infektion um den Faktor 5 erhöht, für Lungenembolien um den Faktor 33 und für Blutungen um den Faktor 2. Die Erhöhung des Risikos hält für tiefe Venenthrombosen 3 Monate und für Lungenembolien 6 Monate an. Die Risiken waren für die schwer Erkrankten am höchsten. Das absolute Risiko pro 100.000 an COVID-19 Erkrankte beträgt für die tiefe Venenthrombose 39, für die Lungenembolie 170 und für die Lungenembolie 101 (Katsoularis et al. 6.4.2022, Ho und Pell 6.4.2022). Zur Erhöhung des Thromboserisikos durch Vektorimpfstoffe s. S. 162.

Herzmuskelentzündung

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

Neurologische Langzeitfolgen

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

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

Vertiefung

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

2.6.4 COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen

Das Infektionsgeschehen ist bei Kindern, wie auch bei Erwachsenen, von zahlreichen Faktoren abhängig, wie z. B. der aktuellen Virusvariante, dem Infektionsdruck in der Gesamtbevölkerung, der Immunität, dem Verhalten, dem Aufenthaltsort oder den getroffenen Infektionsschutzmaßnahmen.

Grundsätzlich scheinen aber Symptomatik und Verlauf bei Kindern und Jugendlichen milder zu sein als bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

- sind weniger empfänglich für die Infektion (Suszeptibilität)
- stecken andere weniger häufig an (Transmission)
- erkranken insgesamt weniger schwer.

Die geringe Empfänglichkeit von Kindern beruht nach aktueller Kenntnis auf der im Vergleich zu Erwachsenen 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 Reaktion 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. 11) einen relativen Schutz gegenüber dem SARS-CoV-2 zu haben (Kreuzimmunität, Dowell et al. 2022).

Empfänglichkeit und Übertragung

Kinder nehmen am Infektionsgeschehen teil, sie können sich infizieren und das Virus auf Andere übertragen. Der Anteil durchgemachter Infektionen ist in Antikörperstudien ähnlich wie bei Erwachsenen. Eine in Bayern durchgeführte Studie zeigte in der zweiten Infektionswelle bei 5,6 % der Vorschulkinder und bei 8,4 % der Schulkinder Antikörper gegen das SARS-CoV-2. Die Rate ist damit Anfang 2021 etwa 8-fach höher als am Ende der ersten Welle im Juli 2020 und etwa 3- bis 4-fach höher im Vergleich zu den durch PCR-Test erfassten Fällen. Der Anteil asymptomatischer Fälle stieg von der ersten zur zweiten Welle etwas an, bei den 1- bis 5-Jährigen von 59 % auf 68 %, bei den 6- bis 10-Jährigen von 38 % auf 51 % (Hippich et al. 2.4.2021).

Symptomatik

Die Leitliniengruppe der Leitlinie „Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen“ hat im Expertenkonsens den Verdacht auf COVID-19 folgendermaßen definiert (AWMF 25.11.2021, S. 75):

- Fieber über 38,0 °C, reduzierter Allgemeinzustand
- trockener Husten
- ausgeprägte gastrointestinale Symptomen (anhaltende erhebliche Bauchschmerzen mit oder ohne Durchfall und Erbrechen)
- Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns.

Daten von mehr als 34.000 Kindern und Jugendlichen von 0 bis 19 Jahren mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion aus den ersten 7 Monaten des Jahres 2020 ergeben folgendes Bild (Viner et al., 20.12.2020):

- 15 bis 42 % sind asymptomatisch
- Fieber trat bei 46 bis 64 % auf
- Husten trat bei 32 bis 56 % auf
- die Kombination von Husten und Fieber trat in 30 % auf
- andere Symptome, wie Schnupfen, Halsschmerz, Durchfall und Erbrechen traten in weniger als 10 bis 20 % auf.

Atemwegsinfekte sind bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, mit 8 bis 10 Episoden pro Jahr häufig. Husten und Fieber (für sich allein oder in Kombination) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für COVID-19, während Schnupfen und Halsschmerz eher auf andere Viren hinweisen.

In einer englischen Studie, die Daten über den Verlauf eines SARS-CoV-2-Infektes bei 1734 5- bis 17-Jährigen auswertete, 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).

Krankheitsschwere und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Die Krankheitsbilder und Verläufe von stationär aufgenommenen Kindern mit COVID-19 werden seit dem 17.3.2021 in ein Register der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) aufgenommen und in wöchentlichem Abstand veröffentlicht (DGPI COVID-19-Survey dgpi.de/covid-19-survey-update). Es handelt sich um freiwillige Meldungen, an denen sich derzeit 199 von knapp 300 Kinderkliniken (Website klinikradar <https://tinyurl.com/2p8etuv2>) beteiligen.

Bis zum 2.9.2022

- waren 6729 Kinder mit detaillierten klinischen Verläufen erfasst, von denen
- 3,1 % auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten.

In der Altersverteilung machen Kinder unter 2 Jahren etwa die Hälfte der gemeldeten Fälle aus.

Das Ergebnis der im Krankenhaus behandelten Kinder ist weit überwiegend günstig, gut 75 % wurden vollständig geheilt („restitutio ad integrum“) entlassen, ein gutes Fünftel mit Restsymptomen, 0,3 % mit Folgeschäden, 0,2 % verstarben an COVID-19 und 0,1 % verstarben aus einem anderen Grund. Die wöchentlich aktualisierten Zahlen finden sich auf der (<https://dgpi.de/covid-19-survey-update>).

Andere Risiken ermöglichen die Einordnung des COVID-19-Risikos für Kinder. In der Grippesaison 2018/19 wurden den Angaben des RKI zufolge 7461 Kinder unter 14 Jahren mit Influenza im Krankenhaus behandelt, von denen 9 verstarben. 2019 wurden 55 Kinder bei Verkehrsunfällen getötet, 25 Kinder erlitten den Ertrinkungstod (DPGI 2021).

Bis Mitte März 2022 wurden dem RKI 57 geprüfte und bestätigte COVID-19-Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 19 Jahre übermittelt, in 40 Fällen lagen Angaben zu bekannten Vorerkrankungen vor (Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 17.3.2022, S. 20). Seitdem scheint es in dieser Altersgruppe zu keinen neuen Todesfällen gekommen zu sein (Abbildung 6–19).

In einer US-amerikanischen Studie wurde untersucht, welche Faktoren bei der Aufnahme ins Krankenhaus mit schweren Krankheitsverläufen verbunden sind. Dazu wurden die elektronischen Krankenakten von 1,1 Mio. Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahren ausgewertet, die in der Datenbank der National COVID Cohort Collaborative (N3C, <https://ncats.nih.gov/n3c>) hinterlegt sind. Bei 167 262 (15,6 %) Kindern und Jugendlichen lag bis zum 24.9.2021 ein positives Testergebnis vor. 10 245 (6.1%) der positiv Getesteten mussten im Krankenhaus behandelt werden mussten. Bei 1423

(13,9 %) der Krankenhauspatient:innen kam es zu einer schweren Erkrankung, 796 (7,8 %) mussten mechanisch beatmet werden, 42 (0,4 %) erhielten eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), 131 (1,3 %) starben. Schwere Erkrankung korrelierte mit den Merkmalen männliches Geschlecht, Afroamerikaner:in, Übergewicht und einigen komplexen Vorerkrankungen (pediatric complex chronic condition, PCCC) (Martin et al. 8.2.2022).

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

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

Vorläufigen Ergebnissen zufolge führt die Infektion mit der Omikronvariante bei Kindern zu einem Anstieg der Fälle von Pseudokrapp (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 (s. S. 19) sein.

Für Kinder unter 5 Jahren – für die bisher kein Impfstoff zugelassen ist – erweist sich die Infektion mit der Omikronvariante als weniger schwer im Vergleich zur Deltavariante. Eine Kohortenstudie auf Grundlage von mehr als über 650.000 elektronischer Patientenakten von Kindern unter 5 Jahren zeigte einen deutlichen Anstieg der Inzidenz im Dezember 2021 und Januar 2022. Der Vergleich der mit der Omikronvariante infizierten Kinder mit denen, die mit der Deltavariante infiziert waren, zeigte einen niedrigeren Anteil von Besuchen in der Notaufnahme, Krankenhausaufhalten, Einweisungen auf die Intensivstation und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (Wang et al. 1.4.2022).

Multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern

Das Multisystemische Entzündungssyndrom bei Kindern und Jugendlichen ist ein neuartiges Krankheitsbild, das Wochen nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion auftritt. Todesfälle können vorkommen, die meisten Fällen heilen vollständig aus.

Es wird mit den Akronymen MIS-C (Multiple inflammatory syndrome in children) und PIMS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2) bezeichnet.

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

Die Inzidenz wurde vor der Omikronvariante auf 3 bis 4,5 Fälle pro 10.000 mit SARS-CoV-2 infizierten Kindern und Jugendlichen geschätzt. MIS-C tritt 2 bis 5 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auf. Falldefinitionen liegen von den CDC und der WHO vor. Zu den Kriterien zählen Alter unter 20 Jahren (WHO) bzw. unter 21 Jahren (CDC) sowie Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion, Fieber über mehr als 48 Stunden, erhöhte laborchemische Entzündungswerte, die Beteiligung verschiedener Organsysteme sowie Ausschluss alternativer Diagnosen. Das Herz-Kreislaufsystem ist häufig betroffen, häufig sind auch meist vorübergehende neurologische Symptome, thrombotische Komplikationen wurden in 6,5 % beobachtet. Zwei Drittel der Betroffenen müssen im Krankenhaus behandelt werden, teils auf der Intensivstation. Die Sterblichkeit an der Erkrankung (Letalität) wird auf 2 % geschätzt. Die zugrundeliegende Krankheitsmechanismen entsprechen einer verzögerten überschießenden Immunreaktion (Dionne et al. 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 hochgerechnet, 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 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).

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).

In Deutschland wurden im Rahmen des PIMS-Survey der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), an dem sich 209 pädiatrische Zentren beteiligen, bis zum 15.5.2022 850 PIMS-Fälle gemeldet. Mit Folgeschäden, zumeist im Herz-Kreislauf-System, wurden 3,6 % der Fälle entlassen. Todesfälle kamen nicht vor (Website DGPI <https://dgpi.de/pims-survey-update>).

Einer israelischen Studie zufolge tritt MIS-C unter der Omikronvariante seltener auf und verläuft weniger schwer. Die Studie beruht auf Daten aus 12 Krankenhäusern, die etwa 70 % der Versorgung des Landes abdecken. Untersucht wurden Inzidenz und Verlaufsschwere von MIS-C während der Alpha-, Delta- und Omikron-Welle. 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. Bezogen auf alle SARS-CoV-2-Infektionen in

Israel lautet die Schätzung für die Inzidenz von MIS- C pro 100.00 SARS-CoV-2-Infizierte unter 18 Jahren:

- 54,9 während der Alphawelle
- 49,2 während der Deltawelle
- 3,8 während der Omikronwelle.

Ein Grundimmunisierung mit 2 Dosen eines COVID-19-Impfstoffs hatten 5 von 79 Alphawelle-Patienten (6,3 %) 5 von 33 Omikronwelle-Patienten (15,1 %). Auf die Intensivstation wurden 57,6 % Alphawelle-Patienten, 49,4 % der Deltawelle-Patienten und 21,2 % der Omikronwelle-Patienten aufgenommen. Eine künstliche Beatmung benötigte keiner der Omikronwelle-Patienten, jedoch knapp 10 % der Patienten der Alpha- und Deltawelle (Levy et al. 19.5.2022).

Vertiefung

Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Website <https://www.cdc.gov/mis/hcp/index.html>

2.6.5 COVID-19 in der Schwangerschaft

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



Auf den Punkt gebracht: COVID-19 in der Schwangerschaft

Nach der aktuellen Studienlage führt COVID-19 bei Schwangeren zu erhöhten Risiken für Hospitalisierung, Behandlung auf der Intensivstation und Tod im Vergleich zu Schwangeren ohne Infektion. Auch scheinen die Risiken für Frühgeburten und Totgeburten erhöht zu sein.
Zur COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft s. S. 169.

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

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

In einer kanadischen Studie wurden die Schwangerschaftsverläufe von 6012 Frauen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum März 2020 bis Oktober 2021 untersucht. Vergleiche wurde durchgeführt mit nicht-SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren und mit nicht-schwangeren SARS-CoV-2-infizierten Frauen. 7,75 % der mit SARS-CoV-2 infizierten Schwangeren wurden ins Krankenhaus aufgenommen, im selben Zeitraum 2,93 % der mit SARS-CoV-2 infizierten Nicht-Schwangeren; eine Schwangerschaft erhöhte also das Risiko für eine Krankenhausaufnahme um den Faktor 2,65. Der Anteil der auf einer Intensivstation Behandelten betrug 2,01 % bei den infizierten Schwangeren und 0,37% bei den infizierten Nicht-Schwangeren, entsprechend einem relativen Risiko von 5,46. Das Risiko für Frühgeburten betrug bei den infizierten Müttern 11,05 %, den Nicht-Infizierten Müttern 6,76 %, entsprechend einem relativen Risiko von 1,63. Fast alle (98,7 %) der infizierten Schwangeren waren nicht gegen COVID-19 geimpft (McClymont et al. 2.5.2022).

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

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

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

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

Eine amerikanische Kohortenstudie mit 706 schwangeren Frauen mit und 1424 ohne COVID-19-Diagnose erbrachte vergleichbare Ergebnisse mit erhöhten Risiken für Präeklampsie und Eklampsie,

schweren Verlauf, Intensivstationsaufenthalt, mütterliche Mortalität, Frühgeburt, Kaiserschnitt und – anders als in der Studie von Allotey et al. – erhöhter Morbidität und Mortalität der Neugeborenen (Villar et al. 22.4.2021).

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

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

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

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

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

Vertiefung

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e. V. (DGPGM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), Nationale Stillkommission (NSK).

Empfehlungen zu SARS-CoV-2/COVID-19 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. S2k-Leitlinie.
Stand: März 2022 Website AWMF <https://tinyurl.com/2s3dxsjr>

2.6.6 COVID-19 und sozioökonomischer Status

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

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

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

Eine deutsche Studie auf Grundlage von Krankenkassendaten der AOK Rheinland/Hamburg weist unterschiedliche Risiken für Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit COVID-19 auf. Im Vergleich zu regulär Erwerbstätigen ist die Wahrscheinlichkeit für Langzeitarbeitslose fast verdoppelt, für Empfänger von ALG I und für Niedriglohnverdiener um etwa 30 % erhöht (Wahrendorf et al. 2021). Vom 31.8.2020 bis 10.1.2021 (Meldewoche 36/2020 bis 1/2021) stieg die mit COVID-19 verbundene Mortalität stark an, es verstarben etwa 42.000 Menschen. Dabei war die Mortalität in Regionen, in denen die Bevölkerung bezüglich Bildung, Beschäftigung und Einkommen stärker benachteiligt ist, um 50 bis 70 % höher als in den Regionen mit geringer Deprivation (Abbildung 2–17). Der dazu herangezogene Deprivationsindex gewichtet diese drei Indikatoren auf Ebene der 401 Landkreise und kreisfreien Städte (Hoebel et al. 16.4.2021).

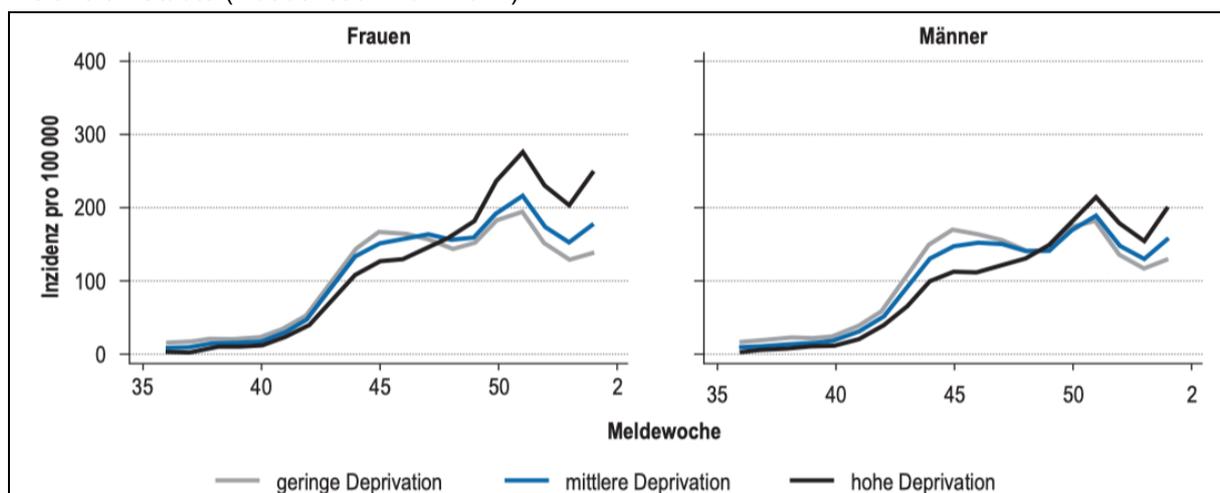


Abbildung 2–17: COVID-19-verbundene Sterblichkeit nach regionaler sozialer Benachteiligung (Deprivation) und Sterbewoche im Herbst und Winter 2020/2021.

Quelle: Hoebel et al. 16.4.2021

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

Die amerikanischen CDC berichten über unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für die Infektion, den Krankenhausaufenthalt und die Mortalität in Verbindung mit dem SARS-CoV-2 für verschiedene Bevölkerungsgruppen nach ethnischer Zugehörigkeit (Abbildung 2–18). Deutlich wird die stärkere Betroffenheit von sozial benachteiligten ethnischen Gruppen im Vergleich zur weißen nicht-hispanischen Bevölkerung.

Rate ratios compared to White, Non-Hispanic persons	American Indian or Alaska Native, Non-Hispanic persons	Asian, Non-Hispanic persons	Black or African American, Non-Hispanic persons	Hispanic or Latino persons
Cases ¹	1.5x	0.8x	1.1x	1.5x
Hospitalization ²	2.8x	0.8x	2.2x	2.1x
Death ^{3, 4}	2.1x	0.8x	1.7x	1.8x

Abbildung 2–18: COVID-19 – Ungleiche Betroffenheit für Infektion, Krankenhausaufenthalt und Tod nach ethnischer Gruppe, Stand 28.7.2022. (Website CDC <https://tinyurl.com/vs2h5vwy>)

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

- Unterschiede in der Exposition gegenüber dem Virus, z. B.:
 - 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 2–19: Kleine Fahrstühle in Hochhäusern: erhöhtes Infektionsrisiko.
Berlin-Marzahn, Mai 2021, eigenes Foto



COVID-19 und sozio-ökonomischer Status

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

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

Die ungleichen COVID-19-Sterberaten nach Ethnizität (in den USA „race“ oder „race-ethnicity“) in Chicago in der ersten Pandemiewelle zeigt Abbildung 2–202–21.

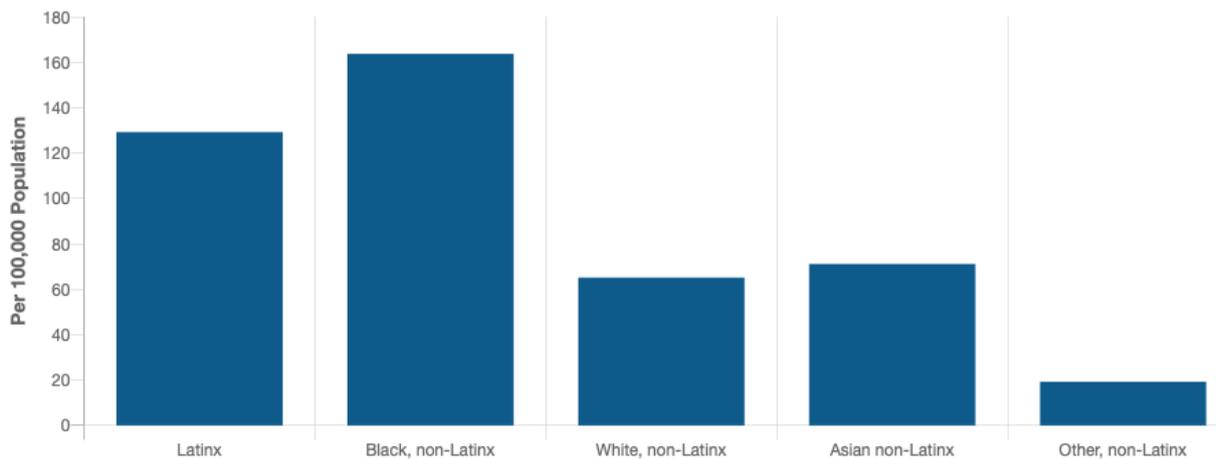


Abbildung 2–202–21: COVID-19 Sterberaten verschiedener Ethnien in Chicago bis 27.10.2020.

Quelle: City of Chicago. COVID-19-Update 27.10.2020 <https://tinyurl.com/2b9znrh7>

Anmerkung: Latinx ist eine genderneutrale Bezeichnung und ersetzt die früher gebräuchlichen Bezeichnungen Latino und Latina.

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

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

Vertiefung

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

2.7 Long COVID

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). Zur Etablierung von Long COVID als medizinische Diagnose trug eine im Internet entstandene Bewegung von Patienten bei, die eine Anerkennung ihrer subjektiven Beschwerden als Krankheit forderten (Roth und Gadebusch-Bondio 2022).

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) bietet seit Anfang Juni 2022 im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) auf der Website www.longcovid-info.de Informationen zu Long COVID. Zu den Kooperationsbeteiligten zählen neben dem RKI ein breites Spektrum von Organisationen, zu denen auch Kostenträger und Leistungserbringer im Gesundheitswesen gehören. Die Organisationen mit dem gesetzlichen Auftrag für unabhängige Gesundheits- bzw. Patienteninformationen, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und Unabhängige Patientenberatung (UPD), hat das BMG nicht einbezogen.

Definitionen

Die Weltgesundheitsorganisation hat am 16.10.2021 folgende Falldefinition veröffentlicht:

„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.“ (Pressemitteilung WHO 16.10.2021, <https://tinyurl.com/bdd3486f>; übersetzt mit www.DeepL.com/Translator).

Zu dieser Definition sei angemerkt, dass sie wenig hilfreich ist, weil sie sehr unbestimmt ist (z. B. „wahrscheinliche oder bestätigte SARS-CoV-2-Infektion“) und – wie bereits weiter oben angemerkt – verbreitete unspezifische Symptome umfasst.

Die vom britischen NICE entwickelten Falldefinitionen und die dazugehörige Liste der häufigen Symptome tragen wenig zur Minderung der Unklarheit bei.

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 1.3.2022).

Mit Long COVID werden Beschwerden beschrieben, die länger als 4 Wochen nach der Akutphase fortbestehen oder neu auftreten. Als Post-Covid-19-Syndrom werden Beschwerden bezeichnet, die länger als 12 Wochen nach der Akutphase fortbestehen und nicht durch andere Diagnosen erklärbar sind (Abbildung 2–22).

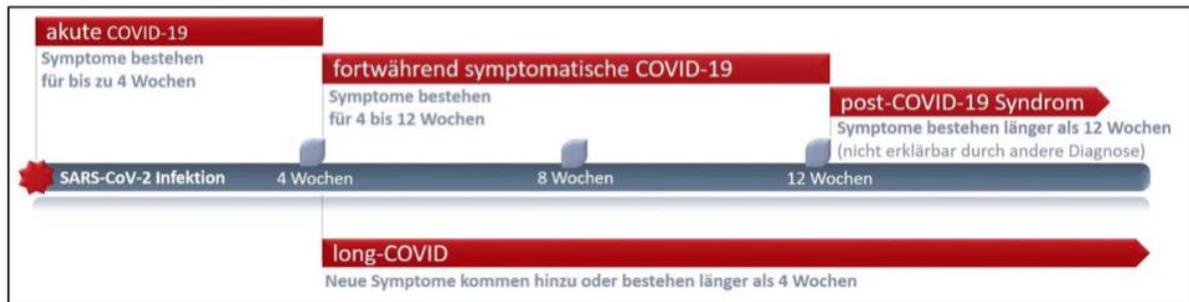


Abbildung 2–22: Überblick über COVID-19 Nomenklatur. Quelle: DGP 12.7.2021, S. 59, angelehnt an NICE

Symptome im Zusammenhang mit Long COVID

Die vom NICE als „häufig“ genannten Symptome bilden ein breites Spektrum unspezifischer Beschwerden und subjektiv wahrgenommener Beschwerden ab (Tabelle 2–4). „Unspezifisch“ bedeutet, dass Befragte das Vorliegen von einem oder mehreren dieser Symptome auch unabhängig von COVID-19 angeben.

Tabelle 2–4: Liste häufig berichteter Symptome nach COVID-19. Quelle: NICE 1.3.2022, S. 88 ff.

Symptome der Atemwege	Kardiovaskuläre Symptome	Generalisierte Symptome
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 2–4: Liste häufig berichteter Symptome nach COVID-19. Quelle: NICE 1.3.2022, S. 88 ff.

<p>Gastrointestinale Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> Unterleibsschmerzen Übelkeit und Erbrechen Diarrhöe Gewichtsverlust und verminderter Appetit 	<p>Psychologische/psychiatrische Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptome einer Depression Symptome von Angstzuständen Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung 	<p>Die folgenden Symptome und Anzeichen treten bei Kindern und Jugendlichen seltener auf als bei Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 2–23.



Abbildung 2–23: Symptome im Zusammenhang mit Long COVID. Quelle: DGP 12.7.2021, S. 59

Pathophysiologische Mechanismen

Die biologischen Grundlagen für Long COVID sind bislang, im Gegensatz zur akuten SARS-CoV-2-Infektion, nur wenig erforscht.

Die häufig umfangreiche Diagnostik von Patienten nach COVID-19 ergibt in der Regel keine wegweisenden Befunde. In einer amerikanischen Studie wurden Patienten nach COVID-19 sowie eine Kontrollgruppe, die keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatte, umfangreich untersucht (körperliche Untersuchung, Labor einschließlich Entzündungsmarker, neurokognitive Tests, Lungenfunktionstests, Echokardiographie), ohne dass sich relevante Unterschiede fanden (Sneller et al. 24.5.2022).

Diskutiert werden im Zusammenhang mit Long COVID u. a. folgende Mechanismen:

- Verbleiben von Viren z. B. in Magen-Darm-Trakt, zentralem Nervensystem und anderen Organsystemen mit ACE-Rezeptoren (s. S. 12)
- anhaltende Entzündung und
- Autoimmunität (Mehandru und Merad 1.2.2022)
- Verlust von Lungenfunktion durch Fibrosierung von Lungengewebe nach schwerem Verlauf (Dinnon et al. 7.7.2022).
- Verletzung des Endothels (Innenhaut der Blutgefäße),
- Verletzungen von Nervenfasern
- Fehlregulation des Immunsystems, Hyperinflammation (systemische Entzündungsreaktion des Organismus)
- Gerinnungsstörungen mit Thrombosen und Embolien.

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

In einer vergleichenden Untersuchung des Immunprofils von 106 Long COVID-Patienten und 106 Kontrollpersonen zeigten sich in der Long COVID-Gruppe u. a. eine Erniedrigung des Hormons Kortisol sowie eine Erhöhung von Antikörpern gegen das 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).

Studien zur Häufigkeit von Long COVID bei Erwachsenen

Studien zu Long COVID 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.

Anhaltende Symptome

In einer der ersten Studien wurden 143 aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten etwa 60 Tage nach Symptombeginn mithilfe eines Fragebogens nach anhaltenden Beschwerden befragt; 12,6 % 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. Zu den abgefragten Symptomen zählen unspezifische Beschwerden, die auch in der Allgemeinbevölkerung zu jedem Zeitpunkt häufig bejaht werden, wie z. B. Müdigkeit, Kopfschmerz, Atembeschwerden, Gelenksbeschwerden, Appetitlosigkeit und Schwindel. Bis heute sind die wissenschaftlichen Grundlagen von Long COVID schmal, es fehlt eine einheitliche Definition, die Diagnosestellung ist unterschiedlich, spezifische Therapien sind nicht verfügbar. Dies ist kein Hindernis dafür, dass das Krankheitsetikett Long COVID eine Art Siegeslauf rund um die Welt angetreten hat. Vergleichbare Beschwerden werden auch nach Infektion mit anderen Viren beschrieben und als postvirales Fatigue-Syndrom bezeichnet; dieses Beschwerdebild steht wiederum im Zusammenhang mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (engl. chronic fatigue syndrome, CFS), einem in wesentlichen Aspekten, wie Definition, Ursache und Therapie, ungeklärten Beschwerdebild (Amboss Medizinwissen <https://tinyurl.com/2p958ux7>).

In einer französischen Studie gaben Personen, die fälschlich annahmen, COVID-19 gehabt zu haben (negativer Antikörpertest gegen SARS-CoV-2), Beschwerden mit ähnlicher Häufigkeit an, wie Personen, die tatsächlich COVID-19 durchgemacht hatten (positiver Antikörpertest gegen SARS-CoV-2). Lediglich Geruchs- und Geschmacksstörungen wurden in der Gruppe mit nachgewiesener Erkrankung häufiger angegeben (Matta et al. 8.11.2021).

Ein Tagungsabstract gibt Hinweise darauf, dass Beschwerdebild bei schweren Verläufen ausgeprägter ist und auch vom Virustyp abhängt. Nach Erkrankung durch den ursprünglichen SARS-CoV-2 waren Abgeschlagenheit (Fatigue) sowie Riech- und Geschmacksstörungen häufiger und länger anhaltend im Vergleich zur 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. 24.3.2022).

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).

Psychiatrische und neurologische Langzeitfolgen

Bei Personen, die COVID-19 durchgemacht haben, finden sich etwa 60 % mehr neu festgestellte psychiatrische Diagnosen im Vergleich zu Patienten ohne COVID-19. Zu den Diagnosen zählen Angststörungen, Depression und Substanzmittelabhängigkeit. Dies ist das Ergebnis einer Auswertung

der Daten von 153.848 Personen nach COVID-19 und zwei Kontrollgruppen von jeweils mehr als 5 Mio. Personen ohne COVID-19 – eine Kontrollgruppe mit zeitgleichen Daten und eine historische Kontrollgruppe aus der Prä-Pandemiezeit. Grundlage sind die elektronischen Patientenakten der Veterans Health Administration, einer großen US-amerikanischen staatlichen Einrichtung der integrierten Gesundheitsversorgung. Die Aussagekraft der Studie könnte dadurch eingeschränkt sein, dass möglicherweise Patienten nach COVID-19 mit erhöhter Aufmerksamkeit für psychische Störungen untersucht wurden als Patienten ohne COVID-19 (Xie et al. 16.2.2022).

Das TriNetX-Netzwerks führt elektronische Patientenakten von etwa 89 Mio. Patienten zusammen. Mit den hier vorhandenen Daten wurde eine retrograde Kohortenstudie über den Zeitraum von Januar 2020 bis April 2022 durchgeführt. Dabei wurden 1.487.712 Patienten, die im Untersuchungszeitraum die Diagnose COVID-19 erhalten hatten, mit einer parallelen Gruppe von Patientinnen 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).

Kardiologische Langzeitfolgen

Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte im selben Datensatz die Häufigkeit kardiologischer Langzeitfolgen von COVID-19. Dazu wurden erneut die COVID-19-Kohorte und die beiden 2 Kontrollkohorten verglichen. Nach 12 Monaten war in der COVID-19-Kohorte die Inzidenz für Schlaganfälle, koronare Herzkrankheit, Myokarditis und Perikarditis, Herzinsuffizienz sowie Thrombosen und Embolien höher als in den Vergleichskohorten. Die Risiken waren bereits bei ambulant behandelten Patienten feststellbar und stiegen bei Hospitalisierung und bei Behandlung auf der Intensivstation jeweils an (Xie et al. 7.2.2022).

Symptomatik

Der Gesundheitszustand nach COVID-19 wurde in einer Studie untersucht, an der 1127 Patient:innen teilnahmen, die zwischen dem 7.1. und dem 29.5.2020 aus dem Jin Yin-tan-Krankenhaus in Wuhan (Wikipedia <https://tinyurl.com/2p9xaa4y>) entlassen wurden. 6, 12 und 24 Monate nach Symptombeginn nahmen die Probanden an einem 6-Minuten-Gehtest teil, erhielten Laboruntersuchungen und wurden zu seelischer Gesundheit, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Rückkehr in Berufstätigkeit und medizinische Versorgung befragt, eine Untergruppe erhielt einen Lungenfunktionstest und eine Röntgenaufnahme der Lunge. Zum Vergleich wurde den 1127 COVID-19-Probanden jeweils eine in wesentlichen Merkmalen Person gleiche oder ähnliche Person

zugeordnet („matching“). 65 % der COVID-19-Probanden gaben mindestens ein Symptom aus einer Liste von 16 Symptomen an, hingegen 32 % aus der Nicht-COVID-19-Gruppe. Alle 16 Symptome wurden häufiger in der COVID-19-Gruppe angegeben, jedoch alle – wenn auch seltener – in der Nicht-COVID-19-Gruppe. Die Studie zeigte auch eine deutliche Tendenz zur Besserung der Beschwerden nach COVID-19 sowie einen Zusammenhang der Symptome mit der Schwere des Krankheitsverlaufs (Huang et al. 11.5.2022).

Ob auch eine Durchbruchinfektion (break-through infection, BTI) zu Long COVID führen kann, wurde mithilfe der Datenbank von Veterans Affairs untersucht, einer Einrichtung der amerikanischen Regierung, u. a. zur medizinischen Versorgung von Veteranen. Im Vergleich zu einer zeitlich parallel ausgewerteten Kontrollgruppe von Nicht-Infizierten (knapp 5 Mio. Personen) waren Long COVID-Symptome in der BTI-Gruppe (33.940 Personen) um etwa 50 % häufiger, entsprechend 122 pro 1000 Patienten. Auch die Sterblichkeit war in der BTI-Gruppe erhöht, und zwar um 75 % bzw. 13 pro 1000 Patienten. Weiterhin wurde ein Vergleich der hospitalisierten BTI-Patienten mit 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).

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

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 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).

2.7.2 Long COVID bei Kindern

In einer systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse auf Grundlage von 21 Studien mit 80.071 Kindern ergab sich 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).

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

Auch in der bereits erwähnten Studie von Molteni et al. (3.8.2021) 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.



Auf den Punkt gebracht: Long COVID bei Kindern

Die Datenlage zu Long COVID bei Kindern ist noch sehr schwach, die bisherige Evidenz deutet aber hin, dass es sich um ein echtes, wenn auch nicht häufiges Phänomen handelt.

2.7.3 Diagnostisches Vorgehen und Management

Im Rahmen einer primärärztlichen Basisdiagnostik sollten Screeningfragen zu häufigen Long COVID-Symptomen gestellt werden, wie körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Angst und depressive Verstimmung. Neben der körperlichen Untersuchung sollten objektive Maße wie Blutdruck,

Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erfasst und einige gezielte Laboruntersuchungen durchgeführt werden (DGP 12.7.2021). Ergeben sich hier keine gravierenden Befunde, scheinen weitere apparative Untersuchungen, wie Lungenfunktionsuntersuchung, CT und Echokardiographie nur selten Ergebnisse mit therapeutischen Konsequenzen zu ergeben, so zumindest lauten die Ergebnisse einer Studie mit 595 Patienten einer Post-COVID-Ambulanz, von denen die meisten über anhaltende Luftnot klagten (Reuken et al. 1.6.2022).

Spezifische Therapien für Long COVID gibt es nicht, was in Anbetracht der Unbestimmtheit der Diagnose nicht verwunderlich ist. Ergibt die primärärztliche Abklärung keine erklärenden körperliche Befunde, ist eine psychosoziale Begleitung und bei Vorliegen von Hinweisen auf psychische Störungen wie Depression, Angststörung, PTBS, Zwangsstörung, Somatisierungsstörung und Anpassungsstörung eine entsprechende Abklärung durchzuführen (DGP 12.7.2021).



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 organopathologischen 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 Long COVID-Betroffene hilfreich sein.

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

2.7.4 Vorläufiges Fazit zu Long COVID

Long COVID ist eine neue Diagnose auf dem unsicheren Terrain weit verbreiteter unspezifischer subjektiver Beschwerden. Zumeist finden sich keine erklärenden organische oder laborchemische 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, ihre Leiden ernst zu 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).

3 Nicht-pharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz

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

Zu den NPIs zählen

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

Zumeist wird eine Kombination von NPIs entsprechend der aktuellen Entwicklung behördlich angeordnet oder empfohlen. Die Handhabe für behördliches Handeln gibt hier das Infektionsschutzgesetz (§ 28a, s. S. 252).

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

3.1 Aerosolübertragung und Infektionsgeschehen

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

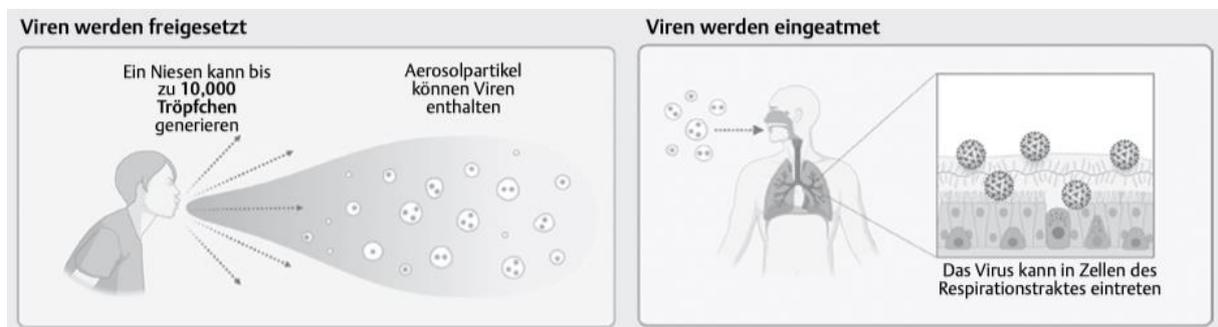


Abbildung 3–1: Übertragung von virushaltigen Aerosolpartikeln. Quelle: Held et al. 15.7.2022

Aerosole sind feste oder flüssige Schwebeteilchen (Aerosolpartikel, Abbildung 3–1), die von Luft umgeben werden. Das SARS-CoV-2 befindet sich in den flüssigen Partikeln der Atemluft von Virusträgern. Über Atmung, Niesen, Husten, Sprechen, Singen und Schreien wird virushaltiges Aerosol an die Außenluft abgegeben. Einmaliges Niesen kann bis zu 10.000 Tröpfchen hervorbringen. Aufgrund ihrer geringen Größe von etwa 0,1 Mikrometer verbleiben Aerosole eine gewisse Zeit in der Luft und können von Anderen über die Einatmung in die Luftwege aufgenommen werden. Die Dauer des Verbleibs des Virus in der Luft und somit das Übertragungsrisiko ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Beim Übertragungsrisiko spielt insbesondere die Viruskonzentration in der Einatemluft eine Rolle. In nicht gelüfteten Innenräumen verteilen sich die Aerosole gleichmäßig und sinken je nach Durchmesser und Dichte der Schwerkraft folgend ab. Luftströmungen in unbelüfteten Innenräumen verzögern das Absinken und bewirken, dass Aerosol über Stunden in der Raumluft verbleibt. In Außenbereichen werden Aerosole durch die stets vorhandene Luftströmung abtransportiert und ihre Konzentration verdünnt (Held et al. 15.7.2022). Inwieweit dies auch für Großereignisse in überdachten Sportstadien gilt (Abbildung 3–2), ist nicht gut erforscht.

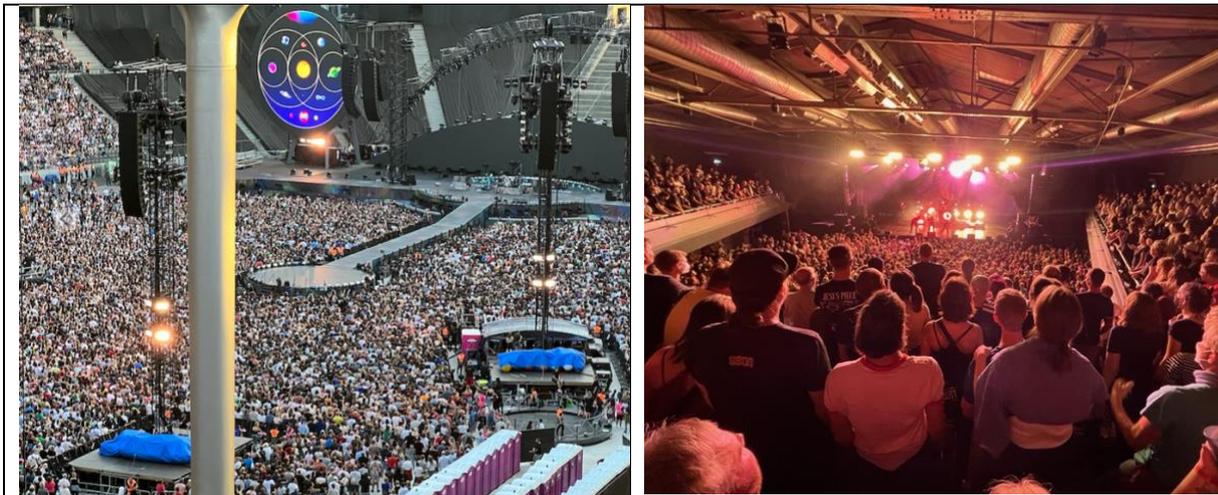


Abbildung 3–2: links: Coldplay im ausverkauften Olympiastadion Berlin, Blick von der Osttribüne, 12.7.2022. Halbüberdacht, nach oben viel Luft.

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

Twitter 12.8.2022:



Es könnte COVID-19 sein.

3.2 Testen, Nachverfolgen und Isolieren

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

Testen

Tests dienen dazu, Infektionsfälle zu identifizieren. Im Falle einer Epidemie bzw. Pandemie ist festzulegen, wer getestet werden soll. In der Nationalen Teststrategie SARS-CoV-2 sind Kriterien für die Allgemeinbevölkerung, für Personen in Einrichtungen (z. B. Krankenhäuser, Altenheime) und für Einreisende aus Risikogebieten festgelegt. Bei der einer Teststrategie sind u. a. das Schutzziel, die erwartete Inzidenz, Laborkapazitäten, die Testgüte (s. S. 30) der jeweiligen Tests zu berücksichtigen und die Kostenträgerschaft zu bestimmen. Der aktuelle Stand der Nationalen Teststrategie (s. S. 41) 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. 268) beigetragen haben (Abbildung 3–3).

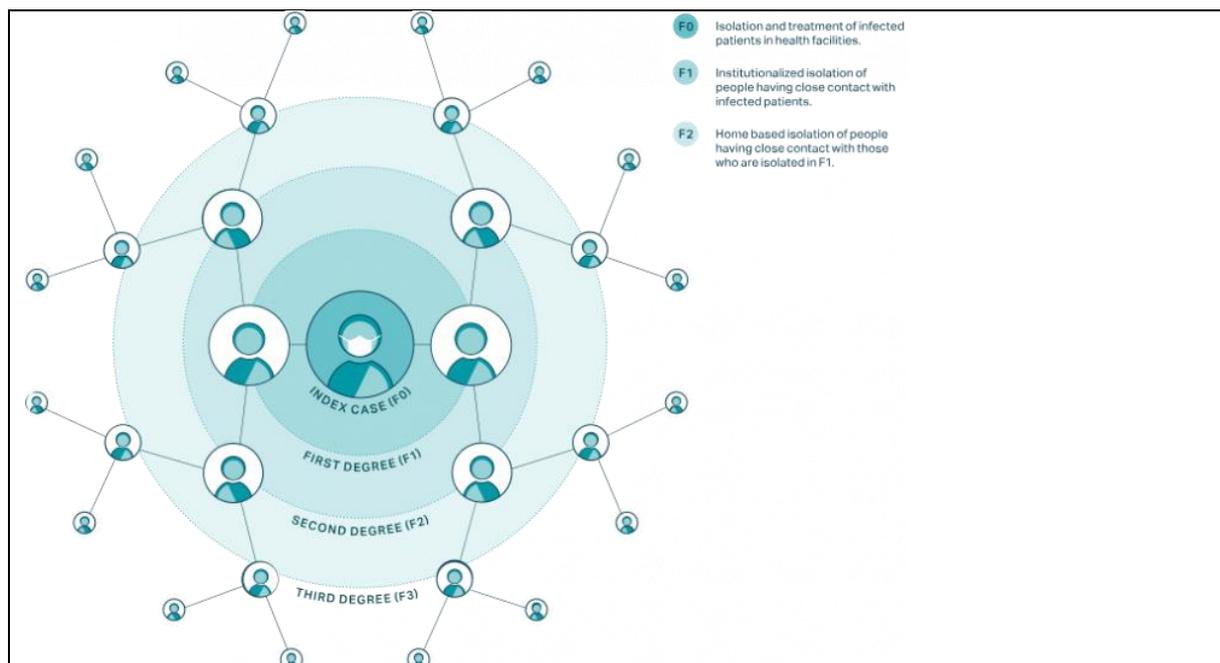


Abbildung 3–3: Kontaktpersonennachverfolgung bis zu Kontaktpersonen III. Grades in Vietnam.

Quelle: Pollack et al. 30.6.2020. Copyright CC BY 4.0.

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

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

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

Vertiefung

- RKI. Kontaktpersonen-Nachverfolgung bei Infektionen durch SARS-CoV-2
<https://tinyurl.com/yxqplsjh>
- RKI. Infografik Kontaktpersonennachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen.
<https://tinyurl.com/wjfl4pa>

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.

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.

3.3 Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen

Die Einhaltung eines Abstandes zu anderen Personen von mindestens 1,5 m und die Beschränkung von Kontakten („physical/social distancing“, Abbildung 3–5) 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 3–4: 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 Abstandsregel 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 Abstandsregel 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 Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen aufgetreten wären (Glogowsky et al. 22.9.2021).



Abbildung 3–5: Sicher wirksam: Abstand halten.

Quelle: Kampagne der Berliner Verkehrsbetriebe, eigene Fotos



Abbildung 3–6: Frühjahr 2022: Man darf wieder zusammenrücken, Abstand von 3 Corgis nicht mehr erforderlich. Wilfried Fitzenreiter. Drei Mädchen und ein Knabe, CityQuartier DomAquaree, Berlin. Eigenes Foto

3.4 Mund-Nase-Schutz



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 wäre während der SARS-CoV-2-Pandemie die Inzidenz von Infektionen, die Zahl schwerer Verläufe und die Zahl der COVID-19-Todesfälle höher gewesen.
- Die Effektivität ist von der Pandemiesituation abhängig (u. a. Inzidenz, Eigenschaften der vorherrschenden Virusvariante, wie Immunflucht, Übertragbarkeit und Pathogenität).
- Relevante schädliche Wirkungen für das Tragen von Mund-Nase-Schutz sind nicht belegt.

Mund-Nase-Schutz (MNS) ist eine physikalische Barriere für die Abgabe und Aufnahme virushaltiger Partikel aus der Atemluft (Abbildung 3–1). Das Herausfiltern von virushaltigen Partikeln aus der

- Ausatemluft dient dem Schutz anderer Personen (Fremdschutz),

- Einatemluft dient dem Schutz der eigenen Person (Selbstschutz).

Maskenarten

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

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

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

Evidenz zum Mund-Nase-Schutz

Die Wirksamkeit von MNS in Verbindung mit der Pflicht, ihn in bestimmten Bereichen zu tragen, war und ist Gegenstand bisweilen heftiger Kontroversen mit teils polemisch vorgebrachten Aussagen („Die Maske: Symbol der Unterwerfung“). Die Studienlage hat sich seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie deutlich verbessert. Es liegen Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, cluster-randomisierten Studien, natürlichen Experimenten, Fall-Kontroll-Studien, Modellierungsstudien sowie Laborstudien vor. In der Zusammenschau dürfte die Senkung der Inzidenz von SARS-CoV-2-

Infektionen, schweren COVID-19-Verläufen und COVID-19-bedingten Todesfällen als gesichert gelten. Überzeugende Hinweise für gravierende Schäden durch das Tragen von MNS liegen nicht vor.

Cochrane Review

Eine Cochrane Review (s. S. 277) fasst die Ergebnisse von Studien bis Anfang April 2020 zusammen. In 9 Studien, 8 davon cluster-randomisiert (s. S. 275), wurden die Effekte von medizinischen Masken, FFP2-Masken und Stoffmasken im Vergleich zu keiner Maske untersucht. Es ergab sich kein klares Ergebnis zur Effektivität des MNS, weil die Studien nicht ausreichend groß und ihre Biasrisiken hoch waren. Noch dazu bezog sich keine der Studien auf eine Pandemiesituation (Jefferson et al. 20.11.2020).

Randomisierte kontrollierte Studie

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

Dafür sind mehrere Gründe zu nennen:

- Der Endpunkt bezog sich ausschließlich auf den Selbstschutz, nicht auf den Fremdschutz.
- Die SARS-CoV-2-Inzidenz war im Untersuchungszeitraum niedrig, bei höherer Inzidenz ist eine höhere Effektivität von MNS zu erwarten.
- Es ist unklar, inwieweit die Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe der Empfehlung, die Maske zu tragen, folgten.
- FFP2-Masken sind effektiver als die hier eingesetzten medizinischen Masken.
- Der Vorteil von etwa 15 % weniger Infizierten in der MNS-Gruppe wäre bei einer größeren Zahl an Probanden möglicherweise statistisch signifikant geworden.

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

Cluster-randomisierte Studie

In einer cluster-randomisierten Studie in Bangladesch wurden 600 Dörfer randomisiert. Je 300 Dörfer erhielten entweder ein Interventionspaket oder dienten als Vergleichsregion. Die Interventionen

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

Natürliche Experimente

Der Maskenpflicht in Kindergärten und Schulen ist 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. 275) 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).

Nach Aufhebung der Maskenpflicht in Schulen im Großraum Boston im Februar 2022 behielten nur 2 von 79 Schulbezirken die Maskenpflicht bei. Diese zwei waren im Durchschnitt sozial und von den Schulgebäuden her schlechter gestellt als die anderen. Abbildung 3–7 zeigt annähernd identische Raten für COVID-19-Fälle (Null-Linie) vor der Aufhebung der Maskenpflicht. Unmittelbar nach der Aufhebung stiegen die Fallzahlen für Lehrer und Schüler in den Bezirken ohne Maskenpflicht an (Cowger et al. 9.8.2022). Die Annahme, dass die Ergebnisse ursächlich mit dem Tragen bzw. Nicht-Tragen von MNS zusammenhängen, liegt nahe.

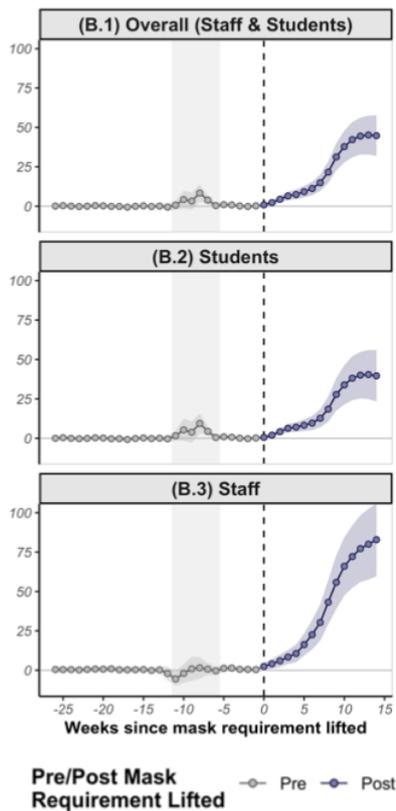


Abbildung 3–7: Unterschiede der Inzidenz (kumulierte Inzidenzraten) von Schulbezirken vor und nach Aufhebung der Maskenpflicht. Quelle: Cowger et al. 9.8.2022

Kohortenstudie

In einer Schweizer Studie wurden 2019 Beschäftigten 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 3–8 zeigt das Ansteigen der Infektionsraten mit der Expositionsdauer und den besseren Schutz durch FFP2-Masken im Vergleich zu chirurgischen Masken.

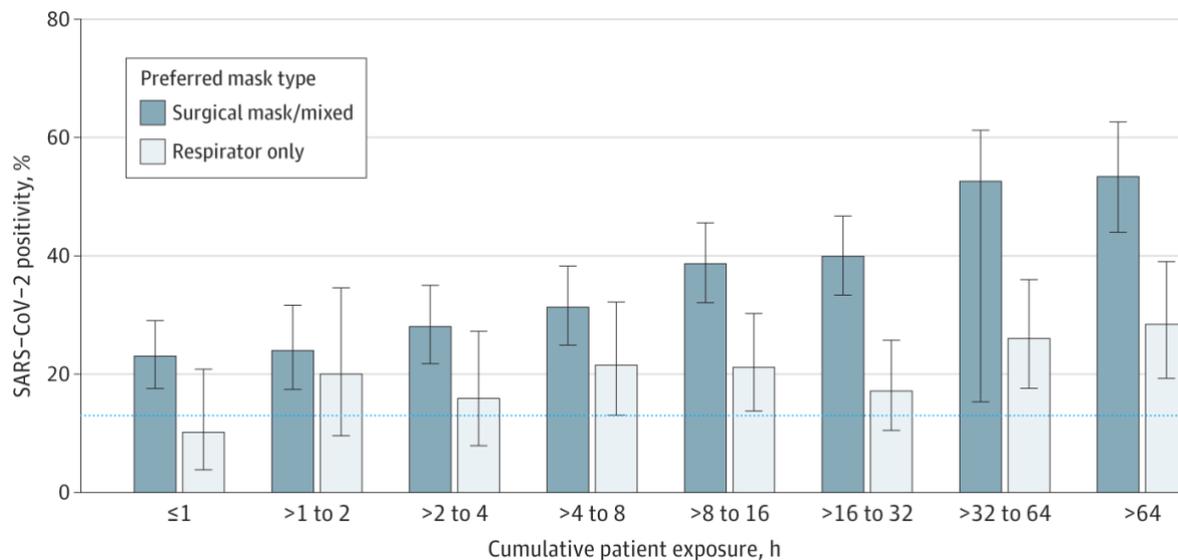


Abbildung 3–8: Infektionen mit SARS-CoV-2 bei Beschäftigten im Gesundheitswesen in Abhängigkeit vom getragenen Maskentyp und der kumulierten Dauer der Kontakte zu COVID-19-Patienten (in Stunden). Hellblaue Säulen: FFP2-Masken. Dunkelblaue Säulen: vorzugsweise chirurgische Masken. Quelle: Dörr et al. 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 3–9 (Andrejko et al. 4.2.2022).



Abbildung 3–9: Schutzwirkung von Stoffmasken, chirurgischen Masken und N95-Masken bei ständigem Tragen in Innenräumen. Quelle: Andrejko et al. 4.2.2022



Abbildung 3–10: Maskenpflicht und Mindestabstand auch auf Langeoog. Eigenes Foto, Oktober 2021

Modellierungsstudien

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 FFP2-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 3-1 und Abbildung 3-11).

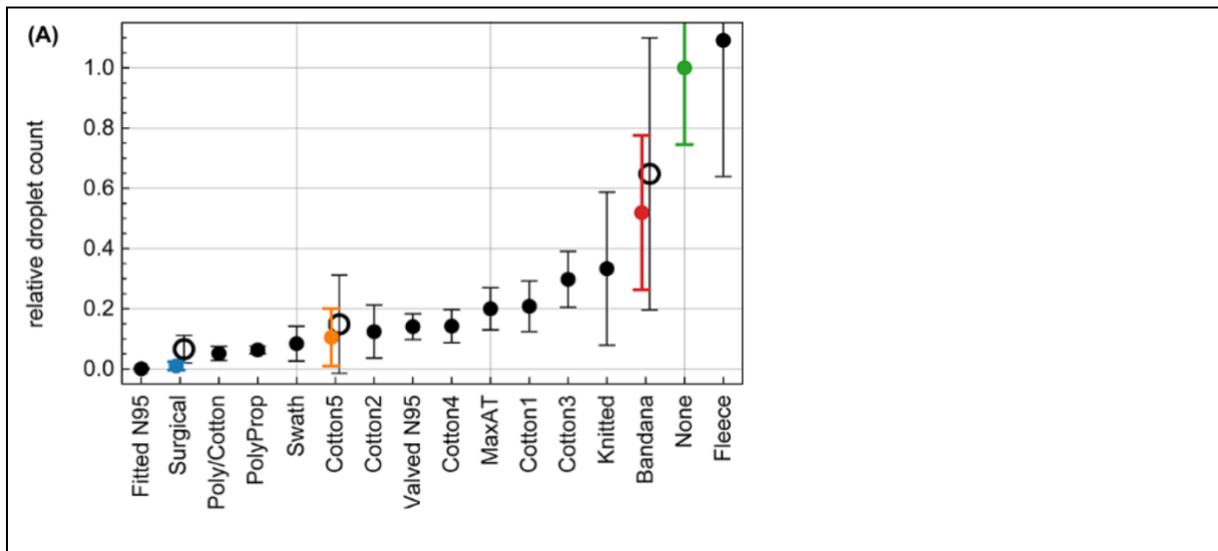


Abbildung 3–11: Tröpfchendurchlässigkeit beim fünfmaligen Sprechen des Satzes „Stay healthy people“ mit unterschiedlichen Gesichtsmasken. Tröpfchenzahl ohne Maske 1.0

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

Unerwünschte Wirkungen von MNS

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

In einer deutschen Studie wurde die Auswirkung von chirurgischen Masken, FFP2-Masken mit Ausatemventil 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 Ausatemventil 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 Ausatemventil die Rückatmung von Kohlendioxid vermeiden und dadurch für staubbelastete Arbeitsplätze geeignet sind; für den Infektionsschutz werden sie aber wegen fehlendem Fremdschutz nicht empfohlen.

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

höheres Belastungsempfinden korrelierte mit der Atem- und Herzfrequenz, nicht aber mit den belastungsbedingten Veränderungen der Blutgase (Georgi et al. 2020).

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

Eine weitere Annahme lautet, dass das Tragen einer Maske ein falsches Gefühl von Sicherheit gibt, was die Menschen dazu verleite, andere Maßnahmen wie Abstandsregeln und Händehygiene zu vernachlässigen; in der Studie von Abaluck et al. (3.12.2021, s. S. 79) fand sich kein Zusammenhang zwischen der Verwendung von Masken und dem Abstandsverhalten.

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



Abbildung 3–12: „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>

3.5 Lüften und Luftreinigung zur Reduktion der Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen

Die S3-Leitlinie „Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen“ enthält Empfehlungen zum Lüften und zum Einsatz von Luftreinigungsgeräten zur Minderung der Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen. Die Evidenzgrundlage liefert eine Cochrane Rapid Scoping Review (Krishnaratne et al. 17.12.2020, aktualisiert 2022).

Die Leitlinie empfiehlt regelmäßiges und ausreichendes **Lüften** von Klassenzimmern mittels Querlüftung bei weit geöffneten Fenstern „alle 20 Minuten für 3-5 Minuten, im Sommer alle 10-20 Minuten, außerdem nach jeder Unterrichtsstunde über die gesamte Pausenzeit“. Es handelt sich um eine starke Empfehlung. Die Qualität der vorliegenden Evidenz wird von den Autor:innen jedoch als sehr niedrig bewertet.“ (AWMF 7.2.2021, S. 15)

Der Einsatz **mobiler Luftreinigungsgeräte** könne als ergänzende Maßnahme erwogen werden, wenn grundsätzlich eine ausreichende Lüftung gewährleistet werden kann. Die Evidenz zur Wirksamkeit hinsichtlich Minderung der Virusübertragung und Infektion ist jedoch schmal (AWMF 7.2.2021, S. 17).

Bezüglich der Übertragung durch Aerosol in Innenräumen stellen sich Fragen nach der für eine Infektion erforderlichen Viruslast, den wichtigsten Einflussfaktoren dafür, dass eine Übertragung stattfindet und dem Einfluss von Präventionsmaßnahmen. Dafür analysierten Kriegel et al. (2021) retrospektiv 25 COVID-19-Ausbrüche im Jahr 2020 mit Infektionsraten von 4 bis 100 %, die sie in folgende Kategorien einteilten: Chorproben, Treffen mit hoher bzw. geringer körperlicher Aktivität, Ausbrüche in öffentlichen Verkehrsmitteln und kleinere, weniger gut dokumentierte Ausbrüche. Die Ergebnisse bestätigen bisherige Annahmen, lassen aber die Anwendbarkeit auf die Omikronvariante offen. Für den Ausbruch durch Aerosolübertragung ist eine hohe Viruslast erforderlich. Der sog. personenbezogene Luftvolumenstrom pro Aufenthaltsstunde ist 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 Antigentests identifiziert und von den jeweiligen Innenräumen ferngehalten werden (Kriegel et al. 2021).

3.6 Kontaktbeschränkungen

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.

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).

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

Brauner et al. (2021; published online 15.12.2020) schätzten die Wirksamkeit kontaktbeschränkender Maßnahmen in der SARS-CoV-2-Pandemie auf Grundlage von Daten aus 41 Ländern, die zwischen Januar und Mai 2020 erhoben wurden. Untersucht wurden die Interventionen Beschränkung der Versammlungsgröße, Geschäftsschließungen, Schließung von Bildungseinrichtungen und Ausgangsbeschränkungen. Dazu wurden Veränderungen im Infektionsgeschehen vor und nach Einführung der jeweiligen Maßnahme(n) erfasst. Berechnet wurden die Effekte einzelner NPIs und von gleichzeitig eingeführten Kombinationen von NPIs. Mithilfe eines anspruchsvollen Rechenmodells kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Beschränkung der Größe von Menschenansammlungen die Verbreitung des SARS-CoV-2 am stärksten mindert, gefolgt von der Schließung von Schulen und Universitäten und der Schließung von nicht essenziellen Geschäften. Waren diese Maßnahmen in Kraft, trugen zusätzliche Ausgangssperren nur noch wenig zur Eindämmung bei. Nicht berücksichtigen konnten die Autoren die Rahmenbedingungen und die Befolgung der Maßnahmen sowie den Effekt weiterer Maßnahmen wie Schließung von Kindertagesstätten, MNS, soziale Distanz und die jeweiligen Strategien von Testen, Nachverfolgen und Isolieren (s. S. 37).

3.7 Weitere Evidenz zur Wirksamkeit der Schutzmaßnahmen

Evidenz zur Wirksamkeit von NPIs bei einer Pandemie war zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie eher rar. Naturgemäß bezog sich die vorhandene Evidenz auf vorherige Pandemien mit andersartigen Erregern (s. S. 269). Die Studienlage hat sich seitdem deutlich verbessert, viele Fragen lassen sich heute mit einem höheren Grad an Sicherheit beantworten. Viele Möglichkeiten, während der Pandemie Wissen durch Studien zu gewinnen, sind allerdings bislang nicht genutzt worden. Auch werden Studien zu pharmakologischen Interventionen finanziell unverhältnismäßig besser gefördert.

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 einzelner Interventionen erschwert. Auch kann die jeweilige Pandemiesituation einen Unterschied machen, die z. B. gekennzeichnet ist durch Eigenschaften der jeweils vorherrschenden Virusvariante, durch die jeweilige Inzidenz und die aktuelle Ausbreitungsdynamik. Die Wirksamkeit einer NPI kann von zahlreichen weiteren Faktoren 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 aus der Evidenzlage resultierende Unsicherheit lässt Raum für Kontroversen bezüglich der Legitimität von Public Health-Maßnahmen, die der Bevölkerung von der Politik auferlegt werden. Evidenzlücken und Unsicherheiten sind jedoch keine Evidenz für Unwirksamkeit (Luján und Todt 2020). Nicht-Handeln sollte daraus in sinnvoller Anwendung des Vorsorgeprinzips nicht gefolgert werden. Vielmehr sollte die Wirksamkeit von NPIs auf Grundlage der Zusammenschau geeigneter Studien unterschiedlicher Disziplinen und unterschiedlicher Methodologie beurteilt werden (s. S. 273).

Über die bei einzelnen NPIs bereits angeführten Studien seien im Folgenden noch 3 systematische Übersichtsarbeiten genannt.

3.7.1 Systematische Übersichtsarbeiten

Die Wirksamkeit staatlicher angeordneter NPIs in der 2. COVID-19-Pandemiewelle wurden in einer Modellierungsstudie (s. S. 276) 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. 226). 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 37 Studien zu Maßnahmenbündeln ergab eine Minderung der COVID-19-Inzidenz für Händewaschen, MNS und Abstandsregel (Talic et al. 18.11.2021).

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

Chu et al. (2020) kommen in einer systematischen Übersichtsarbeit über 172 Beobachtungsstudien, von denen 44 in eine Metaanalyse eingingen, zum Ergebnis, dass sowohl ein Sicherheitsabstand von 1 m oder mehr als auch Mund-Nase-Schutz unterschiedlicher Beschaffenheit die Übertragung des Virus deutlich mindern. Für beide Maßnahmen fanden sich keine nennenswerten Risiken. Die hinzugezogenen Studien beziehen sich auf frühere Erfahrungen mit dem SARS-Coronavirus und dem MERS-Coronavirus (s. S. 11).

3.7.2 Befolgung von Schutzmaßnahmen

Die Befolgung der Schutzmaßnahmen bewegt sich stabil auf hohem Niveau. Auf einer Skala von 1 (nie) bis 5 (immer) liegt der Durchschnittswert für das Tragen einer Atemschutzmaske bei 4,5 und für das Einhalten der Abstandsregel bei 4,1, für das Meiden geschlossener Räume mit schlechter Belüftung bei 3,6 (Abbildung 3–13).

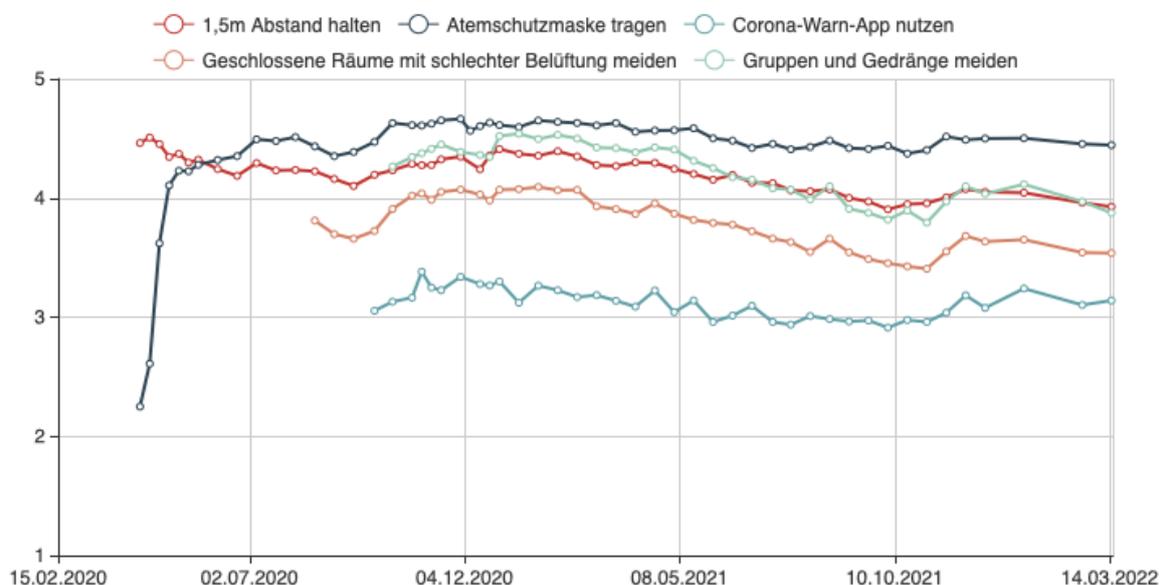


Abbildung 3–13: Befolgung von Schutzmaßnahmen. y-Achse: Skala 1 (nie) bis 5 (immer), Häufigkeit bezogen auf die letzte Woche. Quelle: COSMO-Studie, Cosmo Explorer, Stand 18.3.2022
<https://tinyurl.com/3vr9wk28>

Das Befolgen der Schutzmaßnahmen hängt u.a. mit dem zwischenmenschlichen Vertrauen zusammen. Befragte mit einem sehr niedrigen zwischenmenschlichen Vertrauen befolgen den Ergebnissen der SOEP-CoV-Studie (s. S. 298) zufolge Schutzmaßnahmen weniger häufig als solche mit einem niedrigen, mittleren, hohen und sehr hohen Vertrauen (Abbildung 3–14).

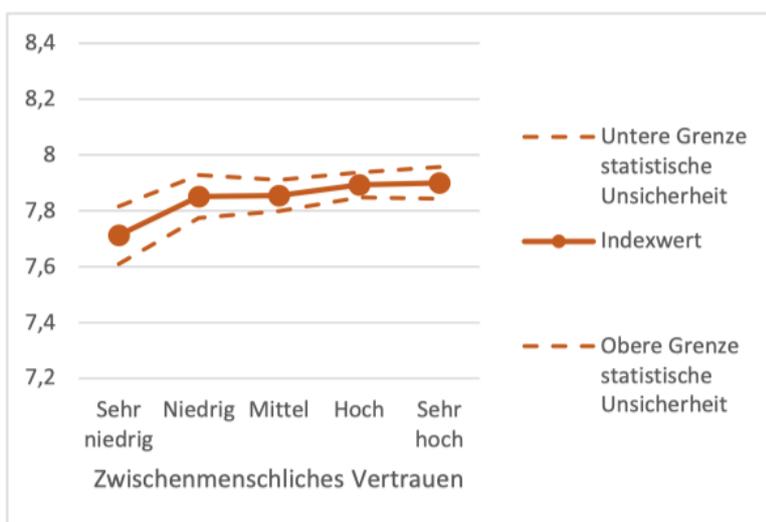


Abbildung 3–14: Befolgung von 9 COVID-19-präventiven Verhaltensweisen nach zwischenmenschlichem Vertrauen. y- Achse: Durchschnittliche Anzahl der befolgten Verhaltensweisen. Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

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 3–15).

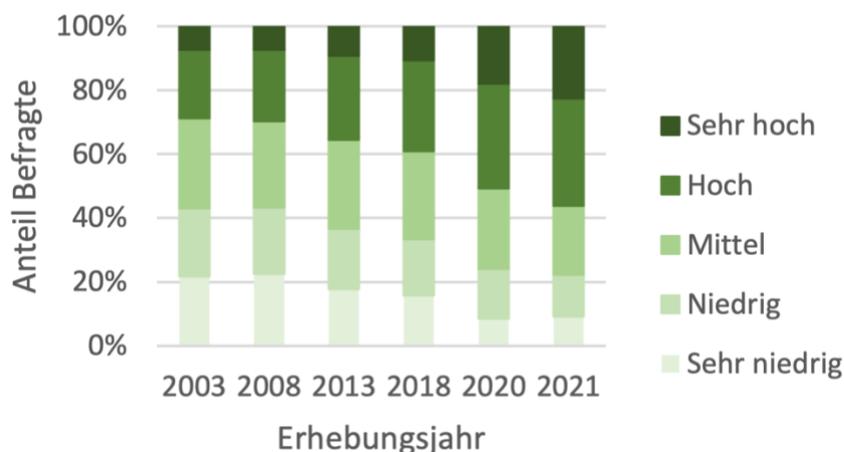


Abbildung 3–15: Zwischenmenschliches Vertrauen in der SOEP-CoV-Studie.

Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

3.8 Apps

3.8.1 Corona-Warn-App

Die Corona-Warn-App des RKI wurde zur Unterbrechung von Infektionsketten entwickelt. Die App erfasst Risikobegegnungen, sie meldet einem Handynutzer, wenn er über eine längere Zeit näher als etwa 2 m an eine positiv getestete Person gekommen ist, die dies der App mitgeteilt hat. Weiterhin zeigt die App die 7-Tage-Inzidenz und Neuinfektionen für Deutschland und lokal sowie den Stand der Impfaktion. Sie enthält eine Teststellensuche und bietet die Möglichkeit, Testergebnisse und das EU-Impfzertifikat zu übertragen. Bis März 2022 verzeichnet die Corona-Warn-App knapp 44 Mio. Downloads.

Die App wurde gemeinsam von RKI, SAP und Deutscher Telekom entwickelt. Seit dem 16.6.2020 ist sie in Deutschland verfügbar, seit Anfang Juli EU-weit in über 20 Sprachen (Website RKI <https://tinyurl.com/yyo8h7zt>).

Der aktuellen wissenschaftlichen Auswertung zufolge spenden täglich etwa 12. Mio. Nutzende ihre Daten; 5 Personen werden im Mittel durch eine positiv getestete Person gewarnt; etwa 11 Personen erhalten eine Warnung über eine Risikobegegnung mit niedrigem Risiko; etwa jede fünfte Person mit einer Begegnung mit erhöhtem Risiko und einem anschließenden PCR-Test hatte ein positives Ergebnis (Website RKI 15.10.2021 <https://tinyurl.com/pne2frc6>).

Der Bundestag hat 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.

Vertiefung

- Aktuelle und früherer Zahlen und Fakten zur Corona-Warn-App <https://tinyurl.com/97p8ppbk>
- Ergebnisse der wissenschaftlichen Evaluation <https://www.coronawarn.app/de/science/>

3.8.2 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 bei der „digitalen Unterstützung des gesellschaftlichen Lebens“ unterstützen (www.luca-app.de Juni 2022).



Abbildung 3–16: Luca-App: Noch in der Gastronomie verbreitet. Eigenes Foto

3.8.3 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).

3.8.4 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>).

3.8.5 Inzidenz saisonaler Atemwegserkrankungen

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 3–17). Der Abfall der blauen Linie (Saison 2019/202) 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.

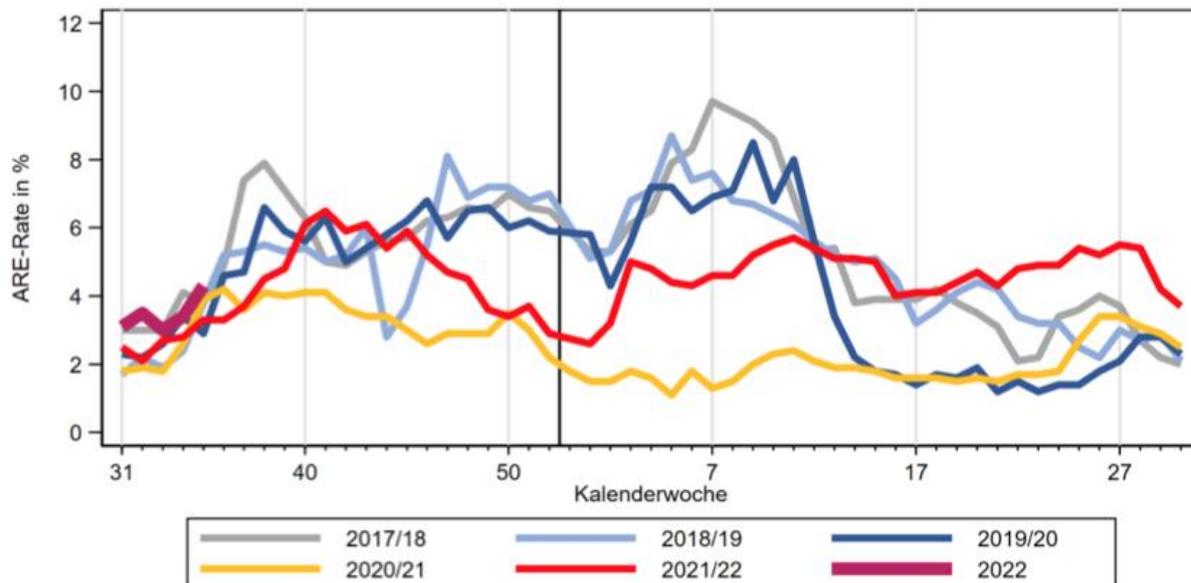


Abbildung 3–17: Vergleich der für die Bevölkerung in Deutschland geschätzten ARE-Raten (in Prozent) in den Saisons 2017/18 bis 2021/22, bis 35. KW 2022. Der schwarze, senkrechte Strich markiert den Jahreswechsel. Quelle: RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza. ARE-Wochenbericht 29.8. bis 4.9.2022 <https://tinyurl.com/fcrxx4j3>

Ein Beispiel für den Rebound-Effekt ist die Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV), dem weltweit häufigsten Erreger von Atemwegsinfektionen bei Kindern bis 2 Jahren. Das Virus ist hochansteckend, die meisten Kinder machen die Infektion in ihren erste 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. Die Ergebnisse der PCR-Tests eines New Yorker Krankenhauslabors auf RSV bei 0- bis 18-Jährigen für den Zeitraum Januar 2016 bis Mai 2021 zeigt, dass die Saison 2020/2021 praktisch ausgefallen ist, jedoch ab Februar 2021 ein steiler Anstieg der Inzidenz beobachtet wurde, lange vor dem üblichen Beginn der RSV-Saison im September (Abbildung 3–18).

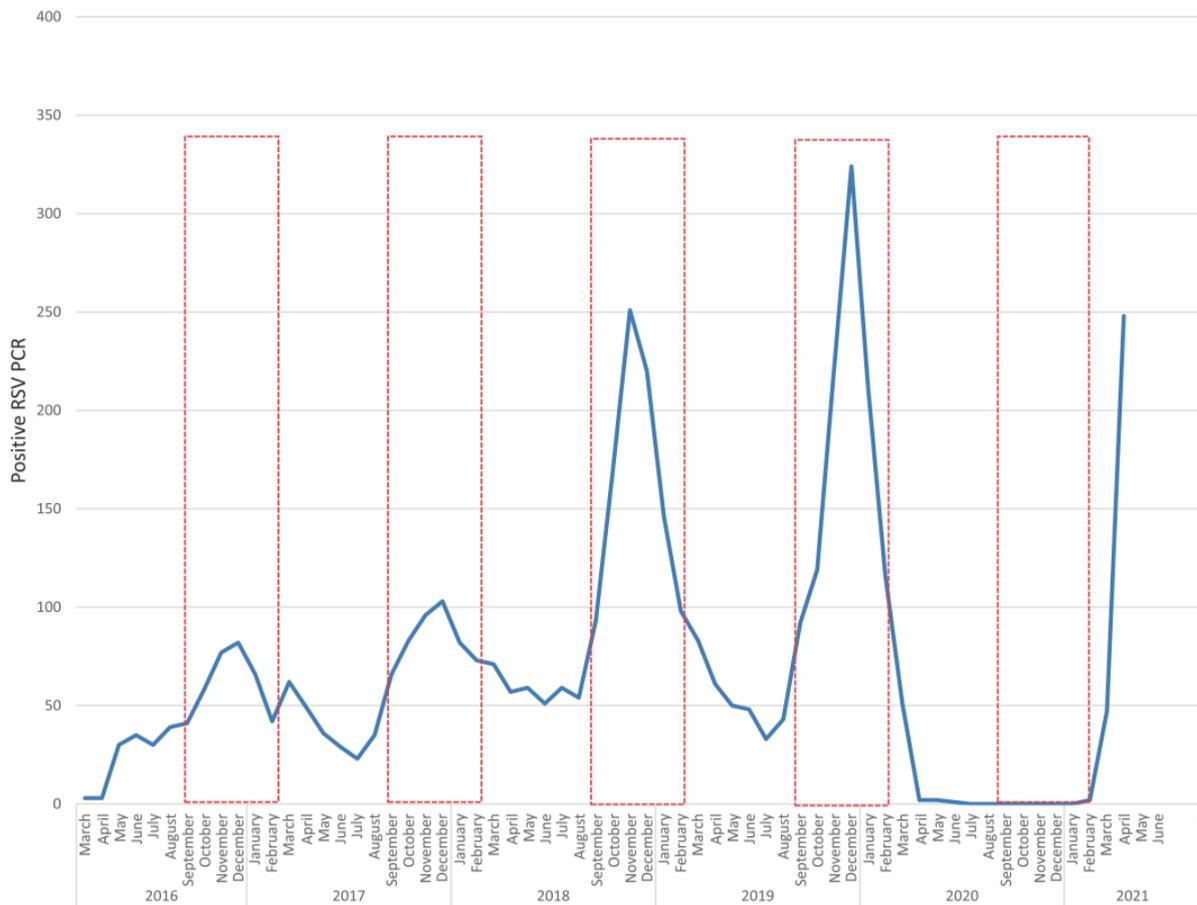


Abbildung 3–18: Positive PCR-Tests auf RSV von 2016 bis 2021. Die gestrichelten roten Kästen bezeichnen die typische RSV-Saison von September bis Februar jeden Jahres. Es zeigt sich ein minimales Auftreten der Infektion in der Saison 2020/2021 mit einem Anstieg im März außerhalb der Saison. Quelle: Agha und Avner 2021

Auch 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 (Abbildung 3–19, Lange et al. 11.8.2021). Die aktuelle 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, arzteblatt 27.10.2021 <https://tinyurl.com/2uahnfh47>).

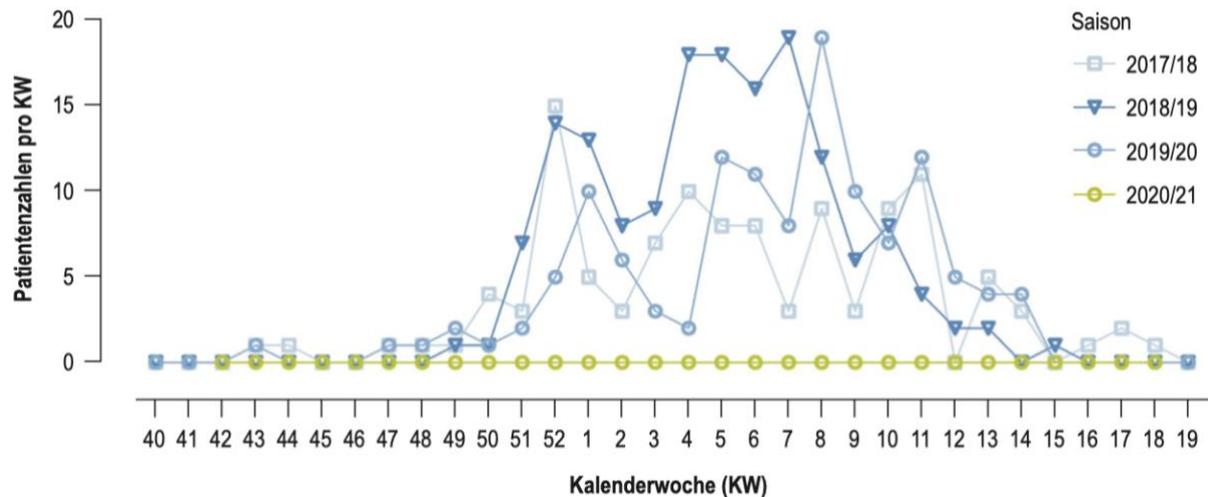


Abbildung 3–19: Krankenhausbehandlungen (Patientenzahlen pro Kalenderwoche) in Norddeutschland (Zentren Hannover, Oldenburg, Flensburg) wegen Atemwegsinfektion mit dem respiratorischen Synzytialvirus (RSV). Quelle: Lange et al. 11.8.2021

3.9 Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen

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

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

Effekte von Infektionsschutzmaßnahmen

- beziehen sich auf Outcomes im Vergleich zum unbeeinflussten Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie; Bezogen auf die COVID-19-Mortalität würde das beispielsweise bedeuten, die jetzigen Daten zur Mortalität mit der Mortalität zu vergleichen, wie sie ohne Infektionsschutzmaßnahmen gewesen wäre; diese Daten liegen naturgemäß nicht vor, sondern müssen mit Modellierungen errechnet werden, die auf einer Reihe von Annahmen beruhen
- ergeben sich in allen Lebensbereichen; es müssen Entscheidungen getroffen werden, welche Bereiche als relevant und erfassbar betrachtet werden
- unterscheiden sich weltweit, aber auch innerhalb geographischer Einheiten eines Landes

- unterscheiden sich in Bevölkerungsgruppen, insbesondere nach sozioökonomischem Status, Lebensalter, Ethnie, Geschlecht
- müssen gemessen werden; die Maßeinheiten sind aber unterschiedlich; so ist die Entwicklung des Bruttoinlandsprodukts in Euro darstellbar, die Verzögerung im Lernfortschritt von Schülern bei Homeschooling z. B. in Wochen oder Monaten.

In diesem Abschnitt geht es darum, wesentliche Bereiche für Nutzen und Schäden zu benennen (Tabelle 3–1) und exemplarisch einige Ergebnisse vorzustellen.

Tabelle 3–1: Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

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

3.9.1 Lebensqualität, Gesundheitsverhalten und gesundheitliche Schäden

Lebensqualität

Deutliche Einbußen der Lebensqualität als Folge der Lockdownmaßnahmen stellt eine Studie fest, die auf Online-Befragungen von insgesamt 947 Personen in Frankreich, Italien, dem Vereinigten Königreich und den USA zwischen Juni und September 2021 beruht. Thematisiert wurde das Tragen von Masken, Schließung von Bars, Klubs und Restaurants, Reiserestriktionen und Beschränkungen privater Treffen. Die Autoren übertragen die Ergebnisse auf die Weltbevölkerung und kalkulieren den Verlust an Qualitätskorrigierten Lebensjahren (engl.: Quality Adjusted Life Year, QALY <https://tinyurl.com/fuczmcv7>) auf 3,259 Mrd. Die Zahl der verlorenen Lebensjahre (years of life lost, YLL <https://tinyurl.com/ym23f5y9>) durch COVID-19 wird auf 202,9 Mio. Jahre geschätzt. Ohne Lockdownmaßnahmen wären es 854,7 Mio. verlorene Lebensjahre gewesen. Dem Verlust an Lebensqualität, ausgedrückt als QALYs, steht also eine Minderung der verlorenen Lebensjahre (YLL) gegenüber. Die Autoren berechnen, dass die Minderung der verlorenen Lebensjahre durch den Verlust an Lebensqualität mehr als ausgeglichen werde (Fink et al. 2022).

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 3–20)

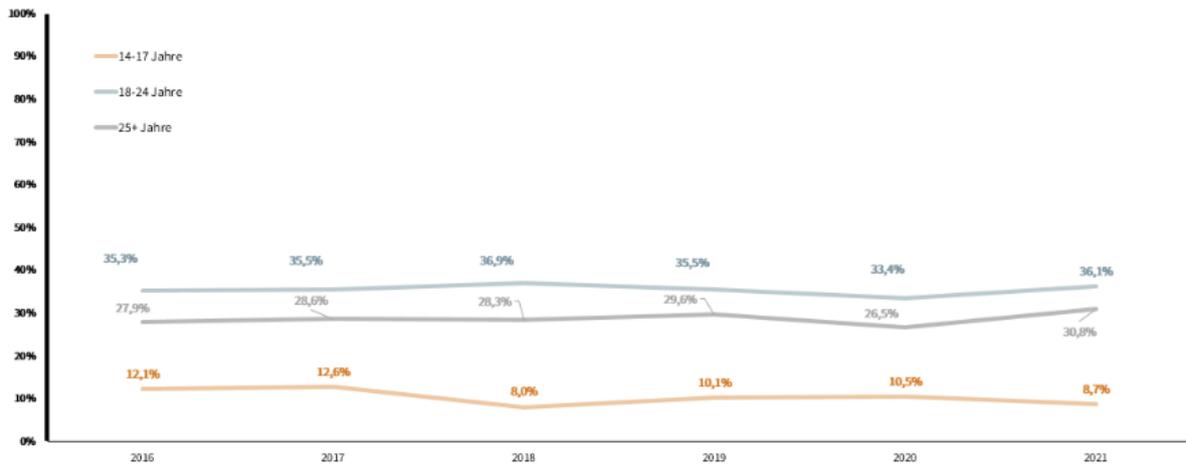


Abbildung 3–20: Prävalenz aktueller Tabak-Raucher*innen nach Alterskategorien und Jahr der Datenerhebung. Quelle: DEBRA-Studie <https://www.debra-study.info>

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 3–21).

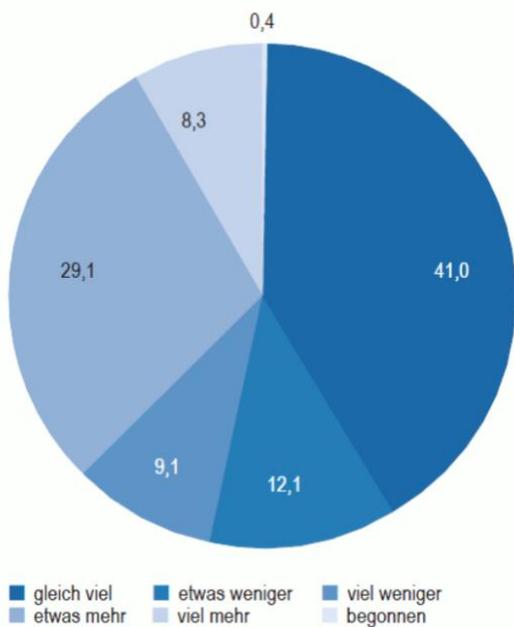


Abbildung 3–21: Änderung des Alkoholkonsumverhaltens. Quelle: Georgiadou et al. 2020.

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 3–22. Differenzierter betrachtet nahm in Deutschland die Trinkmenge in der mittleren Altersgruppe zu, in der oberen 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).

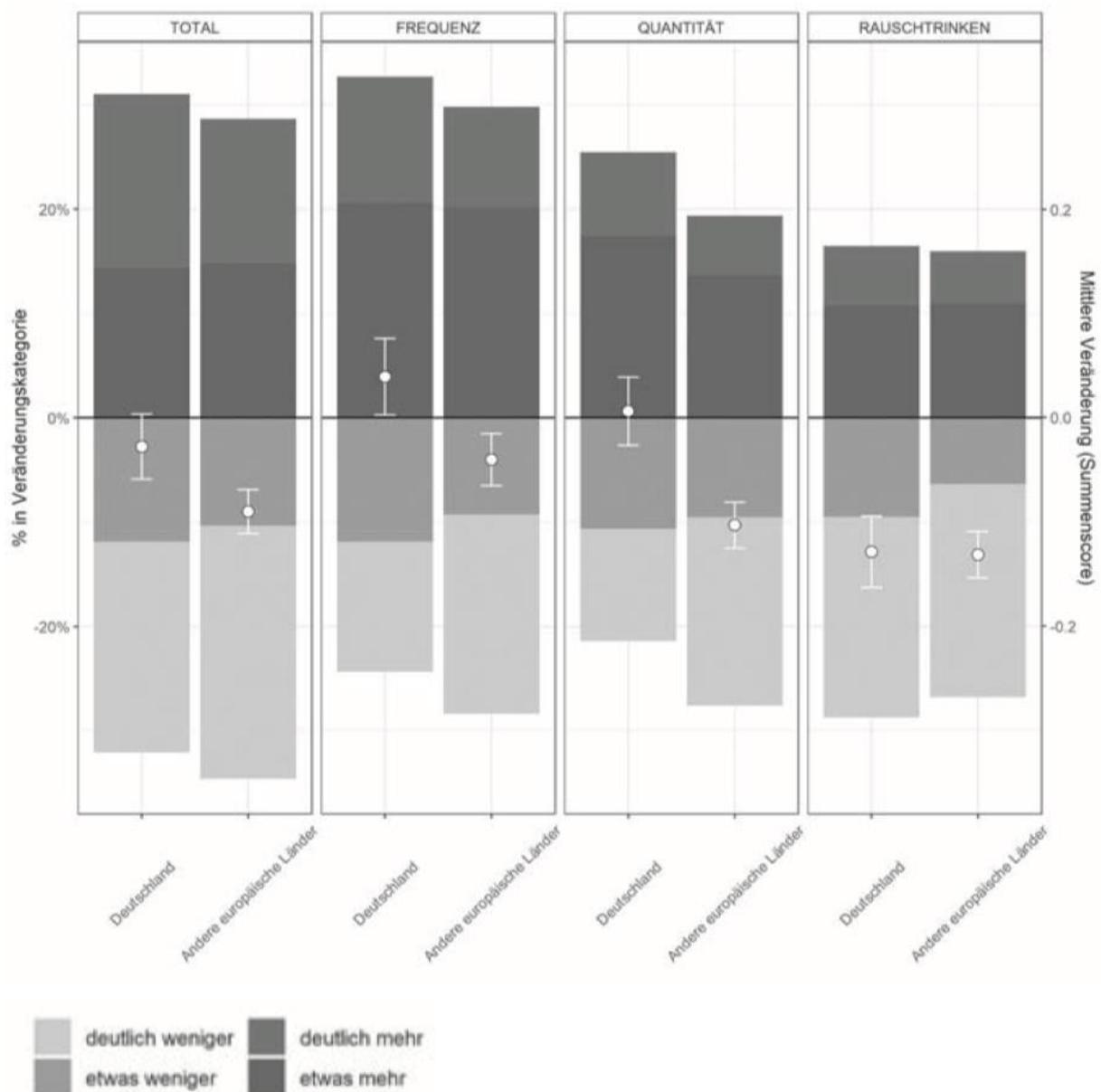


Abbildung 3–22: Prozentuale und mittlere Veränderung des Alkoholkonsums unter Befragten aus Deutschland und anderen europäischen Ländern. Quelle: Manthey et al. 2020

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 (EMCDA) 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 (EMCDA 2021, Pressemitteilung Drogenbeauftragter 9.6.2021 <https://tinyurl.com/yc8abyax>).

Eine bayerische Untersuchung der Veränderungen in der ersten Pandemiewelle zeigte, dass niedrighschwellige 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 3–23).

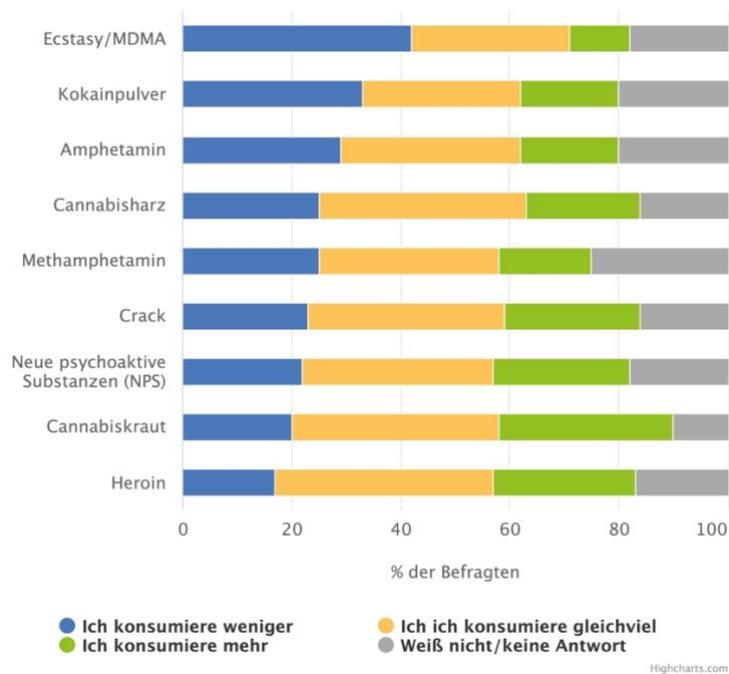


Abbildung 3–23: Veränderungen des Konsums von Drogenkonsumenten. Quelle EMCDDA 15.12.2021 Quelle: EMCDDA 15.12.2021 <https://tinyurl.com/38pypdd2>

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.

Gewichtszunahme

Weniger Bewegung Sport, seelischer Stress, vermehrte Mediennutzung und ungünstigere Ernährung unter Lockdownbedingungen dürften zu einer Gewichtszunahme eines Teils der Kinder geführt haben.

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 3–24).

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

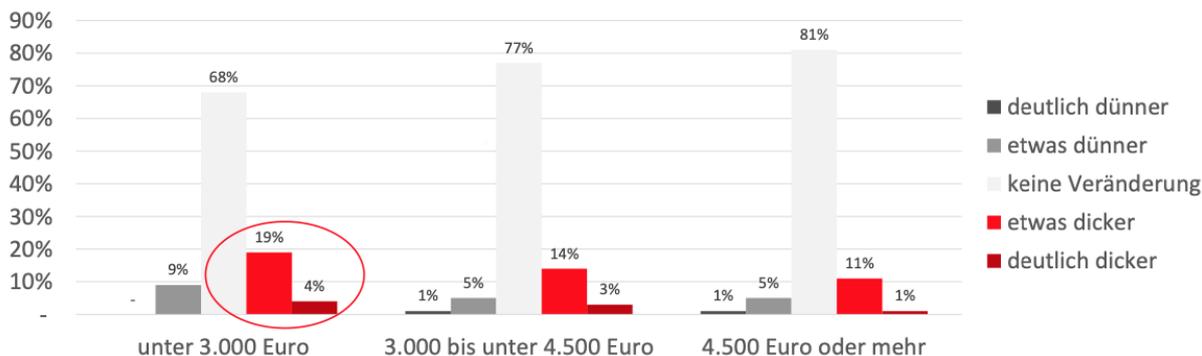


Abbildung 3–24: Gewichtsentwicklung und Einkommen. Quelle: DAG 31.5.2022

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](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 ausführlichere Darstellung am Beispiel des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) findet sich ab S. 94.

3.9.2 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

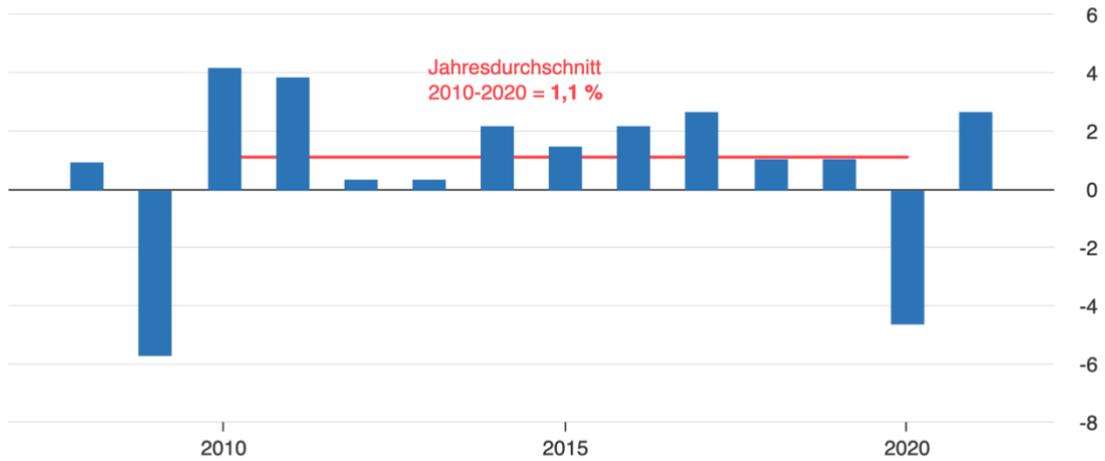
- Im Jahr 2020 sank das Bruttoinlandsprodukt zum ersten Mal seit der Weltfinanzkrise 2009, stieg aber 2021 bereits wieder an.
- Die Aktienindizes MSCI World und Dax fielen in den Anfangsmonaten der Pandemie deutlich, bewegten sich 2021 jedoch weitgehend oberhalb des Vor-Pandemie-Niveaus.
- Dem leichten 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 (Abbildung 3–25). Im Jahr 2020 sank es 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>)

Bruttoinlandsprodukt, preisbereinigt

Veränderung gegenüber dem Vorjahr in %



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022

Abbildung 3–25: Bruttoinlandsprodukt, preisbereinigt. Veränderung gegenüber dem Vorjahr in Prozent. Quelle: Statistisches Bundesamt Pressemitteilung 14.1.2022 <https://tinyurl.com/yc3zxvea>

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 3–26).

Wichtige Märkte in der Corona-Krise



© Stiftung Warentest

Abbildung 3–26: 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).

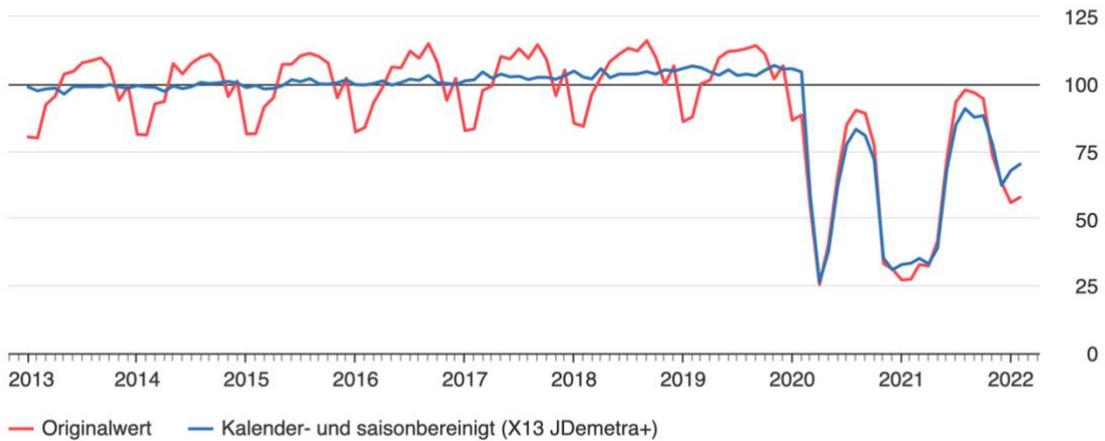


Abbildung 3–27: Hackescher Markt, Berlin: Gastronomie geschlossen (2. Mai 2021) vs. geöffnet (14. August 2021). Eigene Fotos

Die Entwicklung der Umsätze des Gastgewerbes (Beherbergungen und Gastronomie) mit ihren Einbrüchen und Schwankungen in den Jahren 2020 und 2021 zeigt die Abbildung 3–28.

Umsatz des Gastgewerbes in konstanten Preisen (real)

2015 = 100



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022

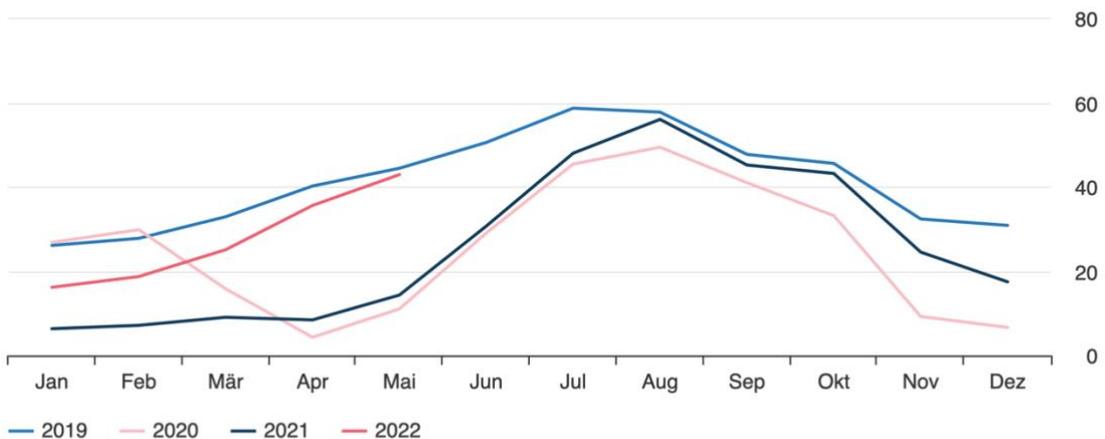
Abbildung 3–28: Umsatz Gastgewerbe, Beherbergungen und Gastronomie seit 2013 in Relation zu 2015 (=100).

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 3–29).

Entwicklung der Übernachtungen in Beherbergungsbetrieben

in Millionen



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022

Abbildung 3–29: 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 3–30).

	Anteil der Betriebe in Prozent, die ...										
	überwiegend negativ stark betroffen sind		überwiegend negativ gering betroffen sind		im gleichen Maße positiv wie negativ betroffen sind		überwiegend positiv betroffen sind		nicht betroffen sind		
	bis Ende Mai 2020	aktuell	bis Ende Mai 2020	aktuell	bis Ende Mai 2020	aktuell	bis Ende Mai 2020	aktuell	bis Ende Mai 2020	aktuell	
Land- und Forstwirtschaft; Bergbau/Energie/Wasser	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Verarbeitendes Gewerbe	32	17	26	25	14	15	8	12	20	30	
Baugewerbe	14	8	16	13	20	23	10	11	41	45	
Groß- und Einzelhandel; Instandhaltung von Kfz	31	21	21	19	24	30	11	10	13	20	
Verkehr und Lagerei	47	12	11	16	13	39	0	3	29	29	
Gastgewerbe	85	31	11	28	4	20	0	6	0	14	
Information und Kommunikation ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sonstige Dienstleistungen	29	17	24	21	17	24	5	6	24	32	
Bildungs-/Gesundheits-/Sozialwesen	40	17	32	19	14	26	0	3	14	34	
Insgesamt	33	17	22	20	17	25	6	8	21	30	

Abbildung 3–30: Auswirkungen der Corona-Krise auf Betriebe nach Branchen bis Ende Mai 2020 und November 2021 (spalte „aktuell“). Quelle: IAB 3.12.2021

Corona-Hilfen

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

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

Einkommensverluste von abhängig Beschäftigten wurden, wie bereits oben dargelegt (s. S. 106) durch Kurzarbeitergeld und andere Leistungen der Sozialversicherung teilkompensiert.

Die Bundesregierung kalkuliert die Kosten für die Bewältigung der Coronakrise für die Jahre 2020 und 2021 auf 1,446 Billionen Euro. Darin sind die Kosten für das Gesundheitssystem, die Beschaffung von medizinischem Material, die Stützungs- und Konjunkturprogramme für die Wirtschaft, internationale Hilfszahlungen, wegbrechende Einnahmen und höhere Ausgaben der Sozialkassen sowie staatliche Garantien in Form von Bürgschaften, Schnellkrediten und die Beteiligung des Bundes am europäischen Wiederaufbauprogramm enthalten (Website Redaktionsnetzwerk Deutschland 18.19.2020 <https://tinyurl.com/2xrft23d>).

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



Sachverständigenausschuss zu den wirtschaftlichen Stützungsmaßnahmen

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

Sachverständigenausschuss 30.6.2022, S. 14

Vertiefung

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

3.9.3 Psychosoziale Folgen

COSMO-Studie: Bedrohungsempfinden

In der COSMO-Studie (s. S. 297) wurden in ein- bis zweiwöchigen Abständen etwa 1000 Erwachsene u.a. 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 seit März 2020 zeigt Schwankungen entlang der Pandemiewellen (Abbildung 3–31). Das Bedrohungsempfinden erreichte auf der Skala von 1 (niedrig) bis 7 (hoch) am 31.3.2020 mit 4,93 den bisher höchsten Wert, verläuft seitdem mit leichten Schwankungen stabil und zeigte am 14.3.2022 mit 3,72 den niedrigsten Wert seit Beginn der Befragung.

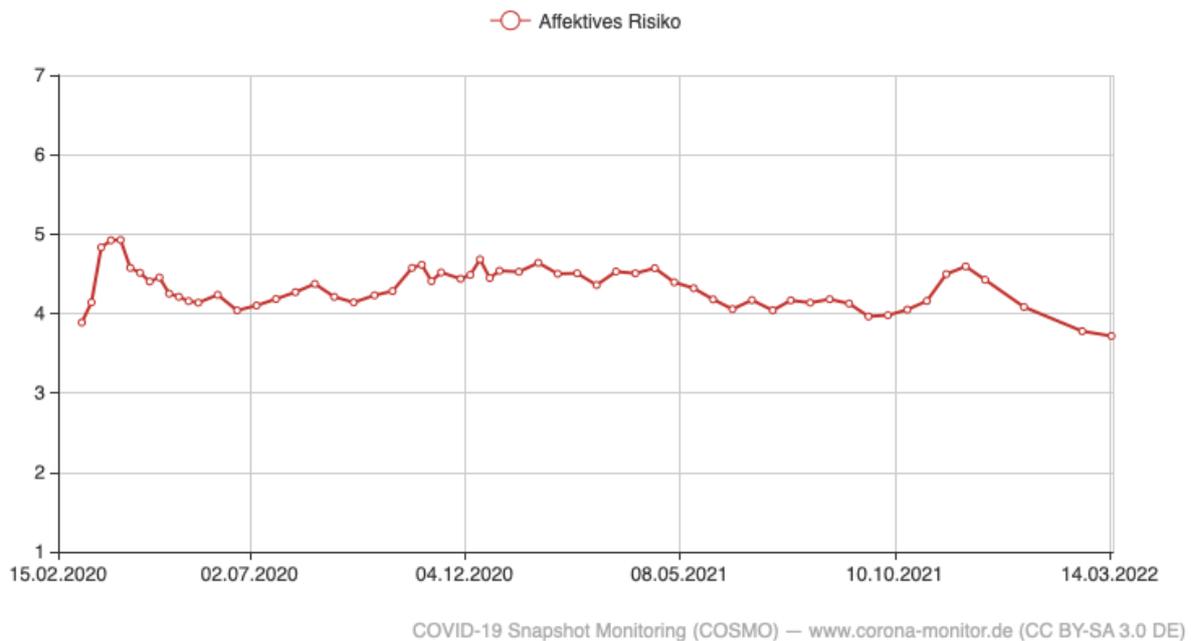


Abbildung 3–31: Affektives Risiko. 1 (niedrig) bis 7 (hoch), Mittelwert aus Angst, Sorge und dem Denken an die Situation.

Quelle: COSMO-Studie, COSMO-Explorer, Stand 18.3.2022 <https://tinyurl.com/3vr9wk28>

Kinder, Jugendliche, 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 Schließungen von Kitas und Schulen im Rahmen der Lockdown-Maßnahmen mit Herausforderungen und Belastungen einher. Die wichtigsten Erkenntnisse stammen aus Längsschnittstudien mit Datenerhebung vor und während der Pandemie.

Dazu zählen

- das Beziehungs- und Familienpanel pairfam, eine jährliche Befragung zur Erforschung der partnerschaftlichen und familialen Lebensformen <https://www.pairfam.de>
- die COPSY- Längsschnittstudie des Universitätsklinikums Eppendorf mit dem Schwerpunkt psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen <https://tinyurl.com/5ys4ftvk9>
- 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>
- der Präventionsradar von IFT-Nord und die DAK Gesundheit; jährliche Wiederholungsuntersuchung seit Schuljahr 2016/2017 <https://www.praeventionsradar.de>

Nennenswerte Anteile Jugendlicher und junger Erwachsene geben eine Verschlechterung ihrer Lebenssituation durch die SARS-CoV-2-Pandemie an, wie in Abbildung 3–32 dargestellt.

Wie die Corona-Krise die Lebenssituation junger Menschen verschlechtert



Copyright 2021, Trendstudie "Jugend in Deutschland - Winter 2021/22" | N = 1.014, repräsentativ für 14- bis 29-jährige in Deutschland"

Abbildung 3–32: Wie die Corona-Krise die Lebenssituation junger Menschen verschlechtert

Studienfrage: „Wie hat die Corona-Krise dein Leben verändert?“

Quelle: Schentzer und Hurrelmann 2022



Abbildung 3–33: Von der Pandemie in besonderem Maße betroffen: Kinder und Jugendliche.

Volkspark Friedrichshain. Eigene Fotos

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).

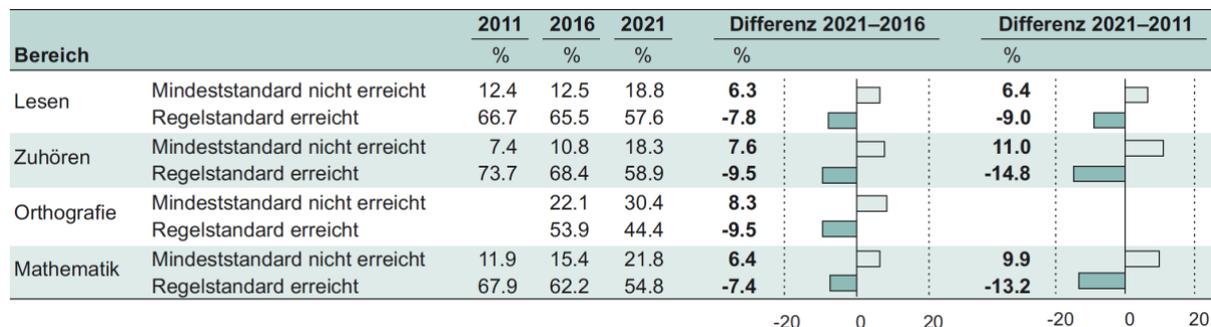


Abbildung 3–34: Anteile der Schüler:innen der 4. Jahrgangsstufe in Deutschland insgesamt, die in den Kompetenzbereichen Lesen, Zuhören, Orthografie und im Fach Mathematik (Globalskala) in den Jahren 2011. Quelle: Stanat et al. S. 11

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 lässt, welcher Anteil der zwischen 2016 und 2021 erfassten Veränderungen auf die pandemiebedingten Einschränkungen des Schulbetriebs zurückzuführen seien; es sei nicht auszuschließen, dass sich diese im weiteren Verlauf auch ohne die Pandemie fortgesetzt hätten (Stanat et al. 2022, S. 20). Effekte des Förderprogramms von Bund und Ländern (s. u.) dürften in der Untersuchung 2021 noch nicht zum Tragen kommen.

Ifo-Studie

Das Münchener ifo-Institut befragte im Februar und März 2021 2122 Eltern nach den Aktivitäten und Fördermaßnahmen von Schulen, Erfahrungen im Homeschooling und der Lebenssituation der Schulkinder während der Pandemie (Woessmann et al. 2021). Nach Angaben der Eltern haben sich Lernzeit und Lernerfolg in den Schulschlussmonaten 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 (Abbildung 3–36).

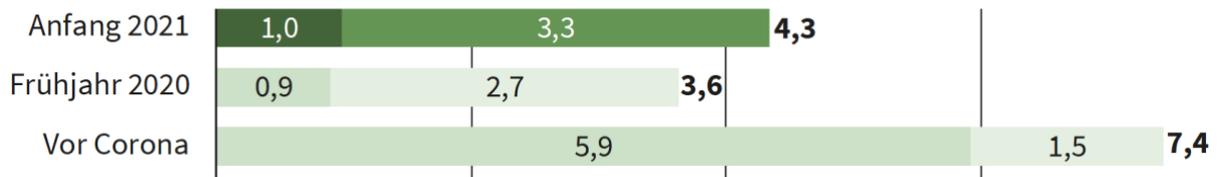


Abbildung 3–35: Zeit für schulische Aktivitäten vor der Corona-Pandemie und während des ersten und des zweiten Lockdowns. Quelle: Wößmann et al. 2021, S. 5

Die Auswirkungen der Schulschließungen auf den Lernerfolg der und weitere Lebenssituation der Familie aus Sicht der Eltern zeigt Abbildung 3–36

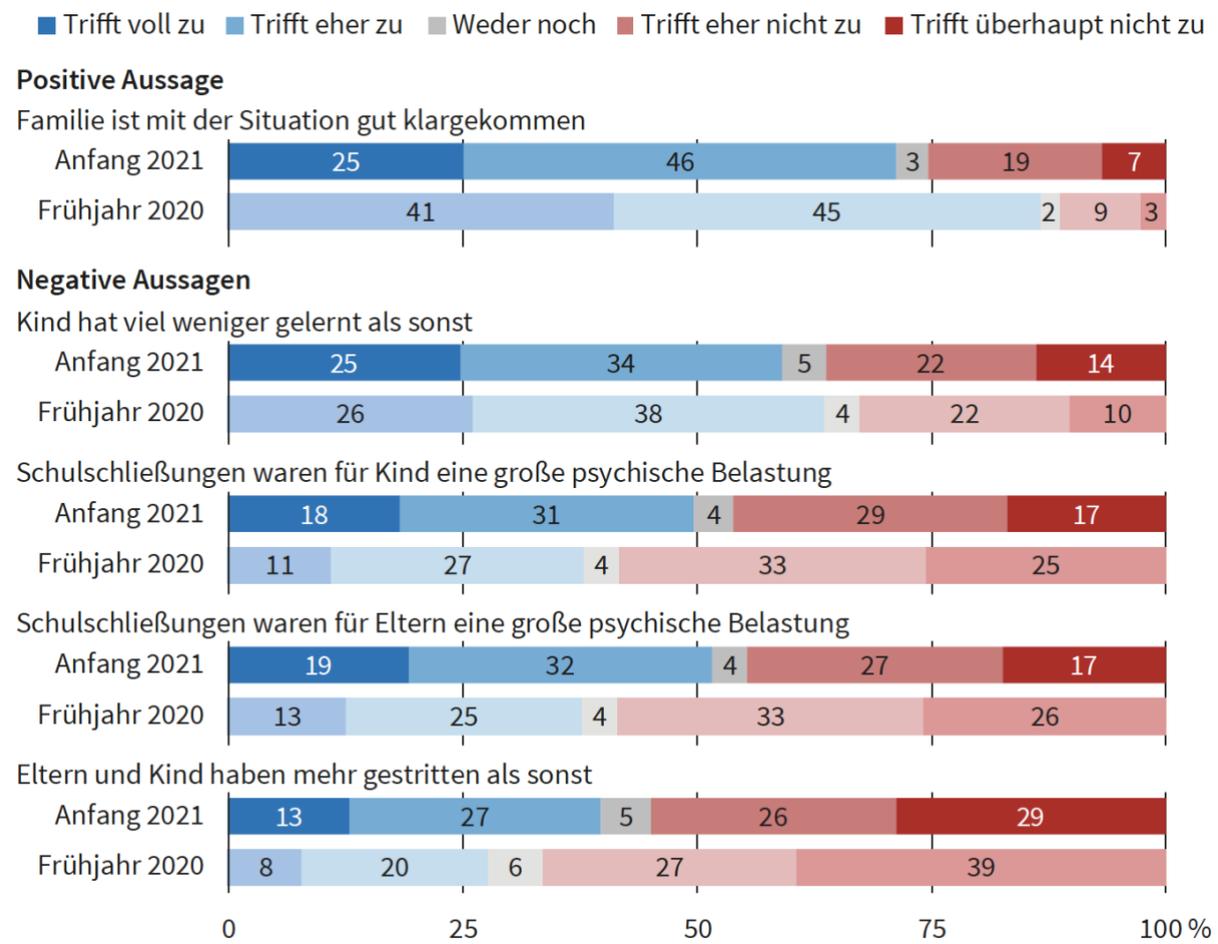


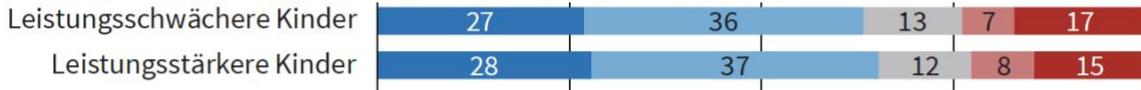
Abbildung 3–36: Wie bewerten Eltern die Zeit der Schulschließung bewerten (Angaben in %).
Quelle: Wößmann et al. 2021, S. 11.

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 3–37).

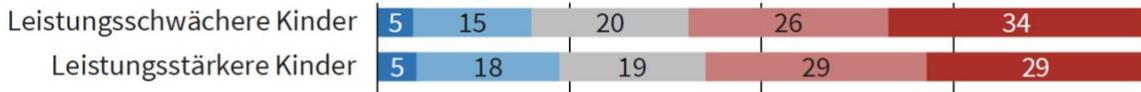
■ Täglich ■ Mehrmals pro Woche ■ Einmal pro Woche ■ Weniger als einmal pro Woche ■ Nie

Unterschiede nach schulischen Leistungen

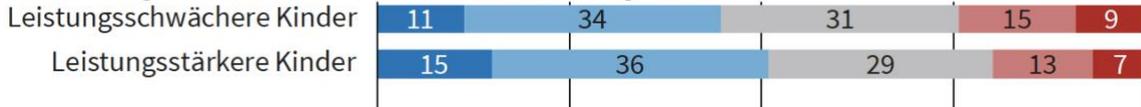
Gemeinsamer Unterricht für die ganze Klasse (z.B. per Videoanruf)



Individuelle Gespräche



Rückmeldung von Lehrkraft zu den bearbeiteten Aufgaben

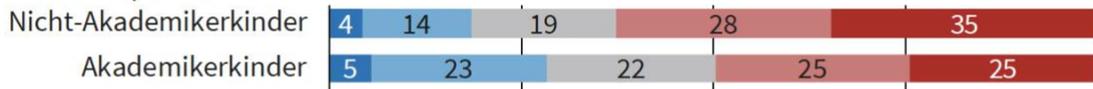


Unterschiede nach Familienhintergrund

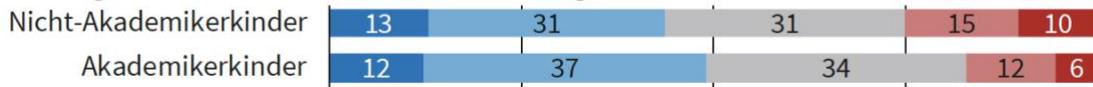
Gemeinsamer Unterricht für die ganze Klasse (z.B. per Videoanruf)



Individuelle Gespräche



Rückmeldung von Lehrkraft zu den bearbeiteten Aufgaben



0 25 50 75 100 %

Frage:

Abbildung 3–37: Unterschiede der Aktivitäten der Schulen für verschiedene Gruppen von Schüler*innen



Abbildung 3–38: Homeschooling – eher nicht beliebt.

Eigenes Foto. Ernst-Thälmann-Park, Berlin 27.11.2021

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 3–39) 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).

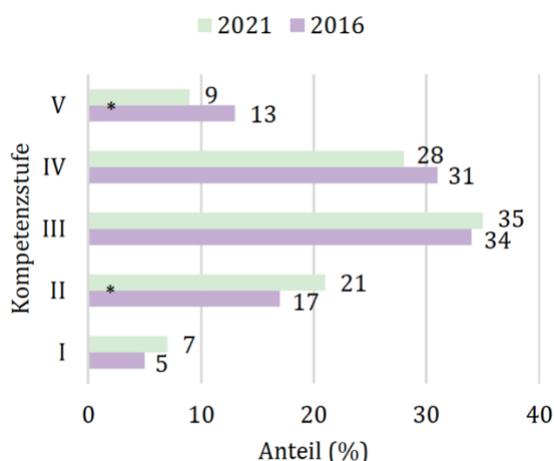


Abbildung 3–39: Lesekompetenz von Viertklässler:innen in Deutschland 2021 (grün) im Vergleich 2016 (violett). I niedrige / V hohe Lesekompetenz. * = statistisch signifikanter Unterschied zwischen 2016 und 2021. Quelle: Ludewig et al. 15.3.2022, S. 13

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>).

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 3–40: Leiden am stärksten: Schülerinnen und Schüler
Diesterweg-Denkmal, Spreepromenade, James-Simon-Park. Eigenes Foto

Vertiefung

Bujard M, von den Driesch E, Ruckdeschel K, Laßa I, Thönnissen C, Schumann A, et al. Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie. Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB); 2021. <https://tinyurl.com/nvm6hbtz>

Das Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) hat mit Stand Juli 2021 Untersuchungen zu Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie zusammengefasst.

Bildschirmzeit und Spracherwerb von Kleinkindern im Lockdown

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

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

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

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

Körperliche Aktivität und Ernährung

Die körperlichen Aktivitäten der Kinder und Jugendlichen 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 3–41). Die Bildschirmzeit stieg um 60 Minuten. Für den zweiten Lockdown liegen noch keine Daten vor.

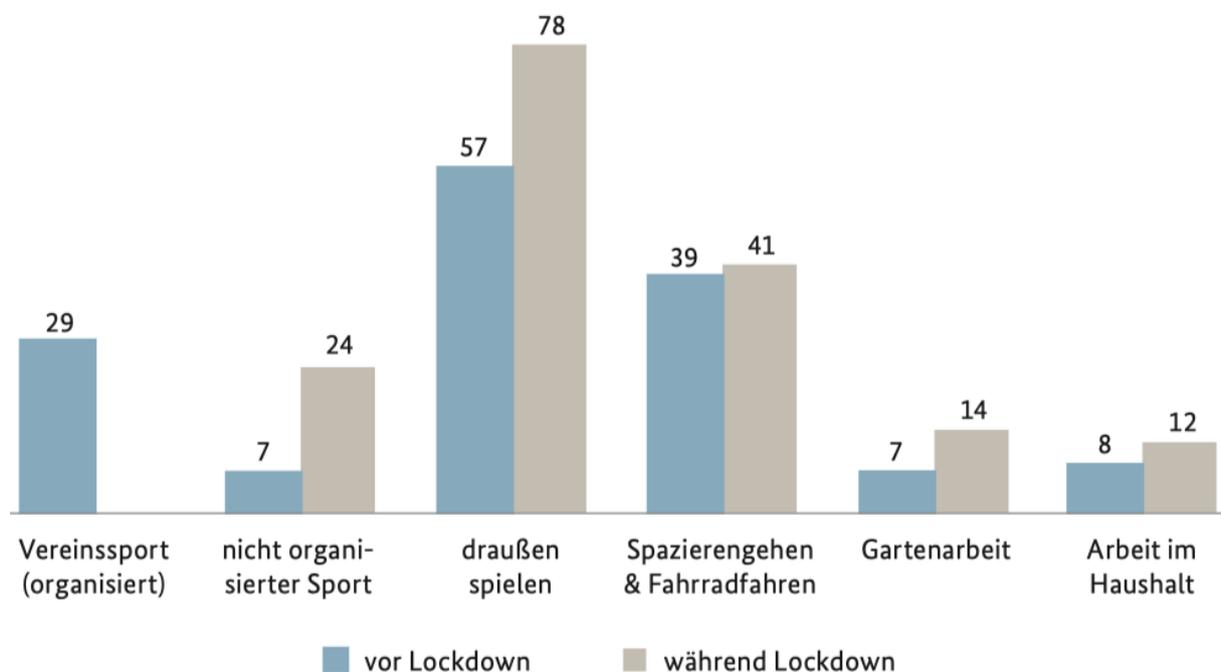


Abbildung 3–41: Aktivitäten von 4- bis 17-Jährigen vor und während des ersten Lockdowns in Deutschland (in Minuten pro Tag). Bujard et al. 2021, S. 37, Daten Schmidt et al. 2020

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).

„Familienklima“: Corona-KiTa-Studie

Mehreren Studien zufolge führt die Pandemiesituation bei Eltern einerseits zu Belastungen und negativen Gefühle wie Existenzängsten, Schuldgefühlen und Erschöpfung. Manche Eltern konnten

aber andererseits der Ausnahmesituation auch Positives abgewinnen, insbesondere die zusätzliche Zeit für die Familie, Entschleunigung und neue Freiräume für die Kinder.

In der Corona-KiTa-Studie wurde von seit November 2020 bis Juli 2021 das „Familienklima“ gemessen. Dafür bewerten die befragten Eltern die Aussage „Auch, wenn die Situation durch die Corona-Pandemie wieder schwieriger werden sollte, wird meine Familie damit gut klarkommen“ auf einer 5-stufigen Skala von „1 trifft überhaupt nicht zu“ bis „5 trifft voll und ganz zu“. Seit Beginn der Messung im November 2020 hält sich der Wert mit geringen Schwankungen bei einem Mittelwert von etwa 3,7 (Abbildung 3–42; Autorengruppe Corona-KiTa-Studie 5.8.2021, S. 9).

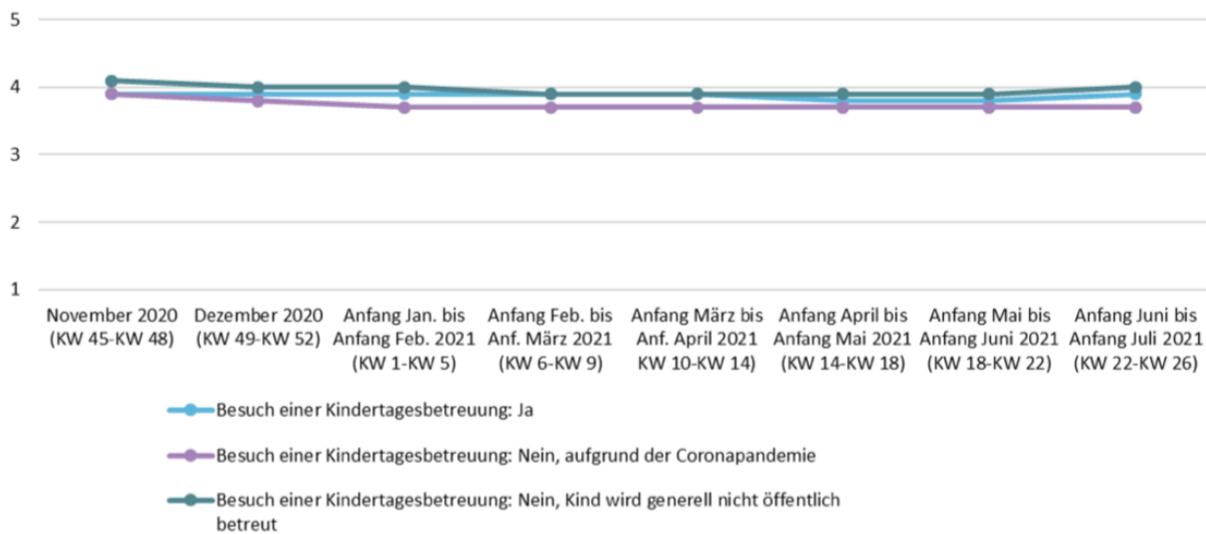


Abbildung 3–42: Von Eltern eingeschätztes Familienklima November 2020 bis Juni 2021. Monatsbericht der Corona-KiTa-Studie, 5.8.2021, S. 9

Psychosoziale Belastungen

COPSY-Studie

In der COPSY-Studie (Corona und Psyche) wurden Kinder und Eltern in Deutschland in 3 Zeiträumen 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 und die dritte Befragung im September/Oktober 2021 während der 4. Welle. Zur Befragung wurden international validierte Screening-Fragebögen eingesetzt zu

- gesundheitsbezogener Lebensqualität (KIDSCREEN-10 Index),
- psychischen Auffälligkeiten (SDQ),
- generalisierter Ängstlichkeit (SCARED),
- depressiven Symptomen (PHQ-2 und PHQ-8) und
- psychosomatischen Beschwerden (HBSC-SCL)

sowie Items zum Gesundheitsverhalten.

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.

Die meisten Kinder und Jugendlichen fühlen sich durch die Pandemie belastet (>80% in der 2. und 3. Befragung). Als besonders belastend erlebten Kinder und Jugendliche die Pandemie wenn sie beengt wohnten (weniger als 20 qm Wohnfläche pro Person), einen Migrationshintergrund hatten, ihre Eltern eine niedrige Bildung aufwiesen oder unter einer psychischen Erkrankung litten.

Der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit niedriger Lebensqualität stieg von 15,3 % vor der Pandemie bis auf 47,7 % in der 2. Befragung und sank auf 35,1 % bei der 3. Befragung. Auf eine gewisse Resilienz weist hin, dass in allen 3 Befragungen mehr als die Hälfte eine normale bzw. hohe Lebensqualität angaben (Abbildung 3–43) (Ravens-Sieberer et al. 21.4.2022).

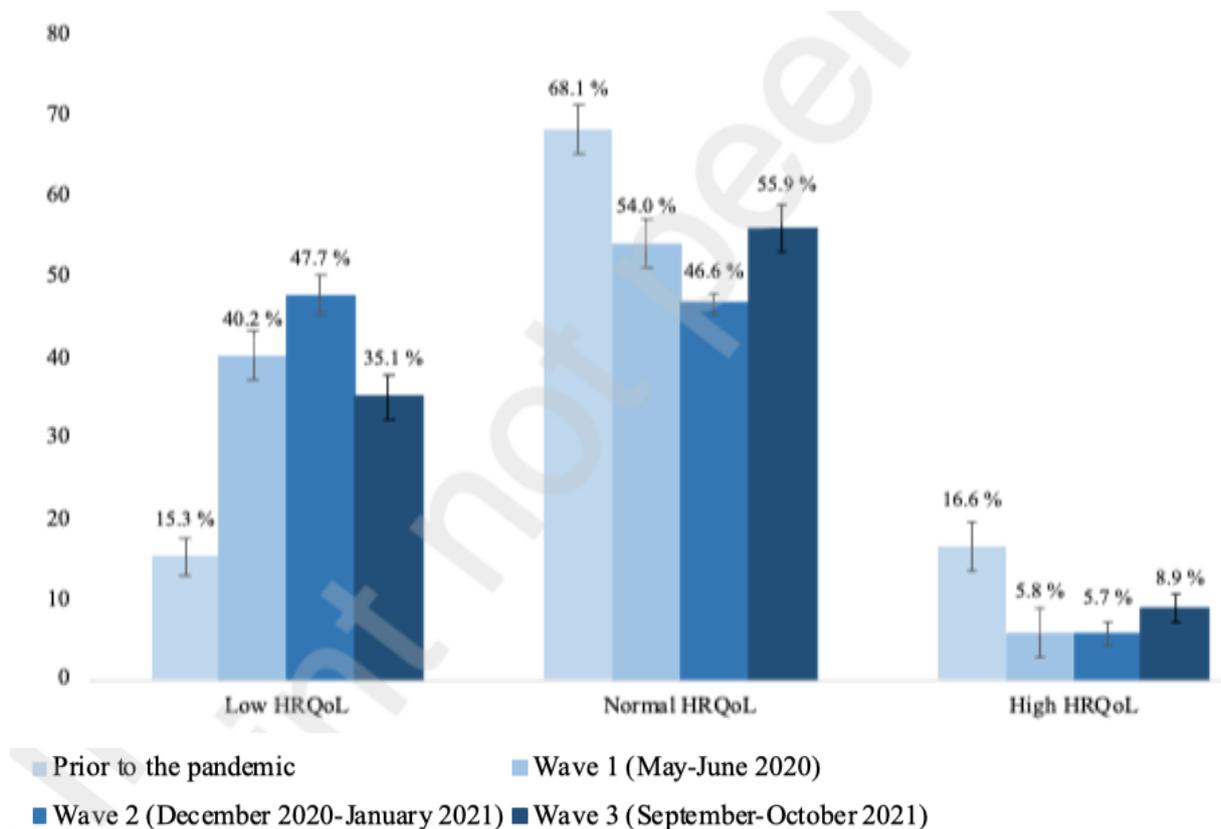


Abbildung 3–43: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL) von Kindern und Jugendlichen (7 bis 17 Jahre) vor der SARS-CoV-2-Pandemie sowie während der Befragungswellen.

Quelle: Ravens-Sieberer et al. 21.4.2022, Abbildung aus Ravens-Sieberer et al. Preprint 7.2.2022.

Der Anteil von Kindern mit Beschwerden, die als psychosomatisch einzuordnen sind, stieg von der Befragung vor der Pandemie bis zur 2. Infektionswelle für die 5 abgefragten Bereiche deutlich an und blieb bei der 3. Befragung auf hohem Niveau (Abbildung 3–44).

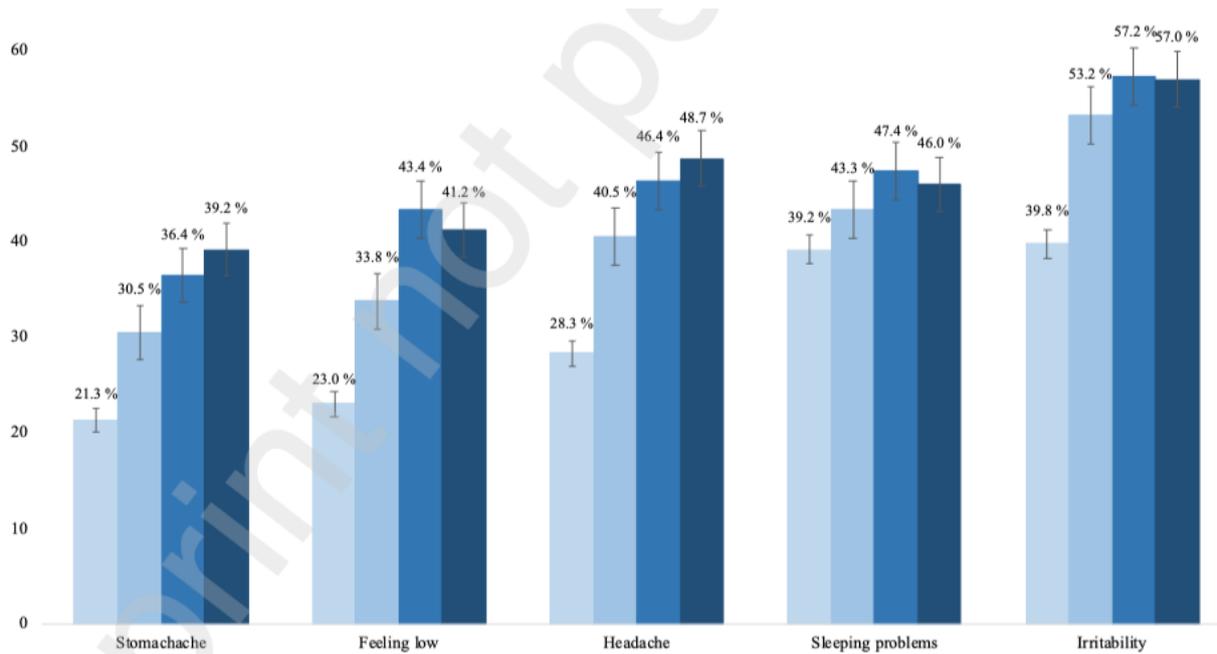


Abbildung 3–44: Psychosomatische Beschwerden vor der Pandemie und während der 3 Befragungszeiträume (Anteil „mindestens einmal pro Woche“).

Quelle: Ravens-Sieberer et al. 21.4.2022, Abbildung aus Ravens-Sieberer et al. Preprint 7.2.2022.

Präventionsradar

Die jährliche Wiederholungsuntersuchung von IFT-Nord und DAK Gesundheit (Hanewinkel et al. 2022) zeigt einen Anstieg der emotionalen Probleme im Vergleich der Schuljahre 2018/2019 bis 2020/2021 (Abbildung 3–45). Der Anstieg ist in den Klassen 7 bis 10 stärker ausgeprägt als in den Klassen 5 und 6.

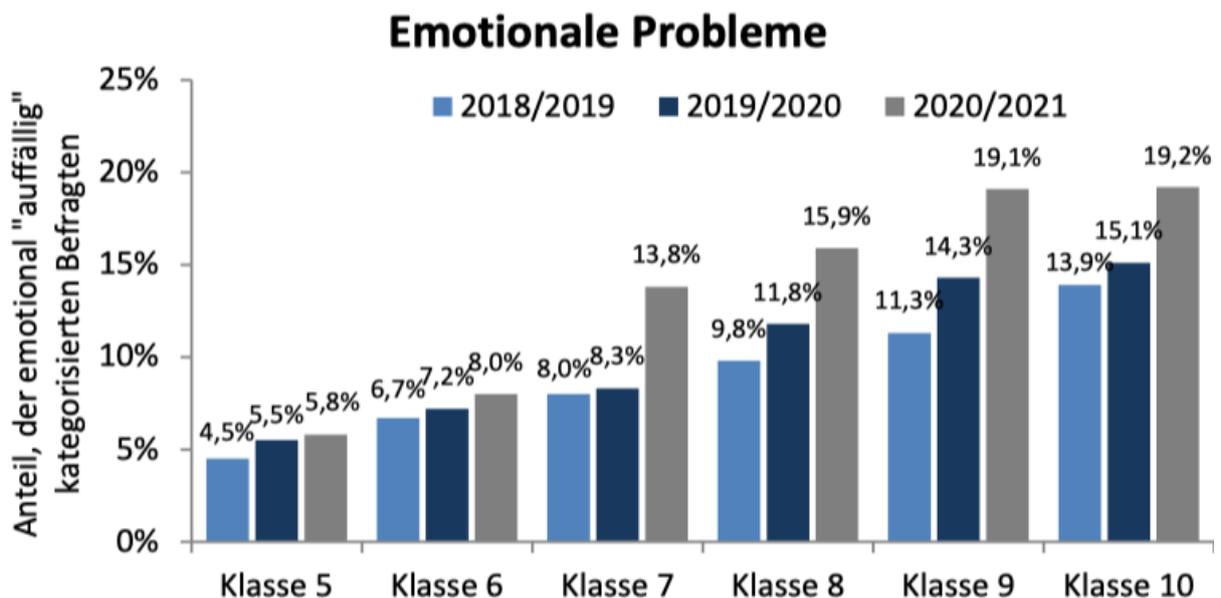


Abbildung 3–45: Anteil der als „emotional auffällig“ kategorisierten Befragten.

Quelle: Hanewinkel et al. 2022, S. 37

Das Stressempfinden der Schüler:innen und Schüler hat sich über den Untersuchungszeitraum nicht wesentlich verändert, der Anteil derjenigen, die Müdigkeit und Erschöpfung angaben, war im Coronaschuljahr 2020/2021 geringer als zuvor, die mittlere Schlafdauer war über die Jahre konstant.

Weitere Studie(n)

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).

Prävention

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).



Auf den Punkt gebracht

Die Lockdown-Maßnahmen gehen mit Einschränkungen und Belastungen für Kinder, Jugendliche und ihre Familien einher. Der Bildungserwerb wird erschwert. Der Anteil der Kinder, die körperliche oder seelische Beschwerden angeben, erreichte schon vor der Pandemie zweistellige Prozentsätze. Er hat sich während der Pandemie erhöht. Überwiegend besteht in den Familien trotz deutlicher und nach sozialer Lage sehr unterschiedlicher Belastungen eine optimistische Grundhaltung. Viele Eltern und Kinder können sich an der vermehrt miteinander verbrachten Zeit erfreuen. Unzureichend erforscht ist die Situation von Familien, die auch vor der Pandemie bereits durch einen Mangel an Ressourcen wie Bildung, Geld, Wohnen sowie Computer und Internet benachteiligt waren. Hier ist zu befürchten, dass Kinder im Bildungserwerb dauerhaft abgehängt werden, wenn nicht entschiedene Maßnahmen zur Kompensation ergriffen werden.

3.9.4 Soziale Ungleichheiten

Einkommensungleichheit

Das Sozio-oekonomische Panel (SOEP, <https://www.diw.de/de/soep>), eine regelmäßige Haushaltsbefragung des DIW Berlin, informiert u.a. über die Entwicklung von Löhnen und Haushaltseinkommen. Die Ergebnisse der aktuellen Befragung im Januar und Februar 2021 zeigen, dass sich die **Einkommensungleichheit** in der Coronakrise in Deutschland leicht vermindert hat (Grabka 2021). Der Gini-Koeffizient, der umso höher ausfällt, je größer Einkommensungleichheit ist, lag Anfang 2019 bei 0,29 und nahm bis Anfang 2021 auf 0,27 ab (Abbildung 3–46). 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 3–46). 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.

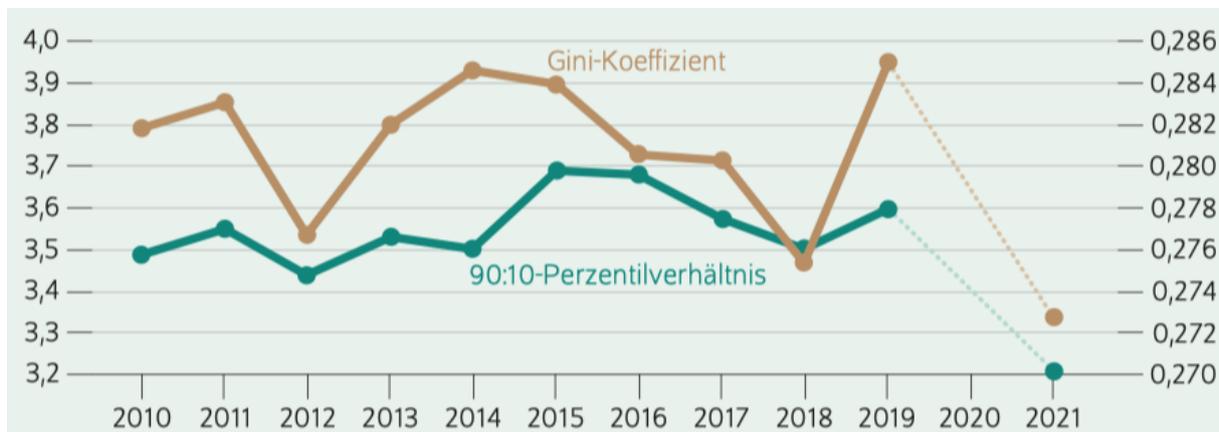


Abbildung 3–46: Entwicklung der Einkommensungleichheit in der Corona-Pandemie. 90:10-Perzentilverhältnis (linke Achse) und Gini-Koeffizient 1 (rechte Achse). Quelle: Grabka 2021



Einkommensungleichheit

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

Soziale Ungleichheiten

Es ist davon auszugehen, dass es mit abnehmendem sozioökonomischem Status (SES) schwieriger wird, die Coronakrise ohne größere Nachteile und Einbußen zu überstehen. So sind im Vergleich zu

Haushalten mit hohem SES die Wohnungsflächen kleiner, die Möglichkeiten für Home Office häufiger nicht gegeben, die Nutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln häufiger erforderlich, die Voraussetzungen für Homeschooling häufig ungünstiger, prekäre Arbeitsverhältnisse häufiger, das Risiko für Arbeitslosigkeit höher und die finanziellen Mittel beschränkter.

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

Die ungleichen Auswirkungen von COVID-19 auf das Sterbegeschehen auf regionaler Ebene untersuchte eine schottische Studie. Der Scottish Index of Multiple Deprivation bildet die Situation auf regionaler Ebene zu Arbeits(slosigkeit), Einkommen, Gesundheit, Kriminalität, Wohnen, Bildung und Zugang u. a. zur Gesundheitsversorgung ab. Das Ergebnis der Analyse im Hinblick auf unterschiedliche Ausprägungen von regionaler Deprivation zeigt Tabelle 3–2. Sowohl 2020 als auch 2021 ist deutlich, dass die Anzahl der verlorenen Lebensjahre (years of life lost, YLL) pro 100.000 Einwohner in den am stärksten deprivierten Regionen am höchsten ist und ein Gradient in Richtung der Regionen mit der geringsten Deprivation besteht. Von 2020 auf 2021 fiel die Zahl der YLL, aber am geringsten in den am meisten deprivierten Regionen (Wyper et al. 2022).

Tabelle 3–2: Durch COVID-19 verlorene Lebensjahre in Schottland 2020 und 2021 nach regionaler Deprivation In Quintilen (altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner). Quelle: Wyper et al. 2022

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

Vertiefung

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

3.9.5 Psychische Belastungen und Suizide

Krisen und existentielle Bedrohungen sind Risikofaktoren für psychische Störungen, die Verschlechterung von psychischen Symptomen und Suizidalität (Röhrlé 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. 98).

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

Suizide Deutschland

Die umfassendste Studie für Deutschland erfasst die Suizidtodestfälle der polizeilichen Kriminalstatistiken der 3 Bundesländer Rheinland-Pfalz, Sachsen und Schleswig-Holstein mit insgesamt 11 Mio. Einwohnern im Zeitraum Anfang 2017 bis Ende 2021, unterteilt (stratifiziert) nach Geschlecht und Altersgruppen. Abbildung 3–47 zeigt, dass die Zahl der Suizide insgesamt leicht abnahm. Innerhalb der Altersgruppen ergaben sich teils Zunahmen. Keine Zunahme war bei Kindern und Jugendlichen zu verzeichnen (Radeloff et al. 5.5.2022).

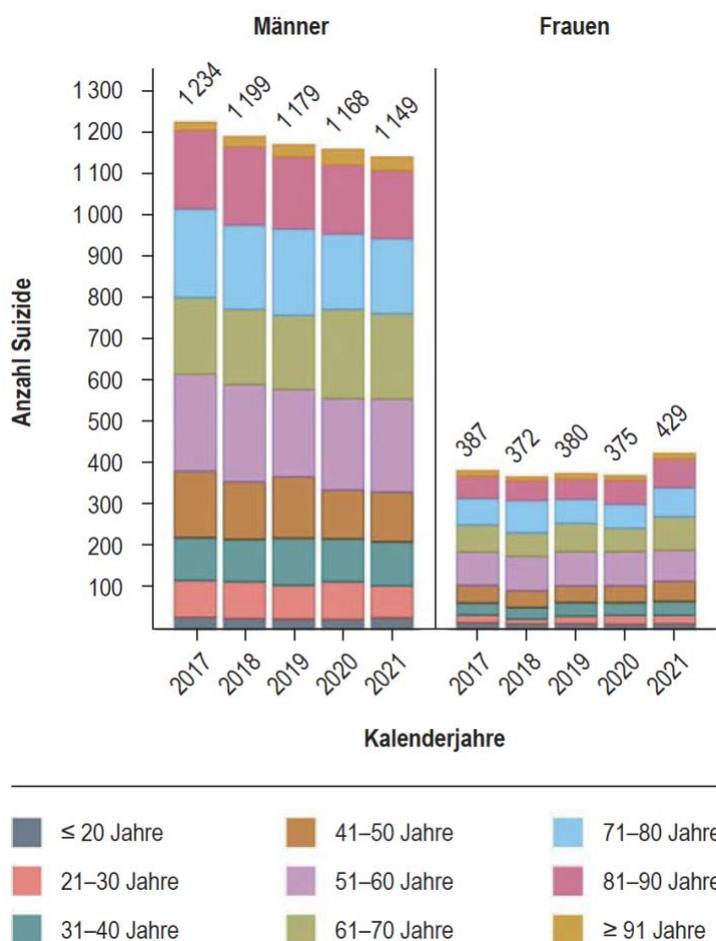
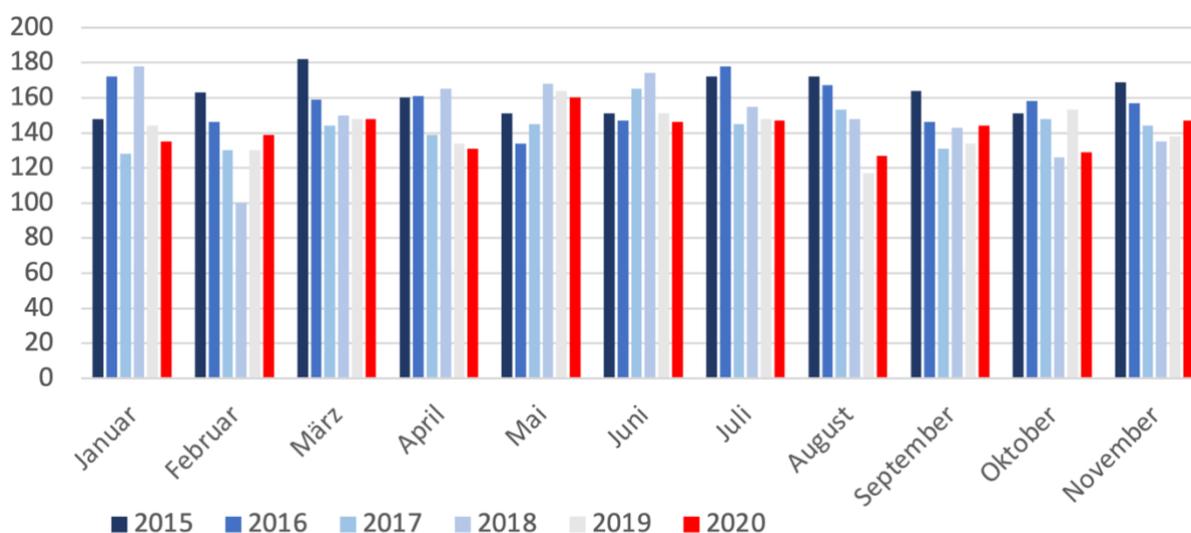


Abbildung 3–47: Anzahl der Suizide nach Altersschichten und Kalenderjahr.

Quelle: Radeloff et al. 5.5.2022

Die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes weist für das Jahr 2020 9206 Suizide auf und damit den zweitniedrigsten Wert seit 1980, als die Zahl noch 18.451 betrug. Der bisher niedrigste Wert mit 9041 Fällen wurde im Jahr 2019 erfasst (Statistisches Bundesamt, Website Todesursachen / Suizide <https://tinyurl.com/2p8bhj3c>).

Vergleichbare Ergebnisse erbringt die Auswertung der Daten von 2015 bis 2020 aus dem „Polizeilichen Vorgangsbearbeitungssystem“ für Bayern (Abbildung 3–48).



Datenquelle: StMI, Polizeiliches Vorgangsbearbeitungssystem, LT-Drucksache 18/12912

Abbildung 3–48: Suizide in Bayern 2015 – 2020, Januar bis November.

Quelle: Bayerischer Landtag. Suizide von Kindern und jungen Erwachsenen.

Drucksache Nr. 18/14909 vom 22.03.2021. <https://tinyurl.com/4tsd4p7z>

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

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

Eine Studie mit Daten von 37 von 159 deutschen Kinderintensivstationen zeigte keine vermehrte Aufnahme von Kindern und Jugendlichen nach Suizidversuch für das Jahr 2020 im Vergleich zu den Jahren 2017 bis 2019; im Jahr 2021 mit einer längeren Lockdownphase war die Zahl der Aufnahmen bei den noch teilnehmenden 27 Kinderintensivstationen jedoch etwa zweifach höher als im Vergleichszeitraum. Im Jahr 2020 kam es nach bundesweiter Statistik zu keiner Erhöhung der

Todesfälle durch Suizid bei Kindern und Jugendlichen. Zahlen für 2021 lagen noch nicht vor (Bruns et al. 11.5. 2022).

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 bislang nicht festgestellt (Sinyor et al. 9.5.2022).



Bisher keine vermehrten Suizide in Deutschland feststellbar

Verschiedene Datenquellen, insbesondere die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes, zeigen keine Zunahme von Suiziden in Deutschland im Pandemiejahr 2020.

3.9.6 Kriminalität

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

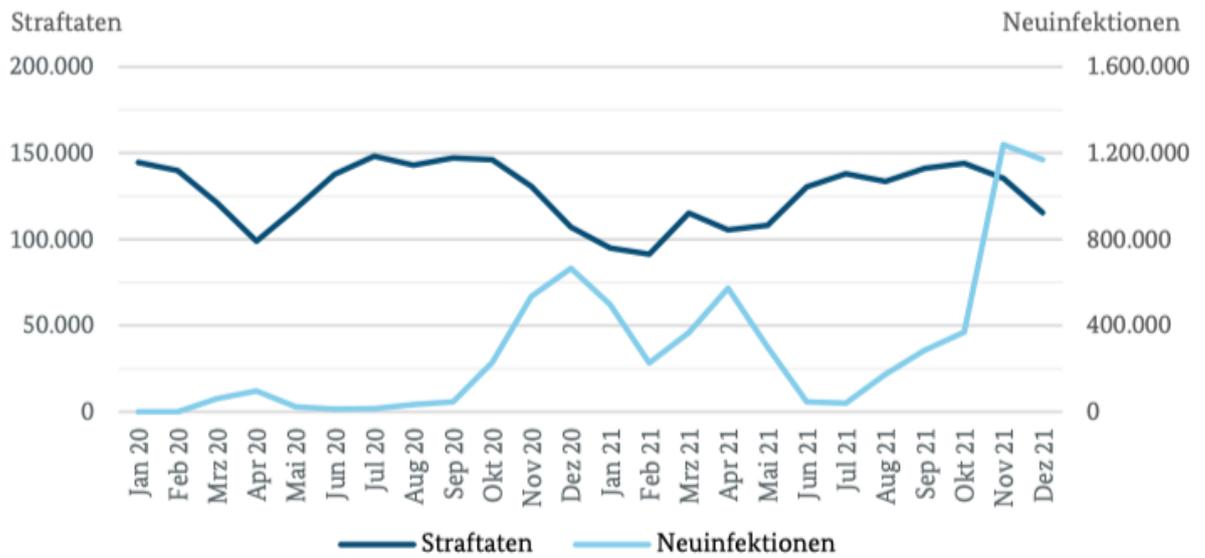


Abbildung 3–49: Straftaten insgesamt nach Tatzeit und Pandemieverlauf nach Neuinfektionen 2020-2021

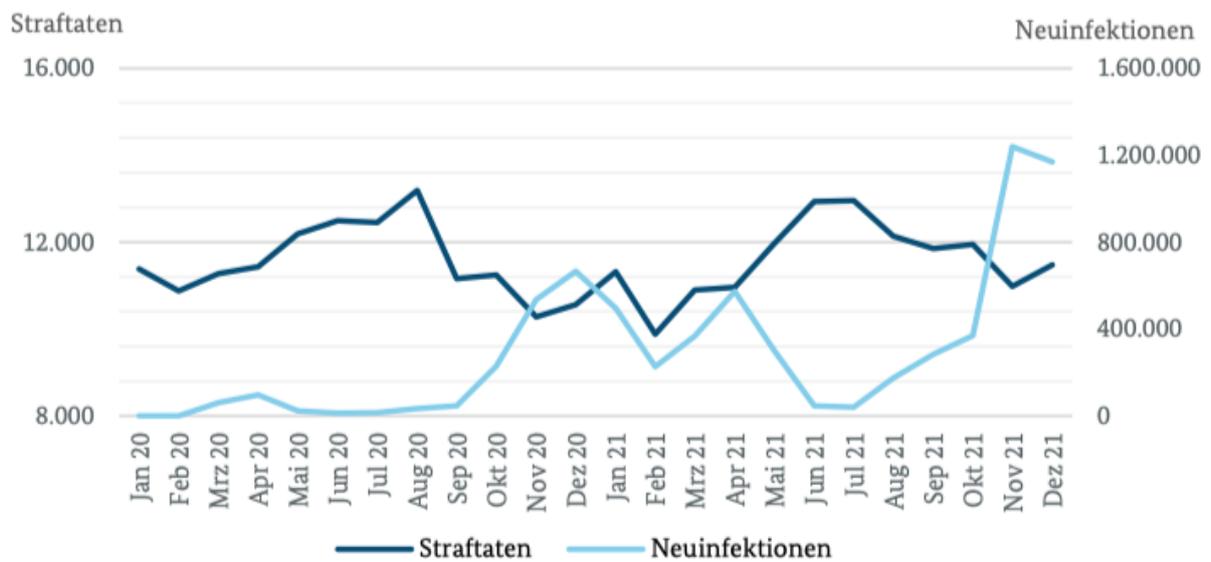


Abbildung 3–50: Partnerschaftsgewalt nach Tatzeit und Pandemieverlauf nach Neuinfektionen 2020-2021. Quelle BKA 9.8.2022

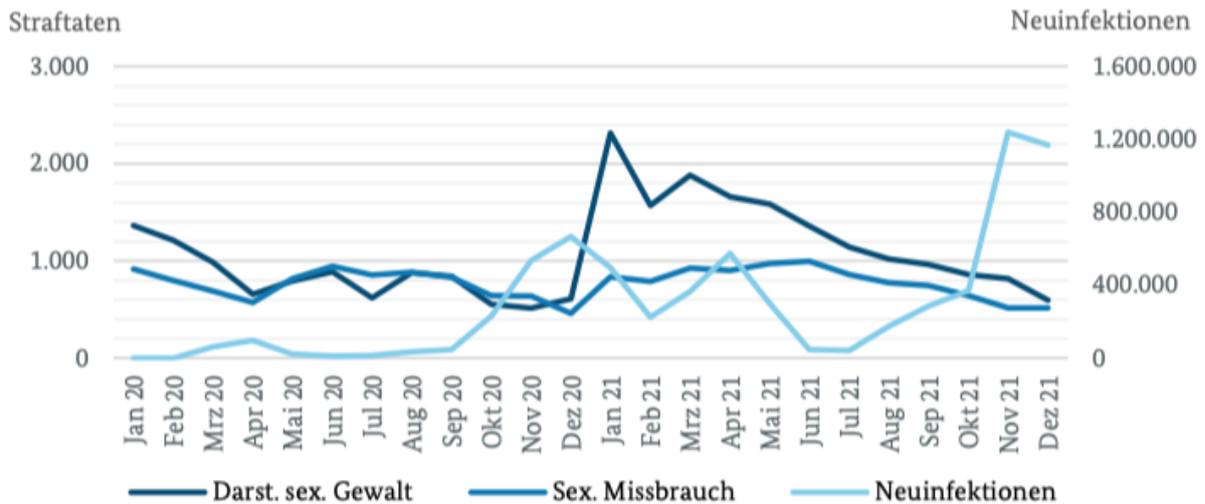


Abbildung 3–51: Sexueller Missbrauch von Kindern und Darstellung sex. Gewalt gegen Kinder nach Tatzeit und Pandemieverlauf nach Neuinfektionen 2020–2021. Quelle BKA 9.8.2022

Die Zahl der Opfer von Misshandlung und sexualisierter Gewalt bei den unter 14-Jährigen stieg jedoch seit Beginn der Pandemie an. Die Zahl der unter 14-jährigen Misshandlungsopfer seit 2016 zeigt Abbildung 3–52. Von 2016 bis 2019 besteht eine abfallende Tendenz. 2020 ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, 2021 ein leichter Rückgang zu 2020.

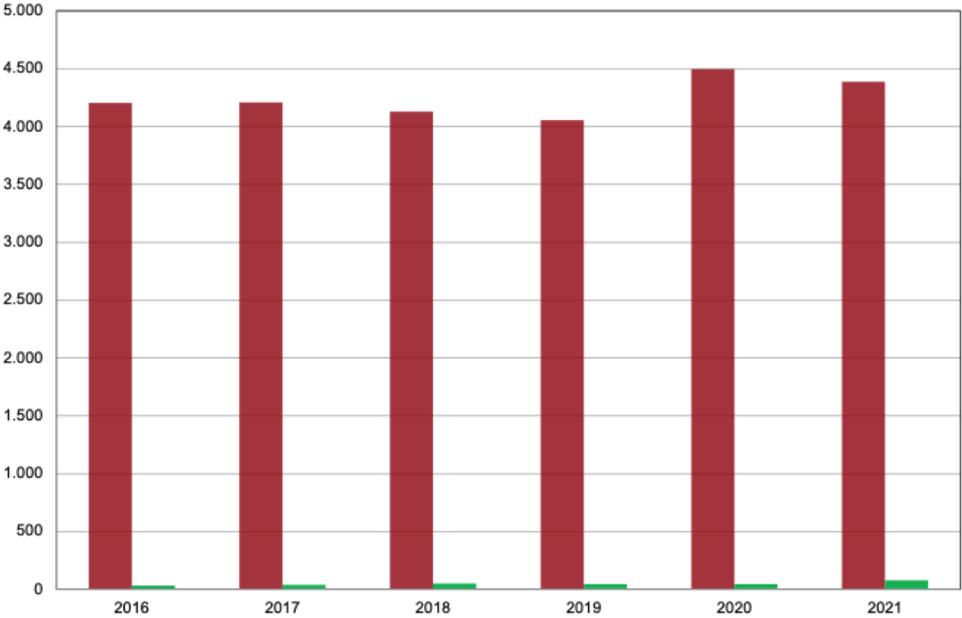


Abbildung 3–52: Misshandlungsopfer unter 14 Jahren 2016 bis 2021, rot: vollendet, grün Versuch. Quelle: BKA. Kriminalstatistik 2021, kindliche Gewaltopfer, 30.5.2022 <https://tinyurl.com/7pjr6bb4>

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

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

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

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

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

3.9.7 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.

3.9.8 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 erforderlich Infrastruktur fehle. Viele Regierungen – vor allem in Asien, im Nahen Osten, in Afrika und auf dem amerikanischen Kontinent – nutzten die Situation zur Unterdrückung Andersdenkender, indem sie alle Demonstrationen verboten, rechtswidrige Gewalt gegen Demonstrierende einsetzten, willkürliche Festnahmen durchführten und strafrechtliche Verfolgung veranlassten (AI 7.4.2021).

4 Pharmakologische Interventionen: Impfung

Impfung ist laut Definition des Infektionsschutzgesetzes die „Gabe eines Impfstoffes mit dem Ziel, vor einer übertragbaren Krankheit zu schützen“.

Laut Arzneimittelgesetz sind Impfstoffe (§ 4 Abs. 4) „Arzneimittel, die Antigene oder rekombinante Nucleinsäuren enthalten und die dazu bestimmt sind, bei Mensch oder Tier zur Erzeugung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen angewendet zu werden und, soweit sie rekombinante Nucleinsäuren enthalten, ausschließlich zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionskrankheiten bestimmt sind.“

Bei Impfungen werden dem Organismus also krankheitserregerspezifische Antigene oder genetische Codes von Antigenen zugeführt. Ziel ist es, eine schützende Immunantwort auszulösen (s. S. 25).

Zu unterscheiden ist zwischen der Teilimmunität und der vollständigen (sterilen) Immunität (s. S. 25) nach Impfung. Die **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.

Bei **Impfversagen** (Synonym: Impfdurchbruch, s. S. 188) tritt die Krankheit trotz Schutzimpfung auf. Beim primären Impfversagen wird nach der Impfung keine ausreichende Immunität aufgebaut, wie z. B. bei Personen mit Immundefizienz (s. S. 193). Sekundäres Impfversagen bezeichnet das Nachlassen der Immunität im Laufe d

4.1 Virusimpfstoffe

Virusimpfstoffen sind unterscheidbar in solche, die ganze Viren (Ganzvirusimpfstoff, Ganzpartikelimpfstoff) und solche die Bestandteile von Viren enthalten. Ganzvirus-Impfstoffe bestehen entweder aus vermehrungsfähigen, aber abgeschwächten Viren (Lebendimpfstoff).

Traditionell wurde zwischen Lebendimpfstoffen aus abgeschwächten vermehrungsfähigen ganzen Erregern und Totimpfstoffen aus inaktivierten, nicht vermehrungsfähigen ganzen Erregern unterschieden. In der Folge wurden Impfstoffe entwickelt, die nicht den ganzen Erreger, sondern nur antigene Bestandteile des Erregers enthalten. Diese werden den Totimpfstoffen zugeordnet ebenso wie mRNA-Impfstoffe und Vektorimpfstoffe.

Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe bestehen aus abgeschwächten (attenuierten), vermehrungsfähigen Viren. Der Abschwächung liegen genetische Veränderungen zugrunde, die durch spontane Mutationen oder

gentechnische Veränderungen entstanden sind. Die abgeschwächten Viren imitieren eine natürliche Infektion, sie vermehren sich in der geimpften Person und bewirken sowohl eine humorale wie auch eine zelluläre Immunantwort. Die Immunität hält über lange Zeit und bisweilen lebenslang an. Beispiele sind der kombinierte Mumps-Masern-Röteln-Impfstoff, der Varizellenimpfstoff und der Rotavirusimpfstoff. Zu den Lebendimpfstoffen zählt auch der BCG-Impfstoff gegen Tuberkulose, den die STIKO wegen des niedrigen Tuberkuloserisikos und wegen erheblicher Nebenwirkungen der Impfung seit 1998 nicht mehr empfiehlt.

Für COVID-19 sind von der WHO zwei attenuierte (abgeschwächte) Ganzvirus-Impfstoffe der chinesischen Hersteller Sinopharm (s. S. 167) bzw. Sinovac (s. S. 167) zugelassen.

Totimpfstoffe

Die ursprüngliche Form von Totimpfstoffen besteht aus Wildtypviren, also Ganzviren, die durch Behandlung mit Chemikalien unschädlich gemacht werden, also aus inaktivierten (abgetöteten), nicht-vermehrungsfähigen Viren. Neuere Formen von Totimpfstoffen bestehen aus antigenen Bestandteilen eines Virus (Proteine, Polysaccharide), die eine schützende Immunantwort auslösen, sog. Protein-Subunit-Impfstoffe. Diese antigenen Bestandteile werden aus den Erregern extrahiert oder gentechnisch hergestellt.

In der Öffentlichkeit wird der Begriff Totimpfstoff häufig unscharf gebraucht und allein auf Impfstoffe mit inaktivierten Erregern bezogen.

Totimpfstoffe erzeugen durch Stimulierung von B-Zellen und T-Helferzellen eine humorale Immunität, wegen fehlender Stimulierung von CD8⁺-Zellen (cytotoxischen T-Zellen) jedoch keine zelluläre Immunität (Hof und Schlüter 2019, S. 739). Zur Grundimmunisierung sind daher mehrere Impfungen erforderlich und zum Erhalt der Immunität Auffrischimpfungen.

Eine Sonderform der Totimpfstoffen sind Toxoidimpfstoffe. Sie enthalten inaktiviertes Toxin (Toxoid). Die vom Toxoid erzeugten Antikörper richten sich nicht gegen den Erreger selbst sondern gegen sein schädigendes Toxin. Toxoidimpfstoffe werden zum Schutz vor Tetanus und Diphtherie angewandt (Hof und Schlüter 2019, S. 738).

mRNA-Impfstoffe, DNA-Impfstoffe und Vektorimpfstoffe sind neue Formen von Impfstoffen, die den Totimpfstoffen zugeordnet werden.

mRNA-Impfstoffe bestehen meist aus synthetisch hergestellter einsträngiger messenger-RNA (mRNA), die den Bauplan (Abschrift eines Gens) für ein oder mehrere Virusantigene codiert. Die mRNA-COVID-19-Impfstoffe enthalten den Bauplan für das Spikeprotein des Coronavirus. Die ImpfmRNA wird in kleine Fetttropfen (Lipid-Nanopartikel, LNP) verpackt, um den Transport in die Zellen zu erleichtern. Die mRNA-LNP dringt nach Injektion in den (Oberarm-)Muskel in die 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 mRNA löst im Zytoplasma

der Zellen die Bildung des Antigens aus, nach kurzer Zeit wird sie enzymatisch abgebaut. Das Antigen stimuliert eine schützende humorale und zelluläre Immunantwort (Abbildung 4–1).

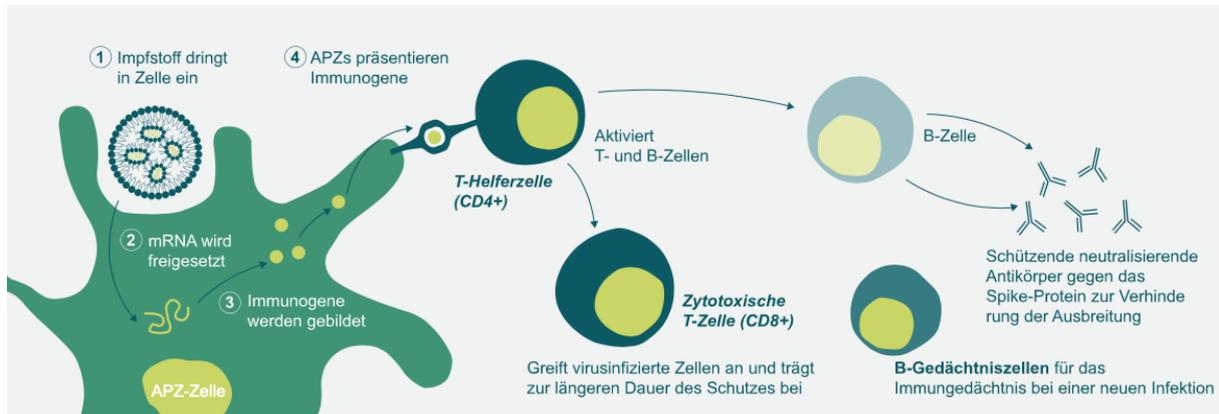


Abbildung 4–1: Wirkungsweise von mRNA-Impfstoffen.

Quelle: BioNTech <https://tinyurl.com/2p8ujcex>

Eine Veränderung des Erbgutes (Genom) bzw. der im Zellkern vorhandenen DNA ist nach heutigem Wissen nicht möglich. Die Impf-mRNA gelangt zwar in einige Körperzellen, jedoch nicht in den Zellkern, wo sich das Erbgut befindet; darüber hinaus müsste die mRNA durch ein Enzym in DNA umgewandelt werden – ein für diesen Vorgang erforderliches Enzym gibt es nicht. Die von Querdenkern aufgestellte Behauptung, die Impfung mit einem mRNA-Impfstoff entspreche einer Gentherapie, trifft also nicht zu.

DNA-Impfstoffe enthalten die synthetisch hergestellte DNA-Sequenz des gewünschten Antigens, eingefügt in ein bakterielles Plasmid (ringförmiges DNA-Molekül). Zur Proteinbiosynthese des viralen Antigens 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).

Vektorimpfstoffe nutzen gezielt veränderte Viren mit möglichst geringer Pathogenität als Vektoren zur Einschleusung von genetischem Material in Zielzellen. Für COVID-19-Impfstoffe werden z. B. Adenoviren eingesetzt, bei denen es sich um häufig vorkommende Erkältungsviren handelt. Der Impfstoff entsteht durch Ersetzen bestimmter DNA-Bereiche des Adenovirus durch DNA, die das Erreger-Antigen codiert. Beim SARS-CoV-2 werden spezifische Antigene des Spikeproteins codiert. Nach Injektion in Oberarm werden die Vektorviren in umgebenden Muskelzellen eingeschleust. Die DNA, die das Erreger-Antigen codiert, wird in den Zellkern aufgenommen, aber nicht in das Genom. Mithilfe entsprechender Enzyme wird die DNA des Vektors in RNA umgewandelt. Eine zufällige Integration in das Genom der Zielzelle durch sog. heterologe Rekombination ist möglich, Schäden gelten aber als unwahrscheinlich (Jötten, 23.2.2021).

Bei dem Corona-Impfstoff der Firma AstraZeneca wird ein nichtreplizierender viraler Vektor – Chimpanzee adenovirus 63 – eingesetzt. Der Sputnik V-Impfstoff nutzt für die erste Dosis das

humane Adenovirus Serotyp 26 und für die zweite Dosis das humane Adenovirus Serotyp 5. Der COVID-19-Impfstoff Janssen nutzt humane Adenovirus Serotyp 26.



Verändern genetische Impfstoffe das Erbgut?

Eine Veränderung des Erbguts erfordert das Eindringen des Impfstoffs in den Zellkern und die Integration von Impfstoff-DNA bzw. von Vektorvirus-DNA in die Zellkern-DNA.

Grundsätzlich erreichen Impfstoffe, die in einen Muskel injiziert werden, eine überschaubare Anzahl von Zellen, in denen sie innerhalb kurzer Zeit abgebaut werden. Muskelzellen teilen sich langsam, was die Integration von DNA erschwert.

- mRNA-Impfstoffe können das Erbgut nicht verändern, weil die mRNA nicht in den Zellkern gelangt.
- Bei DNA-Impfstoffen besteht eine – meist als theoretisch bezeichnete – Möglichkeit der Integration von Impfstoff-DNA in das Chromosom mit der Folge der Aktivierung von DNA-Sequenzen, die z. B. Tumorwachstum fördern.
- Bei Vektorimpfstoffen besteht eine – ebenfalls meist als theoretisch bezeichnete – Möglichkeit der Integration von DNA des Vektor-Virus in die DNA des Zellkerns.

Entgegen anderslautenden Darstellungen handelt es sich bei der Impfung mit genetischen Impfstoffen nicht um eine Gentherapie. Gentherapie ist definiert als das „Einschleusen von Nukleinsäuren in Zellen mit dem Ziel, einen therapeutischen Effekt zu erreichen. Defekte Gene können repariert oder inaktiviert, intakte Gene hinzugefügt werden.“ (Tobler et al. 2016, S. 273 f.). Abgesehen davon, dass mRNA und DNA-Impfstoffe zur Prävention und nicht zur Therapie eingesetzt werden, besteht ihr Wirkmechanismus – anders als bei der Gentherapie – nicht in der Veränderung von Genen.



Was ist Gentherapie?

Gentherapie ist definiert als „die medizinische Methode der Einbringung von Nukleinsäuren (RNA oder DNA) in Körperzellen (Gentransfer), um deren Erbgut zu verändern und somit in erster Linie genetisch verursachte Krankheiten zu behandeln.“ (Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den

Biowissenschaften <https://tinyurl.com/2c8kztxr>). Zu unterscheiden ist die Veränderung des Erbguts von

- Körperzellen (somatische Gentherapie) und von
- Keimzellen: Spermien und Eizellen incl. Vorstufen (Keimbahntherapie).

Bei der Keimbahntherapie wird das Erbgut (Genom) der Nachfahren verändert; wegen der nicht absehbaren Risiken ist diese Form der Gentherapie in Deutschland verboten (§ 5 Embryonenschutzgesetz

<https://tinyurl.com/2p8aeb8j>).



Sind Ganzvirus-Impfstoffe besser als andere Impfstoffe?

Bei Ganzvirus-Impfstoffen werden vollständige Erreger geimpft. Zu unterscheiden ist zwischen vermehrungsfähigen („attenuierte“) und nicht-vermehrungsfähigen („inaktivierte“) Ganzviren. Die Immunantwort ist insbesondere bei Impfstoffen mit attenuierten Ganzviren breiter und umfasst Antikörper auf alle Antigene des Erregers. Hinweise dafür, dass COVID-19-Ganzvirusimpfstoffe eine stärkere Immunität bewirken als mRNA- und Vektorimpfstoffe, liegen bislang nicht vor. Erste Ergebnisse einer Zulassungsstudie

für 2 chinesische inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe zeigen vielmehr eine geringere Impfeffektivität als die von der EMA zugelassenen mRNA- und Vektorimpfstoffe (Al Kaabi et al. 26.5.2021, s. S. 167). Auch scheint die natürliche, durch Infektion mit SARS-CoV-2 induzierte Immunität – die ein Immunisierungsereignis mit einem lebenden, nicht attenuierten Ganzvirus darstellt – ähnlich, aber nicht 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. 186).

4.2 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen

Die Entwicklung und die Zulassung von Impfstoffen folgen grundsätzlich denselben Regeln wie die von Medikamenten (Abbildung 4–2). Nach erfolgreichen präklinischen Versuchen sowie kleineren Studien am Menschen zu Immunogenität, Nebenwirkungen und Dosisfindung (Phase I/II) hat der Hersteller der Zulassungsbehörde mit einer Phase-3-Studie (Zulassungsstudie) nachzuweisen, dass die Kriterien **pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** erfüllt sind (§ 25 Arzneimittelgesetz).

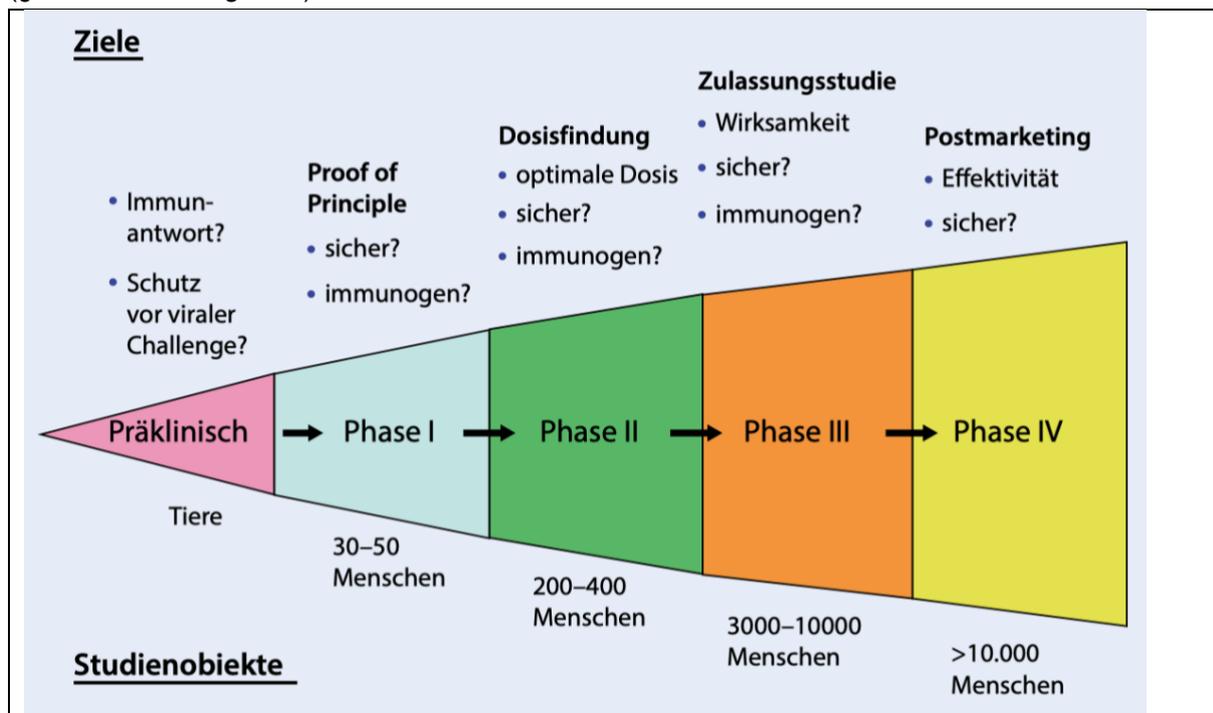


Abbildung 4–2: Phasen der klinischen Prüfung von Impfstoffen.

Quelle. Pfeleiderer et al. 2015

Copyright 2015, Springer-Verlag Berlin/Heidelberg.

4.2.1 Wirksamkeit und Effektivität von Impfstoffen

Unterschieden wird zwischen den Begriffen Wirksamkeit (engl.: efficacy) und Effektivität (engl. effectiveness) von Arzneimitteln. Im Zusammenhang mit der Marktzulassung ist die Wirksamkeit eines Arzneimittels unter detaillierten Vorgaben in randomisierten kontrollierten Studien (s. S. 275)

nachzuweisen. Effektivität bezieht sich dagegen auf die Untersuchung eines bereits zugelassenen Arzneimittels.

Impfstoffwirksamkeit und Impfstoffeffektivität

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.). Bei den Phase-3-Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien mit 4- bis 5-stelliger Teilnehmerzahl. 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.

Impfstoffeffektivität (engl. vaccine effectiveness) bezeichnet hingegen 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, insbesondere 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. 220), und Studien zur Impfstoffsicherheit nach Marktzulassung genannt (s. S. 136).

Die Begriffe efficacy und effectiveness sind im geschilderten Kontext abgrenzbar, im Wortsinn überschneiden sie sich jedoch. 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”.

4.2.2 Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen

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 (UAW), 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.

In Deutschland werden daher im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung (Pharmakovigilanz) Meldungen von Verdachtsfällen von UAWs vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI), dem in Deutschland für Impfstoffe zuständigen Bundesinstitut, erfasst, ausgewertet und berichtet. Grundlage sind die §§ 62 und 63 des Arzneimittelgesetzes. Auch der Inhaber der Zulassung eines Arzneimittels ist zur Pharmakovigilanz verpflichtet. Seine Meldepflicht besteht gegenüber der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA), die auch die nationalen Meldungen in der europäischen Datenbank zur Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (EudraVigilance) bei der EMA zusammenführt. Für Ärzte besteht die Verpflichtung und für Patienten die Möglichkeit, Verdachtsfälle von UAW bei Impfstoffen an das PEI zu melden. Meldungen nimmt auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) entgegen.



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 UAWs, die im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen gemeldet werden, 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 UAW 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. Hintergrundinzidenz, häufig nicht vorliegen.

Bei Daten aus Meldesystemen ist stets von Untererfassung auszugehen. Auch sind die Daten nicht repräsentativ. Der Nutzen von Meldesysteme besteht in erster Linie darin, seltene Nebenwirkungen über Risikosignale zu identifizieren.



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, 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 zugelassene 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. 164).

Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts

Das PEI veröffentlicht seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 in einem regelmäßig erscheinenden Sicherheitsbericht alle gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und 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>).

Laut Sicherheitsbericht vom 7.9.2022 wurden in Deutschland bis zum 30.6.2022 182.717.880 Impfdosen injiziert, 73,7 % entfielen auf den BioNTech/Pfizer-Impfstoff, 17,1 % auf den Moderna-Impfstoff, 7,0 % auf den AstraZeneca-Impfstoff, 2,1 % auf den Janssen-Impfstoff und 0,1 % auf den Novavax-Impfstoff.

In diesem Zeitraum wurden dem PEI 323.684 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen gemeldet. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe 1,8 pro 1000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,3 pro 1000 Impfdosen. Die Melderaten nach Boosterimpfung sind niedriger als nach der Grundimmunisierung. Als schwerwiegend gelten Nebenwirkungen, die „tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen“ (Arzneimittelgesetz § 4 Abs. 13).

Die gemeldeten Verdachtsfälle, bezogen auf die in Deutschland verimpften Impfstoffe, pro 1000 Impfungen insgesamt sowie die Rate von Verdachtsfällen schwerwiegender Fälle pro 1000 Impfungen, zeigt Abbildung 4–3.

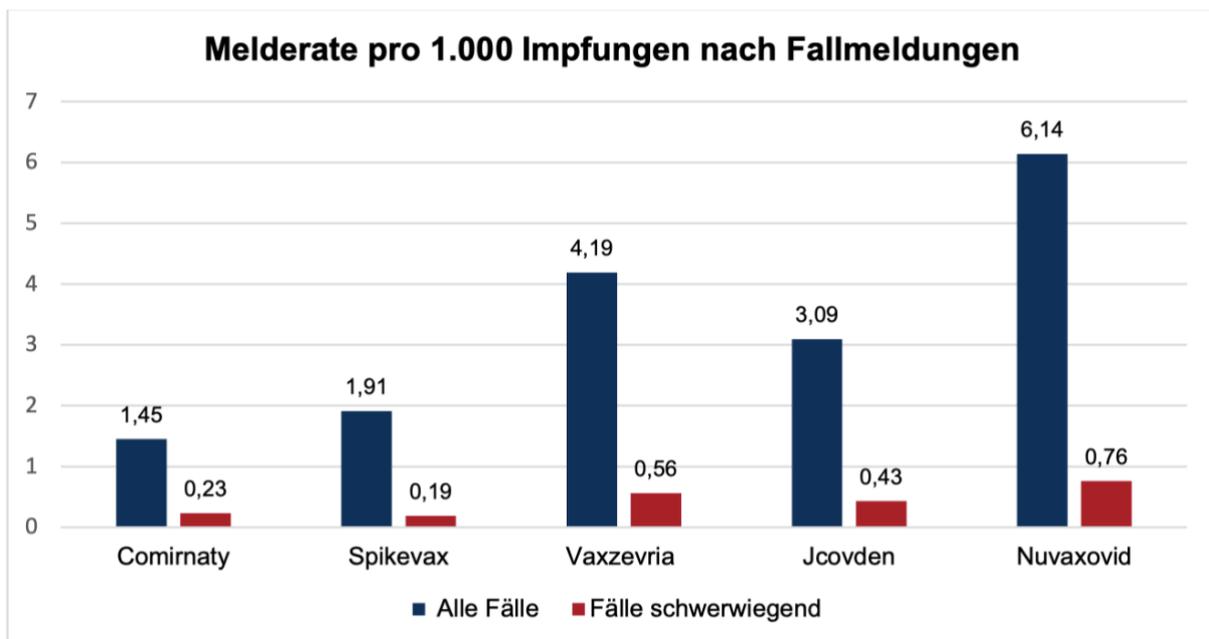


Abbildung 4–3: Gesamtmelderaten und Melderaten von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen pro 1.000 Impfungen. Quelle: PEI 7.9.2022, S. 4

Die gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang im Abstand von einem Tag bis 30 Tage nach der Impfung ist für keinen der Impfstoffe höher als die statistisch zu erwartende Zahl an Todesfällen („observed-versus-expected-Analyse“, PEI 7.9.2022, S. 8 f.).

Bezogen auf Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren erhielt das PEI bis zum 30.6.2022 5911 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung (PEI 7.9.2022, S. 10). Eine Auswertung der bis zum 3.3.2022 gemeldeten 859 Verdachtsfälle nach Impfung von 5- bis 11-Jährigen mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff ergab das in Abbildung 4–4 dargestellte Spektrum von Diagnosen. Bis dahin waren etwa 2 Mio. Impfdosen an diese Altersgruppe

verabreicht worden. 806 Meldungen wurden als „nicht schwerwiegend“ und 53 als „schwerwiegend“ klassifiziert. zeigt die Melderaten pro 100.000 Impfungen für „unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse“ (Adverse Event of Special Interest, AESI). (Mentzer und Keller-Stanislawski 2022).

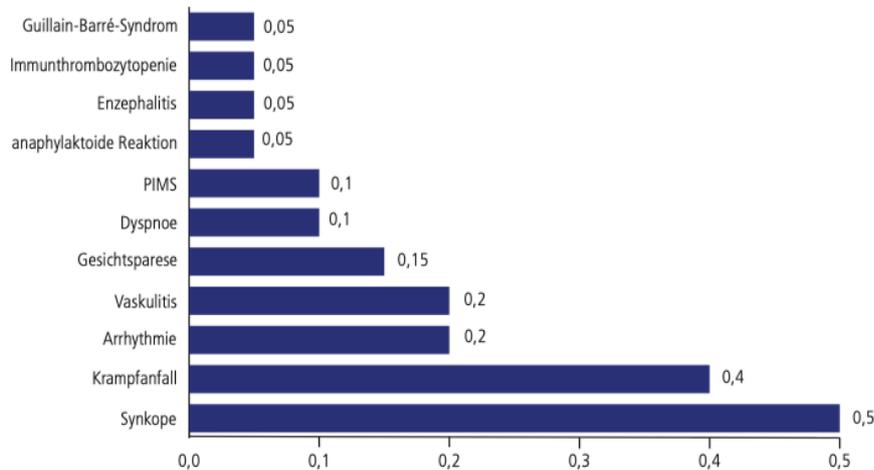


Abbildung 4–4: Melderaten für unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse nach COVID-19-Impfung pro 100.000 Impfungen. Quelle: Mentzer und Keller-Stanislawski 2022

Vertiefung

- Paul-Ehrlich-Institut. Website Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen: Sicherheitsberichte, Sicherheitsstudien, Meldeportal für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen <https://tinyurl.com/5a9w9b4s>
- Robert-Koch-Institut. Website Sicherheit von Impfungen <https://tinyurl.com/yxc2aghn>

4.2.3 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).

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 (ADE bei Dengue-Fieber-Impfung, s. S. 29)

Weitere Spätschäden im Sinne von Nebenwirkungen, die erst nach langer Zeit, also nach Monaten oder Jahren auftreten, sind bisher nicht beobachtet worden und auch bei den COVID-19-Impfstoffen nicht zu erwarten (Paul-Ehrlich-Institut Website FAQ <https://tinyurl.com/8xt2ru2r>). Bisher gibt es keinen Hinweis auf ADE bei den COVID-19-Impfungen.

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. S. 158), 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.



Impfungen und Sterblichkeit

Die Impfung gegen Covid-19 kann wie jede Impfung mit Nebenwirkungen einhergehen, in sehr seltenen Fällen auch mit ernststen Impfschäden. Viel Verunsicherung haben Publikationen hervorgerufen, die einen Zusammenhang zwischen Impfungen und erhöhten Sterbezahlen behauptet haben (Neil et al. 2022, Kuhbandner 2022). Solche Korrelationsbetrachtungen sind für die Untersuchung von Ursache-Wirkungszusammenhängen ungeeignet, die Evidenz weist klar eine hohe Schutzwirkung der Impfung gegen schweren Verlauf und Tod aus. Die „Unstatistik des Monats“ vom 31.1.2022 vergleicht sie mit der berühmten Korrelation von Störchen und Geburten, spricht von „spurious correlations“ (Scheinkorrelationen) und macht

auf zusätzliche Probleme speziell bei Zeitreihen aufmerksam (Unstatistik des Monats vom 31.1.2022 <https://tinyurl.com/2p8t3k7x>). Mit dem Thema der Scheinkorrelationen speziell bei Zeitreihen hat sich vor fast 100 Jahren bereits der Statistiker Udny Yule befasst: Why Do We Sometimes Get Nonsense-Correlations between Time-Series?—A Study in Sampling and the Nature of Time-Series. Journal of the Royal Statistical Society, 1926;89(1):1–63. Download: <https://tinyurl.com/ycktzx9c>

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 es 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.

4.2.4 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/3zvbmtzf>).

Die **Weltgesundheitsorganisation** verfügt mit dem Emergency Use Listing (EUL, Website WHO <https://tinyurl.com/vyyujear>) über ein eigenes Verfahren, in Public Health-Notfallsituationen Impfstoffe, Medikamente oder Diagnostika zuzulassen. Die WHO ist zwar keine Zulassungsbehörde, mit dem EUL stellt die WHO Ländern ohne ausreichende Strukturen und Kapazitäten für eigene Prüfverfahren grundlegende Informationen zu Nutzen und Risiken für eine Zulassungsentscheidung zur Verfügung.

4.3 COVID-19-Impfstoffe

4.3.1 Zulassung von COVID-19-Impfstoffen

Vor COVID-19 beanspruchten die klinischen Phasen 1 bis 3 der Impfstoffentwicklung (s. S. 135) 2 bis 10 Jahre (Heaton 2020). 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 (s. S. 150). 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. 147).
- 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 können EMA und FDA schon auf Grundlage von Zwischenauswertungen eine bedingte Zulassung (s. S. 144) bzw. eine Emergency USE Authorization (s. S. 144) erteilen.

Von der EMA sind bisher 5 Impfstoffe bedingt zugelassen und in Deutschland verfügbar (Tabelle 4–1):

Tabelle 4–1: Von der EMA bedingt zugelassene Impfstoffe

Hersteller	Impfstoffname	Wirkprinzip	Zulassung EMA	Alter
BioNTech/Pfizer	Comirnaty® BNT162b2	mRNA	21.12.2020 31.5.2021 25.11.2021	ab 16 Jahren 12 bis 15 Jahre 5 bis 11 Jahre
Moderna	Spikevax® COVID-19-Impfstoff Moderna mRNA-1273	mRNA	6.1.2021 23.7.2021	ab 18 Jahren 12- bis 17 Jahre
AstraZeneca	Vaxzevria® ChAdOx1 nCoV-19	Vektor	29.1.2021	ab 18 Jahren
Janssen / Johnson & Johnson	COVID-19-Impfstoff Janssen Ad26.COVS.2	Vektor	11.3.2021	ab 18 Jahren
Novavax	Nuvaxovid, NVX-CoV2373	Proteinimpfstoff	20.12.2021	ab 18 Jahren



Abbildung 4–5: Von der EMA zugelassene COVID-19 Impfstoffe, Stand Februar 2022.

Foto Esther Klemperer

Übersicht über aktuelle Impfstoffstudien

Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_vaccine

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/45nww7r8>
- 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>

4.3.2 Förderung der Impfstoffentwicklung

Angesichts mehrerer Epidemien, wie der durch das Ebolavirus oder das Zikavirus, erstellte die WHO eine Liste von Krankheitserregern, die in der Zukunft Pandemien auslösen könnten und für die prioritär Impfstoffe entwickelt werden sollten (Website WHO <https://tinyurl.com/33pjvzeu>).

Da pharmazeutische Firmen in der Entwicklung von Impfstoffen für vermutlich überschaubare Zielgruppen wegen fehlender oder nur geringer Rentabilität nicht initiativ werden, wurde am 19.1.2017 auf dem Weltwirtschaftsforum in Davos die Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI, <https://cepi.net>) als Public-Private-Partnership von den Regierungen von Norwegen, Indien, dem britischen Wellcome Trust, dem Weltwirtschaftsforum und der Bill & Melinda Gates Foundation gegründet.

Die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen ist mit finanzieller Unterstützung von Regierungen, CEPI und Stiftungen wie der Bill & Melinda Gates Foundation massiv gefördert worden.

In den USA unterstützte die Regierung die Impfstoffentwicklung im Rahmen der Operation Warp Speed mit etwa 10 Mrd. Dollar (Wikipedia <https://tinyurl.com/3y96auws>).

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).

4.3.3 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe

Biologischer Ansatzpunkt der COVID-19-Impfstoffe ist in erster Linie das Corona-Spikeprotein (s. S. 12), das dem Virus zum Eindringen in die Zelle verhilft. Die durch Impfung gebildeten Antikörper behindern das Spikeprotein bei der Anbindung an die Zelle und verhindern damit die Virusreplikation. Mutationen des Virus im Bereich des Spike-Oberflächen-Proteins (s. S. 12), das aus 1273 Aminosäuren besteht, können dazu führen, dass Varianten entstehen, die die Wirksamkeit der Impfung beeinträchtigen (s. S. 14).

Schutz vor Infektion, Hospitalisierung, schweren Verläufen und Tod sind Wirkungen zum **Selbstschutz** der Geimpften. In randomisierten kontrollierten Studien (s. S. 275) werden Gruppen von Geimpften und Nicht-Geimpften bezüglich dieser Endpunkte verglichen.

Die Minderung der Transmission durch Impfung, also der Schutz Anderer vor Ansteckung durch die geimpfte Person, ist eine Wirkung zum **Fremdschutz**. Dabei schützt der Geimpfte andere Personen davor, von ihm angesteckt zu werden.

Weitere Fragen betreffen die Dauer und das Nachlassen der Impfmunität und die damit verbundene Möglichkeit von Impfdurchbrüchen (s. S. 188).

Die Wirksamkeit der Impfstoffe unterscheidet sich für die genannten Endpunkte. Sie hängt u. a. von den vorherrschenden Virusvarianten, den untersuchten Bevölkerungsgruppen und der Infektionssituation ab – bei höherer Inzidenz ist ein höherer Nutzen zu erwarten. Das Wissen aus den sich daraus ergebenden zahlreichen Frage ist zwangsläufig allein wegen der erst kurzen Verfügbarkeit der Impfstoffe unvollständig und vorläufig. Zusammenfassend ergeben die Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe (s. S. 132) und der Vektorimpfstoffe (s. S. 159) folgendes Bild:

- Sowohl die mRNA-Impfstoffe als auch die Vektorimpfstoffe schützen in hohem Maße vor schweren Krankheitsverläufen und Tod (Selbstschutz). Der Schutz vor Ansteckung mit asymptomatischem oder mildem Verlauf ist weniger gut. Dies gilt für das Ursprungsvirus wie auch für die Alpha- und Delta-Variante.
- Die Ansteckungsfähigkeit von infizierten Geimpften beträgt etwa die Hälfte im Vergleich zu infizierten Ungeimpften (Fremdschutz).
- Vektorimpfstoffe gehen mit einem niedrigen, aber erhöhten Risiko für spezielle Blutgerinnsel einher (Sinusvenenthrombose, Bauchvenenthrombose). Das Risiko beträgt in Abhängigkeit vom Alter bis zu 1,1 pro 100.000 (20- bis 29-Jährige).
- mRNA-Impfstoffe gehen mit einem niedrigen, aber erhöhten Risiko für Herzmuskelentzündungen einher, die zumeist bei jungen Männern auftreten und in den meisten Fällen ohne Komplikationen ausheilen.
- Gegenüber der Deltavariante sind der mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer-Impfstoff und der Vektorimpfstoff von AstraZeneca hochwirksam (Abbildung 4–6).



Abbildung 4–6: Impfstoffwirksamkeit gegen die Deltavariante für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff (BNT162b2) und den AstraZeneca-Impfstoff (Bernal 21.7.2021).

Eine Analyse auf Ebene von 2558 der 3224 amerikanischen Counties zwischen Dezember 2020 und Dezember 2021 zeigte einen engen Zusammenhang zwischen der Durchimpfungsrate und der Mortalität. Ausgewertet wurden 30.643.878 COVID-19-Fälle und 439.682 Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19. In Counties mit hoher Impftrate (70 % und mehr) betrug die Inzidenz und Mortalität etwa 20 % im Vergleich zu Counties mit einer sehr niedrigen Impftrate (0 bis 9 %) (Abbildung 4–7, Abbildung 4–21 Suthar et al. 27.4.2022).

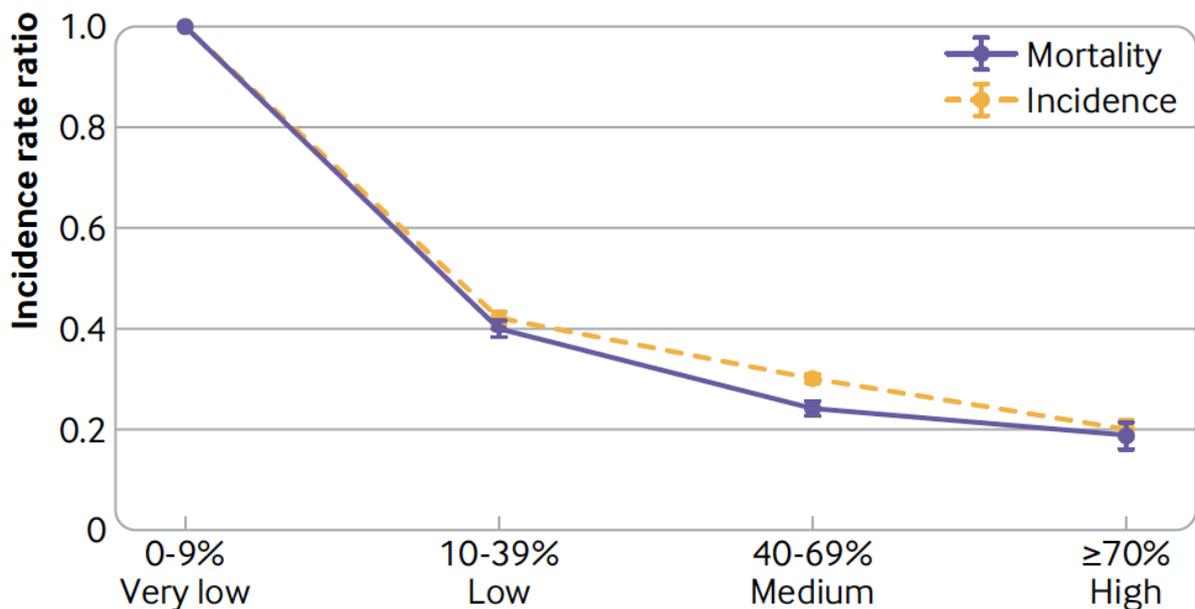


Abbildung 4–7: COVID-19-Mortalität und -Inzidenz (y-Achse) und Durchimpfungsrate (x-Achse).
Quelle: Suthar et al. 27.4.2022

4.3.4 Nutzen der Impfung

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).

4.3.5 mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna

BioNTech/Pfizer-Impfstoff

Der BioNTech/Pfizer-Impfstoff Comirnaty® (BNT162b2, Internationaler Freiname Tozinameran) ist der erste COVID-19-Impfstoff, der in den USA und in der EU zugelassen wurde, erst für Erwachsene und in der Folge für Jugendliche und Kinder ab 5 Jahren. Entwickelt wurde er von der deutschen Biotechnologie-Firma Biopharmaceutical New Technologies (BioNTech) und dem US-amerikanischen Pharmakonzern Pfizer. In den USA erhielt Comirnaty® am 11.12.2020 eine Emergency Use Authorization (s. S. 144) für Personen ab 16 Jahren, die am 23.8.2021 in eine uneingeschränkte Zulassung umgewandelt wurde. In der EU erhielt der Impfstoff am 21.12.2020 eine bedingte Zulassung für Personen ab 16 Jahren.

Zulassung für Personen ab 16 Jahren

- 30.4.2020 Eintragung in das Studienregister ClinicalTrials.gov <https://tinyurl.com/uey8jnes>
- 20.5.2020 Studienprotokoll Version 1
- 30.7.2020 Studienprotokoll Version 2
- 27.7.2020 Beginn der Phase-3-Studie
- 8.11.2020 Pressemitteilung über Zwischenergebnisse
- 10.11.2020 Antrag auf Zulassung bei der US-amerikanischen FDA im Rahmen der Emergency Use Authorization (s. S. 144)
- 11.12.2020 Zulassung im Rahmen der Emergency Use Authorization durch die FDA <https://tinyurl.com/y3cj6m4m>
- 10.12.2020 Veröffentlichung der Zulassungsstudie mit ersten Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Polack et al. 31.12.2020),
- 11.12.2020 Meldung der Washington Post, der Stabschef des Weißen Hauses habe dem Leiter der Zulassungsbehörde mit sofortiger Entlassung gedroht, wenn er die Zulassung nicht am selben Tag (statt, wie vorgesehen am Folgetag) erteile (Washington Post 12.12.2020 <https://tinyurl.com/yxpbg4r5>).
- 1.12.2020 Antrag auf bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorization) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <https://tinyurl.com/yyztwsnl>
- 21.12.2020 bedingte Zulassung durch die EMA (Website PEI <https://tinyurl.com/ycy5euus>)
- 27.12.2020 Beginn der 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/w25bvkxm>

Zulassung für 12-bis 15-Jährige

- 27.5.2021 Veröffentlichung der Zulassungsstudie mit ersten Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit, Veröffentlichung des Studienprotokolls <https://tinyurl.com/edf6k9s>
- 31.5.2021 Erweiterung der bedingten Zulassung auf 12- bis 15-Jährige durch die EMA <https://tinyurl.com/8p8e955a>
- 4.10.2021 Bedingte Zulassung durch die EMA für die Auffrischimpfung bei Personen ab 18 Jahre frühestens 6 Monate nach der 2. Dosis (Pressemitteilung BioNTech <https://tinyurl.com/vdk8zd5z>)

Zulassung für 5 bis 11-Jährige

- 29.10.2021 Emergency Use Authorization für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff durch die FDA (Pressemitteilung FDA <https://tinyurl.com/7d6ucd24>)
- 26.11.2021 Indikationserweiterung für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff auf 5- bis 11-Jährige (Pressemitteilung EMA 26.11.2021 <https://tinyurl.com/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

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>



Abbildung 4–8: Seit dem 27.12.2020 wird in Deutschland mit dem mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer gegen COVID-19 geimpft.

Eigenes Foto



Abbildung 4–9: Der Autor im Impfeinsatz, Berlin Velodrom 17.5.2021

Zulassungsstudie Erwachsene

Die von der Firma BioNTech gesponserte Zulassungsstudie für Personen ab 16 Jahre startete am 27.7.2020. Die Firma Pfizer verantwortet das Design und die Durchführung der Studie einschließlich der Erfassung, Analyse und Interpretation der Daten und das Verfassen des Manuskripts. In die Studie wurden 43.548 Probandinnen aufgenommen, die entweder zwei Impfstoffdosen von 30 Mikrogramm oder zwei Placeboinjektionen im Abstand von 21 Tagen erhielten. Der primäre 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 Wirksamkeit von 95 %. Lokale Nebenwirkungen, wie Schmerz, Rötung und Schwellung an der Einstichstelle, traten nach der 2. Impfstoffdosis häufiger auf, ebenso wie systemischen Nebenwirkungen, zu denen Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerz und Schüttelfrost zählten (Polack 10.12.2020).

In einer Folgeauswertung mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 4 Monaten nahm der Schutz vor Infektion auf 83,7 % ab. Die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung blieb mit 96,7 % jedoch sehr hoch. Die meisten Probanden aus der Placebogruppe waren mittlerweile geimpft, so dass weitere Folgeauswertungen entfielen (Thomas et al. 15.9.2021).

Studie nach Zulassung: Impfstoffwirksamkeit Erwachsene

Mithilfe der Daten der größten Krankenversicherung Israels wurde die Impfstoffwirksamkeit des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs im Vergleich von 596.618 Geimpften und der gleichen Zahl nicht Geimpfter ermittelt (Dagan et al. 24.2.2021). Für den Vergleich wurde ein Matching durchgeführt, 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. 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.

Studie nach Zulassung: Impfstoffsicherheit Erwachsene

In einer weiteren Auswertung der Daten der größten Krankenversicherung Israels wurden die Risiken von geimpften, SARS-CoV-2-infizierten und nicht-infizierten Personen verglichen. Dafür wurde beobachtet, wie häufig die jeweiligen Ereignisse in den 3 Gruppen innerhalb eines Zeitraums von 42 Tagen nach dem Impfdatum auftraten. Dabei wird z. B. deutlich, dass das Myokarditisrisiko im Zusammenhang mit der Impfung auf 3 pro 100.000 und im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion auf 11 pro 100.000 erhöht wird (Barda et al. 25.8.2021).

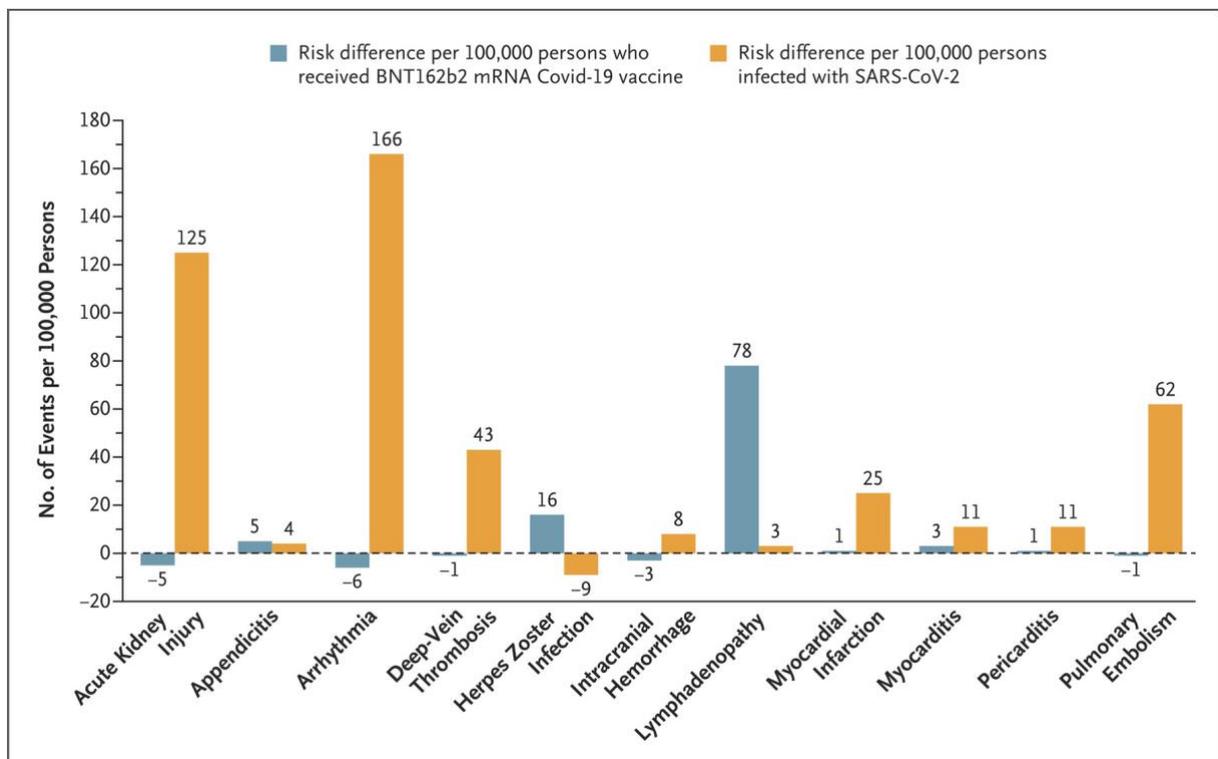


Abbildung 4–10: Risiken für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei Geimpften (blaue Säulen) und SARS-CoV-2-Infizierten (gelbe Säulen) in Relation zu Nicht-Infizierten/Nicht-Geimpften (Nulllinie). Quelle: Barda et al. 25.8.2021

Zulassungsstudie 12- bis 15-Jährige

Grundlage für die Zulassung für die 12- bis 15-Jährigen ist eine Phase-3-Studie mit 2260 Proband*innen. 1131 erhielten den Impfstoff, 1129 erhielten eine Placeboinjektion. In der Placebogruppe traten 16 COVID-19-Fälle auf, in der Impfgruppe kein Fall. Die Immunantwort in der Impfgruppe war etwas stärker als in der Gruppe der 16- 25-Jährigen. Die Impfreaktionen entsprachen

denen von Erwachsenen. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie Thrombose oder allergischer Schock (Anaphylaxie), wurden nicht berichtet (Frenck et al. 27.5.2021).

Zulassungsstudie 5- bis 11-Jährige

In der Zulassungsstudie für 5- bis 11-Jährige wurden 1517 Kinder in der Impfgruppe mit 751 Kindern in der Placebogruppe verglichen; die Nachbeobachtungszeit für die Zwischenauswertung betrug im Median 2,3 Monate. Die Impfstoffwirksamkeit betrug 90,7 % (3 COVID-19-Fälle in der Impfgruppe, 19 in der Placebogruppe). Die Immunisierung besteht aus 2 Dosen mit reduzierter Impfstoffdosis (10 Mikrogramm) im Abstand von 21 Tagen. Der Schutz vor COVID-19 wird mit 90,7 % angegeben, schwere Nebenwirkungen seien nicht aufgetreten (Walter et al. 9.11.2021).

Zulassungsstudie 2 Monate bis 5 Jahre (bis 11 Jahre)

Am 25.3.2021 hatten BioNTech und Pfizer eine Phase-1/2/3-Studie mit Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahren in das Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://tinyurl.com/saxfvwvp>) eingetragen. Die Studie umfasst 4500 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren in den Vereinigten Staaten, Finnland, Polen und Spanien in mehr als 90 klinischen Studienzentren (Pressemitteilung BioNTech und Pfizer 20.9.2021 <https://tinyurl.com/pn29dezb>).

Studie nach Zulassung: Impfeffektivität 5- bis 17-Jährige unter Omikron

Unter der Omikronvariante lässt der Schutz vor Infektion bei Kindern und Jugendlichen schneller und deutlich nach als unter der Deltavariante. Von Mitte Dezember 2021 bis Ende Januar 2022 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 % (Dorabawila et al. 13.5.2022).

Studie nach Zulassung: Sicherheit der Auffrischimpfung 12-bis 17-Jährige

Die Auffrischimpfung mit einer 3. Dosis des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs geht bei 12- bis 17-Jährigen mit vergleichbaren Häufigkeiten von Nebenwirkungen einher wie die 2. Dosis. Schwere Nebenwirkungen sind selten. Dies folgt aus der Auswertung des v-safe-Meldesystems, das jedem Geimpften ermöglicht, unerwünschte Wirkungen über das Smartphone an CDC und FDA zu melden, sowie des VAERS (s. S. 158).

Studie nach Zulassung: Sicherheit 5- bis 11-Jährige

Die Sicherheit des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs für 5- bis 11-Jährige wurde in den USA über die Meldungen an 3 Pharmakovigilanz-Systemen (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).

Moderna (mRNA)

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.

Zulassung

- Emergency Use Authorization ab 18 Jahren (s. S. 144) der FDA 18.12.2020
- bedingte Zulassung ab 18 Jahren der EMA 6.1.2021
- Vollzulassung ab 18 Jahren der FDA 31.1.2022
- bedingte Zulassung für 12- bis 17-Jährige 23.7.2021
- Antrag auf Emergency Use Authorization der FDA Kinder 6 Monate bis 5 Jahre 28.4.2022

Zulassungsstudie Erwachsene

In die Zulassungsstudie (COVE-Studie) 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. 140) traten im üblichen Rahmen auf (Baden et al. 4.2.2021, published online 30.12.2020).

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 die Prävention einer asymptomatischem SARS-CoV-2-Infektion 63 % (214 Fälle in der Impfgruppe, 498 Fälle in der Placebogruppe), für die Prävention von COVID-19 jeglicher Schwere 93,2 % (55 Fälle in der Impfgruppe, 744 in der Placebogruppe) und für schwere Erkrankung 98,2 % (2 Fälle in der Impfgruppe, 106 Fälle in der Placebogruppe (El Sahly et al. 22.9.2021).

Zulassungsstudie Kinder

Grundlage für die Zulassung ist die TeenCOVE-Studie, eine Phase-2/3-Studie, an der 3.732 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren teilnehmen. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 in die Impfstoff- bzw. Placebogruppe randomisiert (Studienregister <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151>). In der Impfgruppe mit 2489 Teilnehmer:innen trat kein COVID-19-Fall auf, in der Placebogruppe mit 1243 Teilnehmer:innen wurden 4 Fälle festgestellt, entsprechend einer Wirksamkeit von 100 % (Ali et al. 11.8.2021).

4.3.6 Angepasste mRNA-Impfstoffe

Am 1.9.2022 erhielten 2 angepasste bivalente (aus 2 Komponenten bestehende) Impfstoffe die EU-Zulassung:

- Comirnaty Original/Omicron BA.1
- Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1.

Als „Original“ wird der bisher gebräuchliche, gegen die Wuhan-Variante gerichtete Impfstoff bezeichnet. Dieser wird mit einem Impfstoff kombiniert, der an die BA1-Variante angepasst ist.

In der EU sind beide Impfstoffe für Boosterimpfungen von Personen ab 12 Jahren zugelassen. Die EMA empfiehlt dabei die Priorisierung von Personen mit erhöhten Risiken für schwere Verläufe (Alter über 60 Jahre, Immunschwäche, Vorerkrankungen) und Bewohner:innen und Beschäftigte in Pflegeeinrichtungen sowie Beschäftigte in der Gesundheitsversorgung, deren letzte Impfung länger zurückliegt (z. B. ein Jahr oder mehr). Zur Grundimmunisierung kann weiterhin der monovalente Originalimpfstoff verwendet werden (EMA 6.9.2022 <https://tinyurl.com/4mf5darr>).

Die Zulassungen des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs beruht auf stärkerer Bildung neutralisierender Antikörper gegen BA.1 und BA.4/5 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>).

Daten aus klinischen Studien liegen bislang nicht vor. Eine Studie aus Portugal, einem Land mit einer sehr hohen Impfquote, hat ergeben, dass Geimpfte, die eine BA.1/2-Infektion oder eine Infektion mit Delta, Alpha oder dem Wuhan-Typ durchgemacht haben, im Vergleich zu niemals Infizierten Geimpften relativ gut vor einer BA.5-Infektion geschützt waren (Malato et al. 31.8.2022).

Bivalente Impfstoffe aus Originalimpfstoff und BA.4/5-Impfstoff stehen kurz vor der Zulassung in der EU.

4.3.7 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 häufigsten Impfreaktionen für Personen ab 16 Jahren sind laut Aufklärungsmerkblatt des RKI (Website RKI <https://tinyurl.com/vt98rkx>, Stand 14.1.2022) für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff

- Schmerzen an der Einstichstelle >80 %
- Ermüdung >60 %
- Kopfschmerzen >50 %

Bei weniger als 50 % treten auf: Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Fieber, Lymphknotenschwellungen in der Achselhöhle.

Die Zahlen für den Moderna-Impfstoff liegen in ähnlichen Bereichen.

Impfkomplikationen

Als Impfkomplikationen (s. S. 141) 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

Myokarditis

Die Entzündung von Herzmuskel (Myokarditis) und Herzbeutel (Perikarditis) können gemeinsam oder unabhängig voneinander auftreten. Bei symptomatischem Verlauf stehen unspezifische Beschwerden im Vordergrund: Müdigkeit, Leistungsknick, Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb und Herzrhythmusstörungen, die als Herzklopfen 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. Der Myokarditis und Perikarditis als Impfkomplikation liegt wahrscheinlich eine Autoimmunreaktion zugrunde (Verma et al. 30.9.2021).

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 : 6637 in der Altersgruppe der 16- bis 19-Jährigen
- 1 : 14.300 in der Altersgruppe 20- bis 24-Jährigen
- 1 : 9200 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).

Kapillarlecksyndrom

Das für Risikobewertungen zuständige Komitee der EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) hat auf insgesamt 55 weltweit gemeldete Fälle des Kapillarlecksyndroms (capillary leak syndrome, CLS, s. S. 163) hingewiesen, 11 im Zusammenhang mit Spikevax® (Moderna) und 44 im Zusammenhang mit Comirnaty® (BioNTech/Pfizer) auf 559 Mio. Dosen Spikevax® bzw. 2 Mrd.

Dosen Comirnaty®. Auch wenn ein ursächlicher Zusammenhang nicht etabliert sei, sollten sich die Angehörigen der Gesundheitsberufe der Anzeichen und Symptome des Kapillarlecksyndroms und des möglichen Risikos von Krankheitsschüben bei Menschen mit einem Kapillarlecksyndrom in der Vorgeschichte bewusst sein (Pressemitteilung EMA 11.3.2022 <https://tinyurl.com/mmmnmumry>). Beim CLS handelt es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild, bei dem es aufgrund erhöhter Durchlässigkeit der Kapillarwände zu einem massiven Austritt von Blutplasma und Bluteiweißen in das umliegende Gewebe kommt. Daraus folgen ausgedehnte Ödeme sowie ein erniedrigter Blutdruck bis hin zum Kreislaufschock (Wikipedia <https://tinyurl.com/257pj28a>).



Myokarditis und Perikarditis

sind selten auftretende Nebenwirkungen von mRNA-Impfstoffen. Bei 100.000 Geimpften ist mit 1 bis 5 zusätzlichen Fällen zu rechnen, vorwiegend bei 12- bis 30-jährigen männlichen Personen. Das Risiko ist bei SARS-CoV-2-Infektion mehr als dreifach höher im Vergleich zur mRNA-Impfung (Barda et al. 25.8.2021).

4.3.8 Vektorimpfstoffe von AstraZeneca und Janssen

AstraZeneca / Oxford University

Der Vektorimpfstoff (Vaxzevria®, nCoV-19 bzw. AZD1222) wurde am Jenner-Institut (non-profit) der Universität Oxford entwickelt, die Patente sind Eigentum eines Spin-offs der Universität. AstraZeneca ist der exklusive Lizenznehmer (Garrison 2020) und hat sich verpflichtet, während der Pandemie den Zugang zum Impfstoff ohne Profit zu unterstützen (Pressemitteilung AstraZeneca 13.6.2020 <https://tinyurl.com/5x4s7fhj>). Die EMA hat Vaxzevria® am 30.1.2021 für alle Menschen ab 18 Jahren bedingt zugelassen. In Deutschland wird Vaxzevria® wird seit Anfang Februar verimpft.

Studien

In einer Zwischenauswertung von 4 Phase-3-Studien mit knapp 9000 Teilnehmer*innen traten nach 2 Impfungen in der Impfgruppe 26 Fälle (0,6 %) und in der Placebogruppe 71 Fälle (1,6 %) von COVID-19 auf. Dies entspricht einer Wirksamkeit bzw. relativen Risikoreduktion von 70,4 % (Voysey 8.12.2020). 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. 22.2.2021). 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., Preprint 19.2.2021).

Die Impfreaktionen wie Rötung und Schwellung an der Einstichstelle sowie Mattigkeit, Fieber und Schüttelfrost (s. S. 140) scheinen stärker ausgeprägt zu sein als bei den zugelassenen mRNA-Impfstoffen, bei jüngeren Personen wiederum stärker als bei Älteren.

Gegen die südafrikanische Variante Beta (B.1.351) scheint der AstraZeneca-Impfstoff nur gering wirksam zu sein. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit etwa 2000 Teilnehmern betrug die Wirksamkeit nur 10,4 % (Madhi 16.3.2021). Diese geringe Wirksamkeit könnte bei nennenswerter Durchimpfung der Bevölkerung mit dem AstraZeneca-Impfstoff der Variante Beta einen Selektionsvorteil verschaffen, der eine Anpassung der Impfstrategie erfordert (s. S. 14).

Der AstraZeneca-Impfstoff hat seit seiner Zulassung durch die EMA am 30.1.2021 eine wechselvolle Geschichte durchlaufen.

- 29.1.2021 STIKO empfiehlt Vaxzevria® nur für unter 64-Jährige
Die STIKO, zuständig für Impfeempfehlungen in Deutschland, 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-Impfeempfehlung 29.1.2021 <https://tinyurl.com/4kn2hba3>).
- 12.3.2021 STIKO empfiehlt Vaxzevria® auch für die über 64-Jährigen
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/r5xzdtt>).
- 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 Veränderung der Empfehlung sind neue Erkenntnisse über vorwiegend bei jüngeren Frauen aufgetretene Komplikation von ungewöhnlichen Thrombosen, dem Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS, s. u.). Eine individuelle Entscheidung nach Aufklärung über die Risiken gemeinsam von Ärzt*in und Patient*in sei auch für die jüngeren Altersgruppen möglich.

Jede dieser 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 Vertrauensverlust in den Impfstoff.

Janssen / Johnson & Johnson

Der Impfstoff Ad26.COV2.S (auch: Janssen-Impfstoff, COVID-19-Vaccine Janssen, Johnson & Johnson COVID-19-Vaccine, Internationaler Freiname Elasmoran) nutzt das humane Adenovirus Serotyp 26 als Vektor.

Studien

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 Teilnehmer 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. 162).



Unspezifische Impfeffekte

Eine Reanalyse der Daten von 3 RCTs zu mRNA-Impfstoffen und 6 RCTs zu Vektorimpfstoffen deutet Vorteile der Vektorimpfstoffe mit Blick auf die Gesamtmortalität an. Allerdings waren in den RCTs nur wenige Sterbefälle eingeschlossen, die Befunde müssen mit größeren Fallzahlen überprüft werden. Die Autoren der Studie interpretieren das Ergebnis – vorsichtig – als unspezifischen Impfeffekt (Benn et al. Preprint, 5.4.2022). 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>).

Solche positiven Effekte zeigten sich bei Impfungen von Kindern in Niedrigeinkommensländern mit Lebendimpfstoffen gegen Masern und Tuberkulose in einigen RCTs. 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).

Diskutiert werden auch unspezifisch negative Impffeffekte der Totimpfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten (DTP-Impfstoff). Hierzu liegen bisher nur verzerrungsanfällige Beobachtungsstudien aus Niedrigeinkommensländern vor (Aaby et al. 2016, WHO 2014).

Vertiefung

COVID19 VaccineTracker. Valneva: VLA2001 <https://tinyurl.com/7zubytr>

4.3.9 Impfreaktionen und Impfkomplicationen der zugelassenen Vektorimpfstoffe

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 %)

Impfkomplicationen

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 Kapillallecksyndroms (capillary leak syndrome, CLS, s. S. 163) 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 (s. S. 158) 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.

Eine Analyse der Daten des Vaccine Safety Datalink (VSD, s. S. 138) 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 100.000 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).

4.3.10 Novavax

Der COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid® (auch: NVX-CoV2373) des amerikanischen Herstellers Novavax erhielt am 20.12.2021 eine bedingte Zulassung der EMA zur Grundimmunisierung von Personen ab 18 Jahren (Website EMA <https://tinyurl.com/bdeyha6u>). In Deutschland wurde Nuvaxovid® erstmalig am 28.2.2022 verimpft.

Es handelt sich um einen (adjuvantierter Protein-subunit-Impfstoff) aus gentechnisch (rekombinant) hergestelltem SARS-CoV-2-Spike-Antigen des Wildvirus. Die Herstellung ist ähnlich wie bei dem HPV-Impfstoff Cervarix®. Nuvaxovid® enthält den Wirkungsverstärker (Adjuvans) Matrix-M® auf Saponinbasis. Dieses Adjuvans soll die Bildung von Abwehrzellen stimulieren und wird bisher für einen weiteren zugelassenen Impfstoff verwendet (Herpes Zoster-Impfstoff Shingrix®) (STIKO 17.2.2022, S. 19).

Die Zulassung beruht auf 2 Phase-3-Studien, der Studie 2019nCOV-301 mit knapp 30.000 Teilnehmern und 2:1-Randomisierung (Dunkle et al. 15.12.2021) sowie der Studie 2019nCoV-302 mit 15.187 Teilnehmern, die 1:1 randomisiert wurden (Heath et al. 30.6.2021). Eingeschlossen waren Personen ab 18 Jahren. Die Wirksamkeit gegen symptomatische COVID-19 bei Vorherrschen des Wildvirus betrug in der 2019nCOV-301-Studie 100 % und in der 2019nCoV-302-Studie 96,4 %. Etwas geringer war die Wirksamkeit bei der Alphavariante mit 93,6 % in der 2019nCOV-301-Studie und 86,3 % in der 2019nCoV-302-Studie. Eine Herzmuskelentzündung trat auf, die als möglicherweise durch die Impfung verursacht eingestuft wurde, weitere Impfkomplicationen wie Anaphylaxien (Kreislaufschock) und impfstoffinduzierte Thrombose mit Thrombozytopenie (TTS, s. S. 162) wurden nicht beobachtet (STIKO 17.2.2022, S. 29).

Bis zum 27.5.2022 sind in Deutschland 120.989 Dosen des Impfstoffs verabreicht worden. Dem RKI sind bis dahin 696 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gemeldet worden, von denen 107 als

schwerwiegende unerwünschte Reaktionen klassifiziert wurden, dazu zählen: Myokarditis (1 Fall), Perimyokarditis (3 Fälle), (Immun-)Thrombozytopenie (3 Fälle), anaphylaktische Reaktionen (6 Fälle), Fazialisparese (2 Fälle), Herpes Zoster (16 Fälle). Ein Sicherheitssignal (s. S. 137) ergibt sich bisher nicht (Mönch et al. 2022).

4.3.11 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. 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 EMA hat den Beginn des beschleunigten Zulassungsverfahrens für den Impfstoff am 2.12.2021 bekanntgegeben (Pressemitteilung EMA 2.12.2021 <https://tinyurl.com/2vs5cmxw>). Bis Ende April 2022 war noch keine Zulassung erfolgt. Dies erlaubt der EU-Kommission, einen geschlossenen Vorabkaufvertrag zu kündigen, was wiederum zu einem deutlichen Rückgang des Aktienkurses der Firma führte (<https://tinyurl.com/yw2baxad>).

Die britische Arzneimittelbehörde hat dem Valneva COVID-19-Impfstoff am 14.4.2022 die Zulassung erteilt (aerzteblatt.de 14.4.2022 <https://tinyurl.com/yvvcahnd>), die EMA hat die Zulassung am 23.6.2022 für Personen von 18 bis 50 Jahren empfohlen (Pressemitteilung EMA 23.6.2022 <https://tinyurl.com/3yz4tyjt>). Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind bislang (Anfang August 2022) nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht.

4.4 Ausgewählte COVID-19-Impfstoffe (noch) ohne Zulassung in der EU

4.4.1 Sputnik V

Gam-COVID-Vac, auch als Sputnik V bezeichnet, wurde vom staatlichen Gamaleja-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie in Moskau (Website: <https://www.gamaleya.org/en>) entwickelt. Es handelt sich um einen Vektorimpfstoff (s. S. 159) 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 hatten 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. S. 145) 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 Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit begonnen hatte. Die Forscher haben bis jetzt das Studienprotokoll für die Phase-3-Studie nicht veröffentlicht. Zwei Veröffentlichungen in der – eigentlich – renommierten Fachzeitschrift The Lancet weisen grobe Fehler und Unstimmigkeiten auf, die dem Herausgeber der Zeitschrift hätten auffallen müssen. Die Autoren haben den eigentlich zugesagten Zugang zu den Rohdaten der Phase-3-Studie nicht gewährt. Der Impfstoff hat keine Zulassung von einer renommierten Zulassungsbehörde erhalten (van Tulleken 6.5.2021).

Vertiefung

- Website: <https://sputnikvaccine.com>
- Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Sputnik_V_COVID-19_vaccine
- McGill COVID-19 Vaccine Tracker <https://tinyurl.com/2p99bda7>

4.4.2 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 Impfstoffen von Sinopharm handelt es sich um einen Totimpfstoff 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>

4.4.3 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>).

Ende März 2022 meldete CureVac den Beginn einer Phase-1-Studie mit 210 Probanden zu einem neuen mRNA-Impfstoff gegen verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten sowie andere Infektionskrankheiten als mögliche Kombinationsimpfung (aerzteblatt.de 30.4.2022 <https://tinyurl.com/4dydt4sx>).

Vertiefung zu CvnCoV

McGill COVID-19 Vaccine Tracker <https://tinyurl.com/jnymderc>

4.4.4 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. ZyCoV-D wird seit Januar 2021 an 12- bis 99- Jährigen in einer Phase-3-Studie mit etwa 28.000 Probanden untersucht (McGill COVID-19 Vaccine Tracker <https://tinyurl.com/kh28wj49> und Studienregister <https://tinyurl.com/298v5udf>), Ergebnisse sind bislang nicht in einer seriösen Fachzeitschrift veröffentlicht. In einer Phase-1-Studie mit 48 Probanden erwies sich der Impfstoff als effektiv, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf (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>).

4.5 Vergleich der Wirksamkeit ausgewählter Impfstoffe

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. Für einen solchen Vergleich wertete eine Forschergruppe die Daten von 35 randomisierten kontrollierten Studien mit 219.864 Probanden in einer Meta-Analyse aus. Eingeschlossen wurden mRNA-Impfstoffe (s. S. 132, Spikevax®/Moderna und Comirnaty®/BioNTech/Pfizer) inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe (s. S. 132, CoronaVac/SinovacBiotech, BBIBP-CorV/Sinopharm), Protein-Subunit-Impfstoffe (s. S. 132, Nuvaxovid®/Novavax u.a.) und Vektor-Impfstoffe (s. S. 159, Vaxzevria®/AstraZeneca, COVID-19-Impfstoff Janssen®, Sputnik V/ Gamaleja-Institut). Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 35 und 92 Tagen. 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. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind von begrenzter Aussagekraft, weil z. B. Endpunkte unterschiedlich definiert wurden, Nebenwirkungen unterschiedlich erfasst wurden und die Nachbeobachtungszeiten kurz waren (Korang et al. 21.1.2022). So wurde das Nachlassen der Effektivität der Prävention von 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.

4.6 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. Studien über mögliche Schäden der Impfung bei Schwangeren nutzen bereits vorhandene Daten, z. B. aus elektronischen Patientenakten.

4.6.1 COVID-19-Impfung bei Schwangeren und Stillenden

Das Risiko von Schwangeren, im Falle von COVID-19 einen schweren Verlauf zu erleiden, ist erhöht (s. S. 52). Die COVID-19 Impfung schützt Nicht-Schwangere wie Schwangere vor schweren Krankheitsverläufen. Der Zeitraum 30 Tage vor der Empfängnis bis zur 14. Schwangerschaftswoche gilt als „teratogenes Fenster“ (Ruderman et al. 5.4.2022), in dem die Aufnahme toxischer Substanzen mit erhöhten Risiken für die Schädigung des Ungeborenen einhergeht. Die Frage, ob eine COVID-19-Impfung in diesem Zeitraum oder im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu Schäden beim Kind führt, ist mittlerweile in zahlreichen Studien untersucht.



Auf den Punkt gebracht: Impfung während der Schwangerschaft

Nach den bisher vorliegenden Studien geht die COVID-19-Impfung in jeder Phase der Schwangerschaft ohne Gefahren für das Kind oder die Mutter einher. Die Risiken für Fehl- oder

Frühgeburt oder Organmissbildungen sind nicht erhöht, ebenso wenig die Risiken für Kaiserschnitt und Blutungskomplikationen.

Zu COVID-19 in der Schwangerschaft s. S. 52.

Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft

In einer kanadischen Kohortenstudie wurde erfasst, wie viele Teilnehmer:innen in den 7 Tagen nach der 1. bzw. 2. Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ein „bedeutsames Gesundheitsereignis“ („significant health event“) angaben, definiert als Krankschreibung oder Fehlen in der Schule, Arztbesuch oder Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten. Vergleiche wurden durchgeführt mit schwangeren Nicht-Geimpften und mit nicht-schwangeren Geimpften. Im Vergleich zu schwangeren Nicht-Geimpften traten bei geimpften Schwangeren bedeutsame Gesundheitsereignisse etwas häufiger auf, nach der 1. Impfdosis bei 226 von 5597 Schwangeren (4,0 %) und nach der 2. Impfdosis bei 227 von 3108 (7,3 %); in einem entsprechenden Vergleichszeitraum trat bei 11 von 339 (3,2 %) der ungeimpften Schwangeren ein bedeutsames Gesundheitsereignis auf. Im Vergleich von schwangeren Geimpften mit nicht-schwangeren Geimpften war die Wahrscheinlichkeit eines bedeutsamen Gesundheitsereignisses nur nach der 2. Dosis des Moderna-Impfstoffs erhöht, nicht jedoch nach der 1. Impfdosis des Moderna-Impfstoffs oder nach der Impfung mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff. Der Vergleich von schwangeren Geimpften mit schwangeren Nicht-geimpften ergab überraschenderweise eine geringere Wahrscheinlichkeit für Krankschreibung bzw. Fehlen in der Schule sowie Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten, keinen Unterschied jedoch bei medizinischen Behandlungen. Zusammenfassend bezeichnen die Autor:innen das Sicherheitsprofil der mRNA-Impfstoffe in der Schwangerschaft innerhalb des kurzen Untersuchungszeitraums als gut. Über etwaige langfristige Folgen macht dies Studie keine Aussagen (Sadarangani et al. 11.8.2022).

Im Vergleich von 1149 Schwangeren, die innerhalb des „teratogenen Fensters“ im Zeitraum 30 Tage vor der Empfängnis bis zur 14. Schwangerschaftswoche geimpft wurden, mit 2622 Schwangeren, die außerhalb dieses Zeitfensters oder nicht geimpft waren, zeigte sich – erhoben durch eine fetale Ultraschalluntersuchung im 2. Schwangerschaftsdrittel – keine Erhöhung der Rate von Fehlbildungen: die Rate betrug 4,2 % bei den im teratogenen Zeitfenster Geimpften und 4,4 % in der Gruppe der außerhalb des Zeitfensters geimpften und der Nicht-Geimpften (Ruderman et al. 5.4.2022).

In einer Studie aus der Provinz Ontario wurde Daten des Geburtenregisters vom 20.12.2020 bis 31.9.2021 mit dem Impfregister verlinkt. Von 97.590 Schwangeren hatten 23 % mindestens eine Impfdosis erhalten, überwiegend im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel. Im Vergleich zu Frauen, die erst nach der Schwangerschaft oder weder während noch nach der Schwangerschaft eine Impfung erhielten, zeigte sich keinerlei erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit der Geburt, wie z. B. Kaiserschnitt oder Blutungskomplikationen (Fell et al. 24.3.2022).

Eine retrospektive Kohortenstudie, in der die Daten des schwedischen und des norwegischen Geburtenregisters mit dem jeweiligen Impfregister verlinkt wurden, ergab für 157.521 Einlingsgeburten bei einer Impfrate während der Schwangerschaft von 23 % keinen Hinweis auf nachteilige Ergebnisse für geimpfte im Vergleich zu ungeimpften Schwangeren und ihren Kindern (Magnus et al. 24.3.2022).

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit mehr als 40.000 Schwangeren war die COVID-19-Impfung während der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht geimpften Schwangeren nicht mit Frühgeburt oder einem geringeren Geburtsgewicht verbunden. Dies gilt für die Schwangeren insgesamt und auch für jede Phase der Schwangerschaft und die Anzahl der erhaltenen Impfstoffdosen (Lipkind et al. 7.1.2022).

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>).

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 des Fehlgeburtsrisikos (Zauche et al. 8.9.2021).

Die Wirksamkeit der Impfung bei Schwangeren belegt eine Beobachtungsstudie aus Israel, in der die Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich von je 7530 geimpften und nicht geimpften Schwangeren untersucht wurde. 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 (Goldshtein et al. 12.7.2021).

Eine gute Immunität (s. S. 25) zeigte sich auch in einer Kohortenstudie von 84 schwangeren und 31 stillenden Frauen (Gray et al. 26.3.2021).

In einer Fall-Kontroll-Studie mit Kindern bis zum Alter von 6 Monaten zeigte sich, dass eine Zweifachimpfung der Mutter mit einem mRNA-Impfstoff vor der Schwangerschaft mit einer Senkung des Risikos SARS-CoV-2-infizierter Kinder für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 61 % einhergeht. Die Daten wurden vom 1.7.2021 bis zum 17.1.2022 erhoben, also überwiegend in der von

der Deltavariante dominierten Phase der Pandemie. Möglicherweise habe das Kind schützende Antikörper über die Plazenta oder durch die Muttermilch erhalten (Halasa et al. 15.2.2022).

In einer Laborstudie zeigte sich, dass Mütter, die während der Schwangerschaft mit einem mRNA-Impfstoff geimpft wurden, nach der Geburt höhere Antikörperspiegel gegen das Spikeprotein (Anti-S IgG) hatten als Mütter, die in der Schwangerschaft eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten. Die Antikörper werden über die Plazenta an das Ungeborene übertragen und sind 2 Monate nach Geburt bei 98 % (48 von 49) und 6 Monate nach Geburt bei 57 % (16 von 28) der Kinder nachweisbar. Bei Kindern von Müttern mit durchgemachter COVID-19-Infektion sind nach 6 Monaten bei 1 von 12 (8 %) anti-S IgG nachweisbar (Shook et al. 7.2.2022).

Impfempfehlungen für Schwangere

Die STIKO hat am 17.9.2021 in ihrer 10. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung die Empfehlung für eine COVID-19-Impfung mit 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs für alle bisher nicht oder unvollständig geimpften Schwangeren ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel und für alle Stillenden ausgesprochen (Website RKI <https://tinyurl.com/pssuh4ds>). 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>).

4.6.2 COVID-19-Impfungempfehlungen für Kinder und Jugendliche

Jugendliche 12 bis 17 Jahre

Die STIKO hat am 19.8.2021 in der 9. Aktualisierung ihrer COVID-19-Impfempfehlung die COVID-19-Impfung mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe für 12- bis 17-Jährige allgemein empfohlen (Website RKI 19.8.2021 <https://tinyurl.com/6v368stn>). Damit erweitert sie ihre Empfehlung aus der „6. Aktualisierung der COVID-10-Impfempfehlungen“ vom 10.6.2021, in der eine allgemeine Empfehlung nur bei Vorerkrankungen empfohlen wurde, die mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 einhergehen, wie z. B. Adipositas, ein Body Mass Index über 30 kg/m², Beeinträchtigungen der Immunabwehr, Trisomie 21 und Krebs. Weiterhin wird die Impfung für Kinder empfohlen, 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. Die aktualisierte Empfehlung beruht auf neuen und umfangreicheren Daten zu Impfnebenwirkungen, insbesondere zur Herzmuskelentzündung (s. S. 157) und dem für Kinder und Jugendliche deutlich erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion bei Vorherrschen der Deltavariante. Die Empfehlung ziele in erster Linie auf den direkten Schutz der Kinder und Jugendlichen vor COVID-19. Die Impfentscheidung solle nur nach

ärztlicher Aufklärung zu Nutzen und Risiko erfolgen, sie solle nicht zur Voraussetzung sozialer Teilhabe gemacht werden.

Seit dem 13.1.2022 empfiehlt die STIKO die Auffrischimpfung für 12- bis 17-Jährige in einem Mindestabstand von 3 Monaten zur 2. Impfdosis. Begründet wird die Empfehlung mit der stark steigenden Inzidenz und den befürchteten Konsequenzen für das Gesundheitssystem (STIKO Pressemitteilung 13.1.2022 <https://tinyurl.com/2p9a4ymp>).

Aufgrund von Modellrechnungen geht die STIKO davon aus, dass durch die Impfung der 12- bis 17-Jährigen ein nur geringer Effekt auf den Verlauf der 4. Welle zu erwarten ist (Anhang 1 zur 9. Aktualisierung, S. 20). Effektiver sei das Schließen der Impflücken bei den Erwachsenen.

Zwischenzeitlich hatten einige Politiker Druck auf die STIKO ausgeübt und dabei nicht berücksichtigt, dass die Zulassung durch die EMA und Empfehlungen der STIKO unterschiedliche Zielrichtungen haben, wobei für die STIKO die Nutzen-Schaden-Abwägung für das einzelne Kind im Vordergrund steht.

Die STIKO empfiehlt in der 14. Aktualisierung ihrer COVID-19-Impfempfehlung für Personen unter 30 Jahren ausschließlich den Einsatz von Comirnaty®. In dieser Altersgruppe wird die Impfkomplication (s. S. 141) Herzmuskelentzündung (s. S. 157) nach Spikevax® häufiger beobachtet als nach Comirnaty® (STIKO 28.11.2021).

Kinder 5 bis 11 Jahre

Für die Altersgruppe der 5- bis 11-Jährigen spricht die STIKO seit dem 25.5.2022 eine generelle Impfempfehlung mit zunächst nur einer Impfstoffdosis aus, bevorzugt mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff. Die Empfehlung für den Moderna-Impfstoff ist wegen der geringeren Sicherheitsdaten nachrangig (STIKO 25.5.2022). Bis dahin galt für gesunde Kinder dieser Altersgruppe keine generelle Impfempfehlung, insbesondere weil COVID-19 bei gesunden Kindern dieser Altersgruppe meist gut verläuft und das Wissen um Impfnebenwirkungen noch gering war (STIKO 17.12.2021). Weiterhin gilt die Empfehlung vom 17.12.2021, Kindern mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufgrund von Vorerkrankungen sowie gesunden Kindern mit engem Kontakt zu Personen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen die Impfung möglicherweise nicht ausreichend schützt, eine Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen zu verabreichen.



Abbildung 4–11: Impfung von 5- bis 11-Jährigen, seit Ende Mai 2021 allgemein empfohlen. Impfstoff seit 13.12.2021 verfügbar. Foto: Esther Klemperer

Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahre

Der Nutzen einer COVID-19-Impfung für Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren ist eher gering. Gründe dafür sind das seltene Auftreten schwerer Verläufe in dieser Altersgruppe, die häufig durch Infektion bereits erworbene natürliche Immunität und der relativ geringe Schutz, den die Impfung auch in dieser Altersgruppe vor einer SARS-CoV-2-Infektion bietet. Über UAW und Impfkomplicationen sind die Kenntnisse aufgrund der zahlenmäßig eher kleinen Zulassungsstudien, der kurzen Nachbeobachtungszeiten und der nicht weiten Anwendung eher gering.

Das Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) der CDC hat die Evidenz zu Nutzen und Schäden der Impfstoffe von Moderna und BioNTech/Pfizer-Impfstoff für seine vorläufigen Empfehlungen zusammengefasst (Fleming-Dutra 1.7.2022).

Die Effektivität des Moderna-Impfstoffs wird in einer Phase-2/3-Studie mit 6.388 Kindern untersucht, die im Verhältnis 3:1 in die Impfgruppe bzw. in die Kontrollgruppe randomisiert wurde. Eine Zwischenauswertung ergab eine Impfeffektivität für den Endpunkt Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion von 37,8 %. Für den Endpunkt schwere Verläufe liegen noch keine Ergebnisse vor. Ein indirekter Hinweis für den Nutzen der Impfung folgt aus den Messungen von neutralisierenden Antikörpern nach Impfung

Der Nutzen bzw. die Effektivität des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs wird in einer Phase-2/3-Studie mit 4526 Teilnehmer:innen untersucht, die im Verhältnis 2:1 in die Impfgruppe bzw. in die Placebogruppe randomisiert wurden. Eine Zwischenauswertung ergab eine Impfeffektivität für den Endpunkt Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion nach 3 Impfstoffdosen von 80 %. Auch hier liegen für den Endpunkt schwere Verläufe noch keine Ergebnisse vor.

Die Evidenz zu ernstern Nebenwirkungen ist für beide Impfstoffe noch unsicher. Das ACIP bewertet den Nutzen beider Impfstoffe dennoch höher als die Schäden.

Die FDA hat die COVID-19-Impfstoffe von Moderna und BioNTech/Pfizer am 17.6.2022 für Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren im Rahmen einer Emergency Use Authorization (s. S. 144) zugelassen (FDA 17.6.2022 <https://tinyurl.com/2bn4mwzr>). Die Grundimmunisierung mit dem Moderna-Impfstoff bei Kindern und Jugendlichen von 6 Monaten bis 17 Jahren besteht aus 2 Impfdosen (25 Mikrogramm) im Abstand von einem Monat. Für Kinder mit besonderen Risiken ist eine 3. Dosis ein Monat nach der 2. Dosis zulässig. Die Grundimmunisierung mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff besteht aus 3 Dosen zu 3 Mikrogramm, wobei die 2. Dosis 3 Wochen nach der 1. Dosis und die 3. Dosis mindestens 8 Wochen nach der 2. Dosis verabreicht wird (Fleming-Dutra 28.6.2022).

4.6.3 Überblick über die Impfeempfehlungen der STIKO

Die von der STIKO in ihrer 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfeempfehlung vom 18.8.2022 empfohlenen Impfstoffe und Impfabstände zur Grundimmunisierung zeigt die Abbildung 4–12.

Wesentliche Neuerung ist die Erweiterung der allgemeinen Empfehlung einer 2. Auffrischimpfung auf die Gruppe der 60- bis 69-Jährigen.

Die Grundimmunisierung für COVID-19 besteht grundsätzlich aus 2 Impfstoffdosen. Als Ausnahme wurde der COVID-19-Impfstoff Janssen mit 1 Dosis zugelassen (s. S. 160). Die Stärke und Dauer des Impfschutzes (Impfeffektivität) ist von der Art des Impfstoffes, Merkmalen der geimpften Person und – sich erfahrungsgemäß wandelnden – Eigenschaften des Erregers abhängig.

Personengruppe	Umfang der Impfpfempfehlung für die jeweilige Personengruppe	Anmerkung
5–11 Jahre	Generelle Impfpfempfehlung <ul style="list-style-type: none"> ▸ Zunächst <i>eine</i> Impfstoffdosis für alle gesunden Kinder ▸ Grundimmunisierung für gesunde Kinder, in deren Umfeld sich enge Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die durch eine Impfung selbst nicht sicher geschützt werden können (z. B. Menschen unter immunsuppressiver Therapie). 	Bei individuellem Wunsch von Kindern und Eltern bzw. Sorgeberechtigten kann die vollständige COVID-19-Grundimmunisierung auch bei 5–11-jährigen Kindern ohne Vorerkrankungen nach ärztlicher Aufklärung erfolgen.
12–17 Jahre	Generelle Impfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	
18–59 Jahre	Generelle Impfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	
≥ 60 Jahre	Generelle Impfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe	Generelle Impfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	
Schwangere ab dem 2. Trimenon	Generelle Impfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	Eine akzidentelle Impfung in der Frühschwangerschaft ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch.
Stillende	Generelle Impfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung)	Eine COVID-19-Impfung von Stillenden ist bei unkompliziertem Verlauf auch im Wochenbett möglich.
Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt.	Berufs-/Arbeitsplatzbezogene Indikationsimpfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [s. Tab. 5])	Für Jugendliche, die tätigkeits- bzw. arbeitsbedingt entweder ein erhöhtes Expositionsrisiko aufweisen oder engen Kontakt zu vulnerablen Personengruppen haben, besteht eine berufliche Impfindikation (s. Tab. 3, Abschnitt G).
Personen mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz ≥ 5 Jahren	Generelle Impfpfempfehlung (Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung sowie 2. Auffrischimpfung [Epid Bull 7/2022 bzw. 33/2022; s. Tab. 5])	Siehe Tabelle 8 und Tabelle 9

Abbildung 4–12: Von der STIKO empfohlene COVID-19-Impfstoffe zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung (Stand 18.8.2022). Quelle: STIKO 18.8.2022, S. 8

4.6.4 Impfkampagne, Impfquoten, Immunitätslücke in Deutschland

Die COVID-19-Impfkampagne ist neben den NPIs ein zentrales Element zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie und zum Schutz der Bevölkerung vor den gesundheitlichen Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion. Die Impfkampagne zielt auf eine möglichst hohe Impfquote innerhalb der Bevölkerung. COVID-19-Impfungen werden in Deutschland seit dem 27.12.2020 durchgeführt. 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. Zuletzt wurde auch Apotheker:innen die Möglichkeit eröffnet, COVID-19-Impfungen durchzuführen.

Mit Datenstand 1.8.2022 gilt für die Bevölkerung in Deutschland:

- 85,3 % sind grundimmunisiert

- 72,1 % haben eine erste Auffrischimpfung erhalten
- 9,5 % haben eine zweite Auffrischimpfung erhalten

Noch keine Impfung erhalten haben

- 8,0 % der Personen ab 60 Jahren
- 17,3 % in der Altersgruppe der 18- bis 59-Jährigen

Nach den derzeitigen Empfehlungen besteht wegen fehlender Auffrischimpfung eine Impflücke bei

- 5,5 % der grundimmunisierten Personen ab 60 Jahren
- 17,3 % der grundimmunisierten Personen in der Altersgruppe der 18- bis 59-Jährigen

(RKI 4.8.2022, S. 5. ff. und Abbildung 4–13).

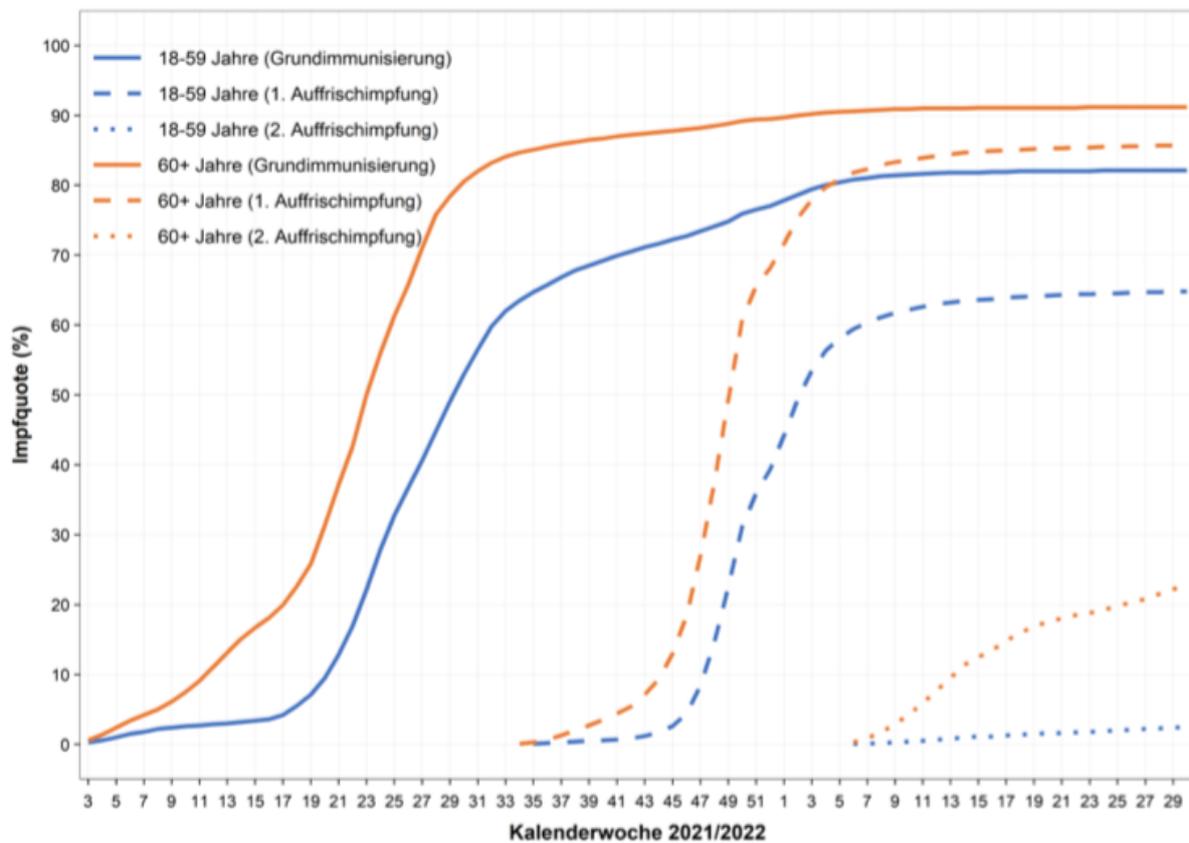


Abbildung 4–13: Impfquoten Erwachsener im zeitlichen Verlauf: Altersgruppe 18-59 Jahre und 60+ Jahre unterteilt nach Grundimmunisierung, 1. und 2. Auffrischimpfung (Stand 01.08.2022).

Quelle: RKI 4.8.2022, S. 6 <https://tinyurl.com/2p95455p>

Die Erstimpfungen und Grundimmunisierungen der Altersgruppen 12- bis 17 Jahre und 5 bis 11 Jahre zeigt Abbildung 4–14.

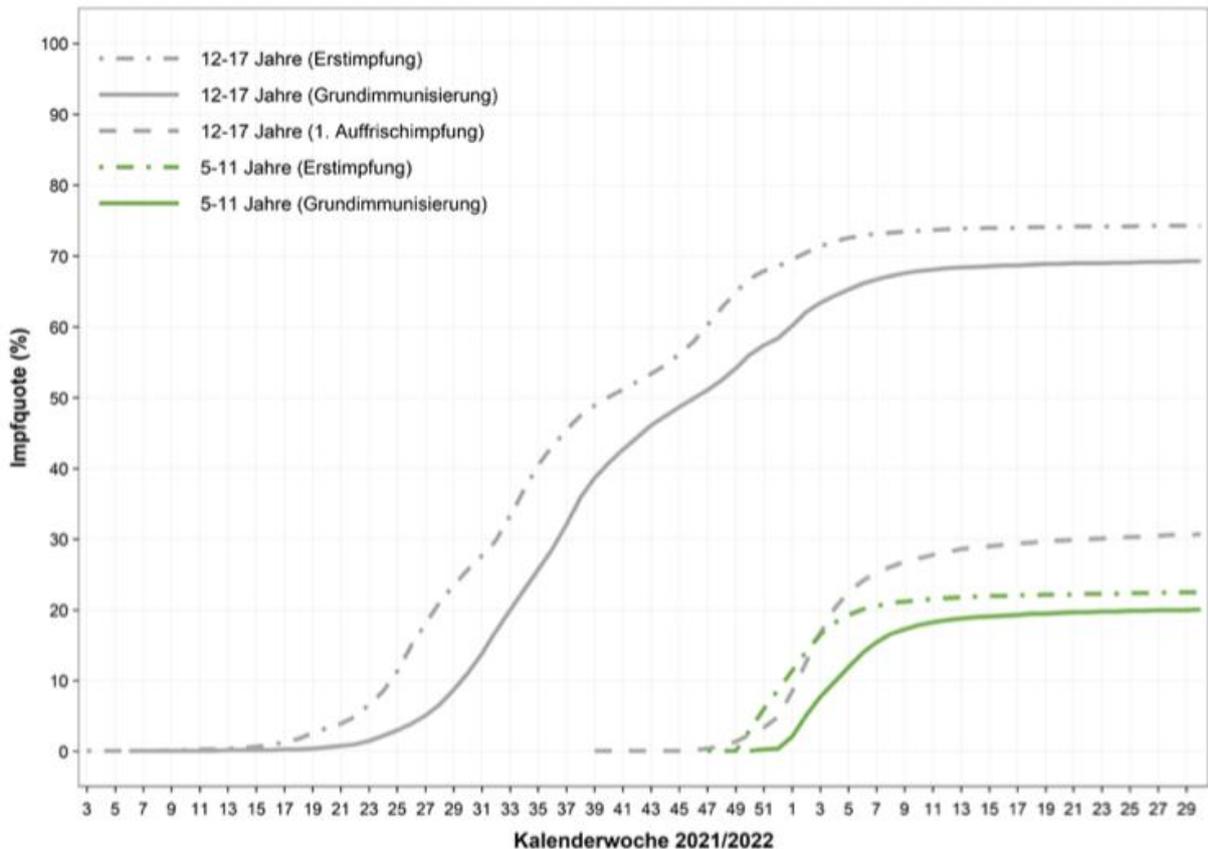


Abbildung 4–14: Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Verlauf: Altersgruppe 5-11 Jahre und 12-17 Jahre unterteilt nach Erstimpfung, abgeschlossener Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung (Stand 01.08.2022).

Quelle: RKI 4.8.2022, S. 7 <https://tinyurl.com/2p95455p>

Die Impflücke ist nicht gleichbedeutend mit der Immunitätslücke. Als Immunitätslücke wird der Anteil der Personen ohne Antikörper innerhalb der Bevölkerung bezeichnet. Da die Infektion von Ungeimpften ebenfalls zur Antikörperbildung führt, ist die Immunitätslücke kleiner als die Impflücke. In Deutschland werden Studien zur Seroprävalenz (Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2) in der Allgemeinbevölkerung und bei Blutspender:innen durchgeführt. Einen Überblick über die Ergebnisse mit Stand September 2022 gibt ein RKI Factsheet (Website RKI <https://tinyurl.com/ye25f8hw>).

Der Anteil der Bevölkerung, der bis Ende März 2022 weder geimpft noch genesen war („immun-naiv“), wird in einer Modellierungsstudie auf 7 % geschätzt. Für die Altersgruppe zwischen 18 und 59 Jahre wird der Anteil auf 3,5 % und für die Gruppe ab 60 Jahren auf 4,3 % geschätzt. Unterschiede bestehen zwischen Bundesländern aufgrund unterschiedlicher Impfquoten. Vor dem Aufkommen der Omikronvariante betrug der geschätzte Anteil Immunnaiver 16,1 % (Maier et al. Preprint 23.4.2022).

Einer Schätzung zufolge haben um die Jahreswende 2021/2022 92 % der Erwachsenen und 86 % der 14- bis 17-Jährigen in Deutschland Antikörper gegen das SARS-CoV-2 entwickelt, durch Impfung oder/und durch Infektion. Dies ist ein Ergebnis der 2. Welle der Studie „Corona-Monitoring

bundesweit“, an der 11.162 Personen der SOEP-Kohorte teilgenommen haben. Aufgrund einer Blutuntersuchung und einer Befragung lässt sich abschätzen, dass 10 % der Erwachsenen, 11 % der 13- bis 17-Jährigen und 7 % der Personen ab 60 Jahren eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben. 90 % der Bevölkerung können auf Grund von Impfungen und Infektionen als grundimmunisiert bezeichnet werden (DIW SOEP und RKI 21.7.2022).

Eine Untersuchung von Lehrern und Schülern an weiterführenden Schulen in Ostsachsen im Mai 2022 ergab das Vorhandensein von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 bei 95,1 % der Lehrer und 92 % der Schüler. Geimpft waren zu diesem Zeitpunkt 72,9 % der Schüler und 86,1 % der Lehrer. Während im Mai 2022 insgesamt 92,9 % der Untersuchten Antikörper aufwiesen, waren es im November 2021 noch 78,4 % gewesen. Der Anstieg ist in erster Linie auf die Infektionen von Ungeimpften durch die Omikronvariante zurückzuführen. Nach dieser Studie ist die Immunitätslücke derzeit gering (Armann et al. 19.8.2022).

4.6.5 Impfung bei Geflüchteten aus Krisen- und Kriegsgebieten

Infolge von Krieg und Krisen treffen derzeit in Deutschland viele Menschen aus Ländern ein, in denen Impfungen mit in der EU nicht zugelassenen COVID-19-Impfstoffe durchgeführt werden. Grundsätzlich sollen Geflüchtete und Asylsuchende entsprechend den STIKO-Empfehlungen geimpft werden. Spezifische Impfempfehlungen für Migrant:innen und Schutzsuchende nach Ankunft in Deutschland sollen bei unklarem Impfstatus eine frühzeitige Vervollständigung des Impfschutzes ermöglichen (STIKO 27.1.2022, S. 38 ff.). Zudem hatte das RKI bereits 2015 in Abstimmung mit der STIKO und den Bundesländern ein Konzept entwickelt, wie in der besonderen Situation der ersten medizinischen Versorgung Impfungen möglichst effektiv umgesetzt werden können (RKI 15.10.2015).

Für Personen, die einen in der EU nicht zugelassenen Impfstoff erhalten haben – inaktivierter Ganzvirusimpfstoff CoronaVac von Sinovac (s. S. 167), 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).

4.7 Impfeffektivität

4.7.1 Grundimmunisierung und Auffrischimpfung

Die Impfeffektivität – wie auch der Immunschutz nach natürlicher Infektion – ist ein Ergebnis des Zusammenspiels aus humoraler und zellulärer Immunantwort (s. S. 25). 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 Antikörperspiegel dürfte auf die länger anhaltende zelluläre Immunität zurückzuführen sein.

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Zusammenhang mit Viren, die Atemwegserkrankungen auslösen, ist die Schleimhautimmunität. Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt zu einer deutlich stärkeren Immunantwort im Bereich der Atemwege mit Bildung von B- und T-Zellen im Vergleich zu Geimpften. 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). Aus diesem Grunde werden derzeit COVID-19-Impfstoffe erforscht, die als Spray auf die Nasenschleimhaut aufgetragen oder über den Mund inhaliert werden (Waltz 6.9.2022). Derzeit sind weltweit 4 Schleimhaut-Impfstoffe zugelassen, je einer im Iran und in Russland sowie seit dem 7.9.2022 zwei weitere in China bzw. Indien. Über die Effektivität liegen bisher kaum Daten vor (Waltz 7.9.2022).



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 (s. a. S. 28).

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).

Das Nachlassen der Impfeffektivität bzw. des Impfschutzes nach Grundimmunisierung mit dem Erfordernis eine Auffrischimpfung ist ein normaler physiologischer Vorgang. 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“, s. S. 131) im 1. und 2. Lebensjahr), die lebenslange Immunität bewirken. Die entsprechenden Impfeempfehlungen der STIKO werden in dem jährlich aktualisierten Impfkalender veröffentlicht (Website RKI <https://tinyurl.com/5ctcb4t2>).

Über die Dauer der Impfeffektivität der COVID-19-Impfstoffe gab es wegen der kurzen Nachbeobachtungszeiten in den Zulassungsstudien zu Beginn der Impfkampagne nur eingeschränkte Erkenntnisse.

Zu unterscheiden ist die Impfeffektivität gegenüber dem Wildvirus und den zwischenzeitlich aufgetretenen Varianten, von denen Omikron derzeit aktuell ist.

Für eine grobe Abschätzung der Impfeffektivität nach Farrington et al. (1993) wird der Anteil vollständig Geimpfter unter COVID-19-Fällen und der Anteil vollständig Geimpfter in der Bevölkerung herangezogen.

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 4–15).

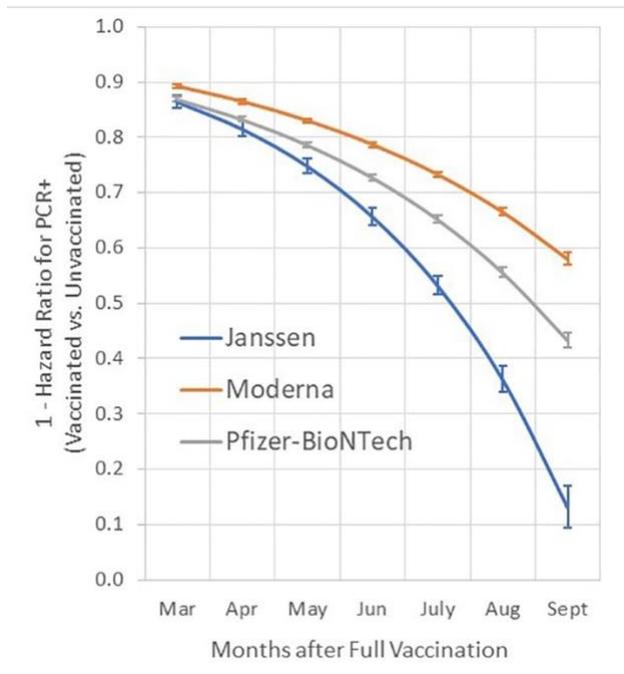


Abbildung 4–15: Impfeffektivität für SARS-CoV-2-Infektion für 3 Impfstoffe.

Quelle: Cohn et al. 4.11.2021

Unter der Omikronvariante lässt der Schutz vor symptomatischer Infektion sowohl nach Grundimmunisierung wie nach Auffrischimpfung innerhalb von Wochen deutlich nach.

Das RKI hatte bis Ende April 2022 Daten zur Impfeffektivität in den wöchentlichen COVID-19-Lageberichten (Website RKI <https://tinyurl.com/5c8b7jdc>) veröffentlicht. Seit Juli 2022 werden die Daten in Monatsberichten zum Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland (Website RKI <https://tinyurl.com/2p95455p>) veröffentlicht.

Dabei wird der Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion nicht mehr mit den Meldedaten nach dem IfSG berichtet. Dies begründet das RKI mit den geänderten Testpflichten unter der Omikronvariante und der daraus folgenden Untererfassung mild verlaufender Infektionen. Stattdessen berichtet das RKI die Ergebnisse einer in Abständen aktualisierten systematischen Übersichtsarbeit („living systematic review“), die federführend von Autor:innen des RKI erstellt wird. Dieser Übersichtsarbeit zufolge ist der Schutz vor Infektion und milder Erkrankung unter der Omikronvariante nach Grundimmunisierung niedrig und nur kurzandauernd, wird aber durch Auffrischimpfung(en) verbessert (Külper-Schiek et al., Preprint 27.5 2022). Präzisere Angaben, die auch nach dem Abstand zur letzten Impfung unterscheiden, finden sich den Berichten der UK Health Security Agency (Abbildung 4–18).

Der Schutz vor Hospitalisierung, Intensivstation und Tod bleibt nach den Meldedaten des IfSG insbesondere nach der Auffrischimpfung auf hohem Niveau erhalten (Abbildung 4–16).

Die schwankenden Prozentzahlen bei den Erwachsenen im Hinblick auf Schutz vor Intensivstation und vor Tod dürften der Anfälligkeit für Verzerrungen bei den niedrigen Fallzahlen der letzten Woche zuzuschreiben sein.

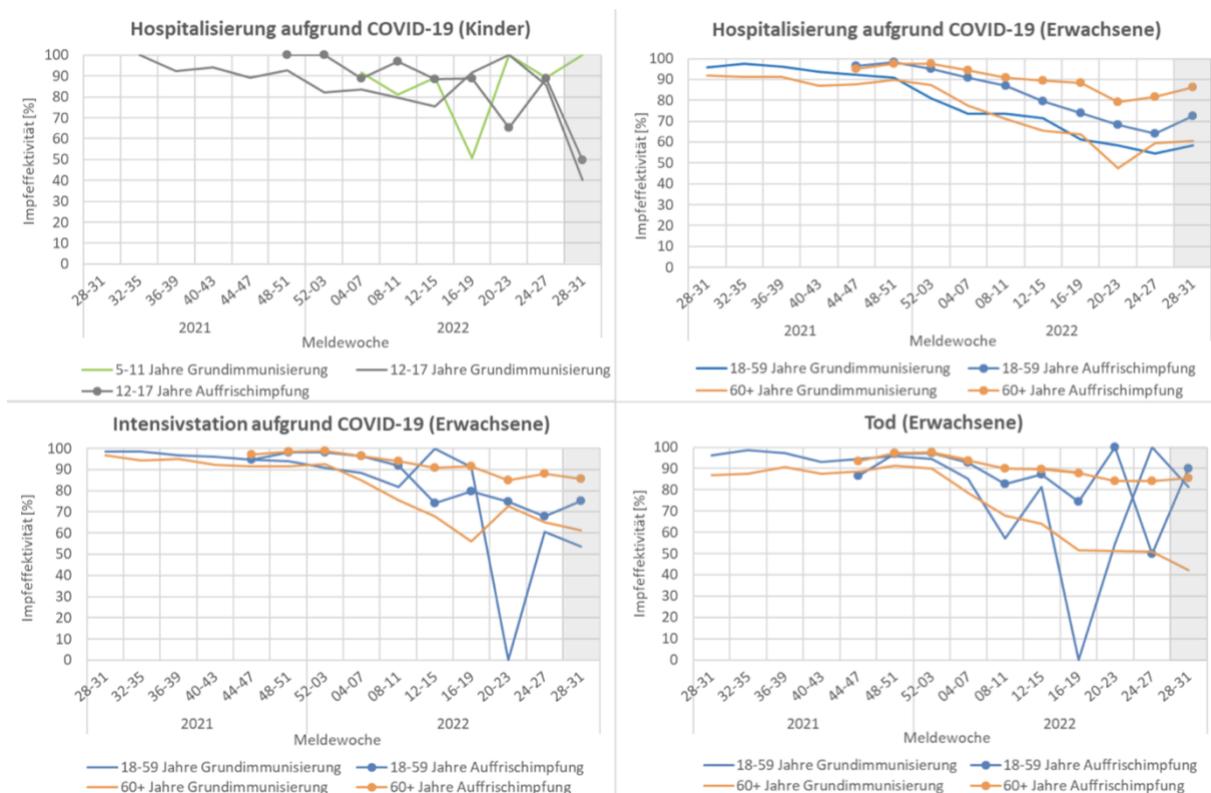


Abbildung 4–16: Effektivität der COVID-19-Impfungen gegen Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, intensivmedizinische Behandlung aufgrund von COVID-19 und COVID-19 assoziierten Tod, nach Altersgruppe (Datenstand 29.8.2022). Quelle: Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 1.9.2022, S. 15.

Die Inzidenz der aufgrund von COVID-19 hospitalisierten Patienten nach Impfstatus zeigt Abbildung 4–16. In allen Altersgruppen ist die Inzidenz unter Omikron gesunken. Auch bei niedriger Inzidenz ist das Hospitalisierungsrisiko für Ungeimpfte im Vergleich zu Geimpften um ein Mehrfaches erhöht.

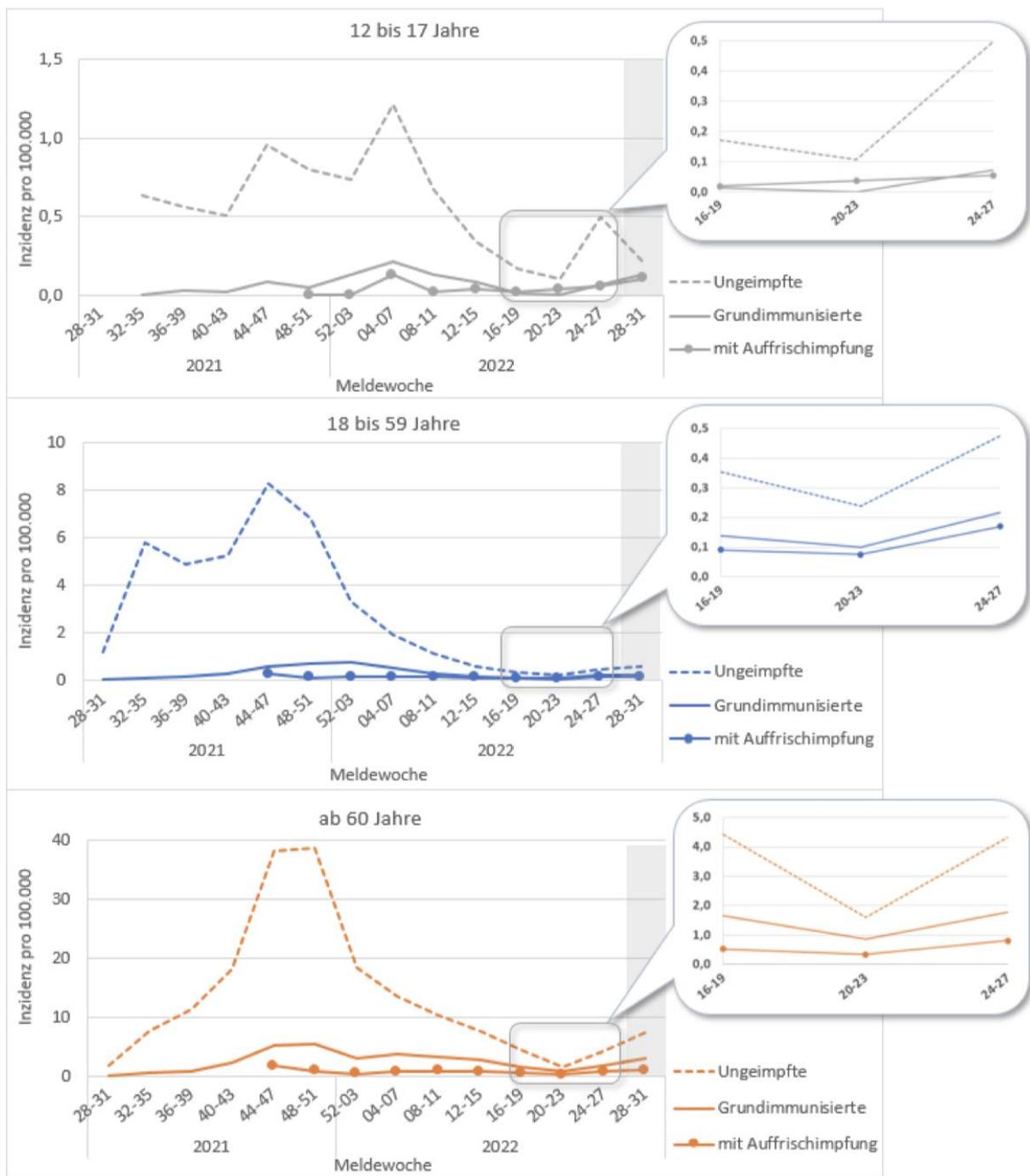


Abbildung 4–17: Inzidenz hospitalisierter COVID-19-Fälle pro 100.000 nach Altersgruppen (Empfehlung zur Impfung der 12- bis 17-Jährigen seit MW 32/2021) und Impfstatus (Ungeimpfte, Grundimmunisierte, mit Auffrischimpfung) (Datenstand 29.8.2022). Die unterschiedliche Skalierung der y-Achsen ist zu beachten. Quelle: Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI 1.9.2022, S. 12.



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 beeinträchtigt Immunsystem schwächen und verkürzen den Impfschutz.

Die 4. Impfung erhöht den Schutz, allerdings weniger stark als die 3. Impfung.

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 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.

Eine Schätzung der Impfeffektivität gegenüber der Omikronvariante bezüglich Infektion, Hospitalisierung, Mortalität und Übertragung für die Impfstoffe von AstraZeneca, Moderna und Pfizer zeigt Abbildung 4–18 für unterschiedliche Impfabstände.

Vaccine product for primary course	Outcome	Second dose: 0 to 3 months	Second dose: 4 to 6 months	Second dose: 6+ months	Booster dose: All Periods	Booster dose: 0 to 3 months	Booster dose: 4 to 6 months	Booster dose: 6+ months
AstraZeneca	All Infection	30% (20 to 40%)	0 to 30% (range only)	0% (0 to 10%)	See Individual Periods	45% (35 to 55%)	15% (0 to 30%)	0% (0 to 10%)
	Symptomatic	40% (30 to 50%)	20% (5 to 30%)	5% (0 to 5%)	See Individual Periods	60% (50 to 70%)	40% (30 to 50%)	10% (0 to 20%)
	Hospitalisation	85% (60 to 90%)	70% (50 to 75%)	65% (45 to 85%)	See Individual Periods	90% (85 to 95%)	85% (85 to 95%)	70% (50 to 85%)
	Mortality	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	See Individual Periods	90% (85 to 98%)	Insufficient Data	Insufficient Data
	Transmission	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data
Moderna	All Infection	30% (20 to 40%)	0 to 30% (range only)	30% (10 to 50%)	See Individual Periods	45% (35 to 55%)	15% (0 to 30%)	0% (0 to 10%)
	Symptomatic	55% (35 to 75%)	30% (15 to 35%)	15% (10 to 20%)	See Individual Periods	65% (55 to 75%)	40% (30 to 50%)	10% (0 to 20%)
	Hospitalisation	85 to 95% (range only)	75 to 85% (range only)	55 to 90% (range only)	See Individual Periods	85 to 95% (range only)	Insufficient Data	Insufficient Data
	Mortality	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data
	Transmission	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data
Pfizer	All Infection	30% (20 to 40%)	0 to 30% (range only)	20% (10 to 30%)	See Individual Periods	45% (35 to 55%)	15% (0 to 30%)	0% (0 to 10%)
	Symptomatic	50% (30 to 65%)	20% (15 to 30%)	15% (10 to 15%)	See Individual Periods	65% (55 to 75%)	45% (35 to 55%)	10% (0 to 20%)
	Hospitalisation	90% (85 to 95%)	80% (75 to 85%)	70% (55 to 90%)	See Individual Periods	90% (85 to 95%)	85% (85 to 95%)	70% (50 to 85%)
	Mortality	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	See Individual Periods	90% (85 to 98%)	Insufficient Data	Insufficient Data
	Transmission	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	0 to 25% (range only)	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data

hellgrau: Konsistente und umfassende Evidenz aus mehreren Studien.

dunkelgrau: Unsichere Evidenz, begrenzte Anzahl von Studien, unsichere Ergebnisse.

weiß: Wenig Evidenz, Ergebnisse nicht schlüssig.

Abbildung 4–18: Impfeffektivität gegen die Omikronvariante für die Endpunkte Infektion, symptomatischer Erkrankung, Hospitalisierung, Tod und Übertragung nach Schätzung des UK Vaccine Effectiveness Expert Panel. Quelle: UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report, week 31, 4.8.2022 <https://tinyurl.com/4xt5hc8n>

In einer Laborstudie 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 (Wratil et al. 28.1.2022).

Zu den Auffrischimpfungen s. a. Abschnitt 4.7.4, S. 190.

4.7.2 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.

Natürliche Infektion vs. Impfung

Die Infektion durch SARS-CoV-2 führt löst eine ungezielte Immunreaktion gegen zahlreiche Antigene des Virus aus. Impfstoffe hingegen – mit Ausnahme der Ganzvirusimpfstoffe – lösen eine gezielte Immunreaktion gegen ausgewählte Antigene aus, beim SARS-CoV-2 z. B. gegen 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. Die Studienergebnisse sind teils widersprechend. Groß scheinen die Unterschiede alles in allem nicht zu sein. In jedem Fall stärkt jedes Immunisierungsereignis den Immunschutz (Lenzen-Schulte 2022, Wei et al. 14.2.2022, León et al. 19.1.2022).

In einer amerikanischen Studie mit Ungeimpften wurden Antikörper gegen das Spikeantigen bis 20 Monate nach positivem Testergebnis gemessen. Es ist jedoch unklar, inwieweit diese Antikörperspiegel mit Schutz vor Infektion korrelieren (Alejo et al. 3.2.2022).

In einer israelischen Studie war der initiale Anstieg der IgG-Antikörperspiegel bei zweifach mit einem mRNA-Impfstoff Geimpften höher als bei Personen mit natürlicher Infektion (Genesene). Bei den Geimpften nahm der Antikörperspiegel jedoch monatlich um bis zu 40 % ab, bei Genesenen um weniger als 5 %. 6 Monate nach Impfung lagen 16,1 % der Geimpften unterhalb der Messschwelle, bei Genesende 9 Monate nach Infektion 10,8 %. Die Antikörperbildung erscheint hier bei natürlicher Infektion initial weniger stark, dafür deutlich nachhaltiger (Israel et al. 31.12.2021).

Eine Fall-Kontroll-Studie auf Grundlage der nationalen SARS-CoV-2-Datenbanken in Qatar ergab für Genesene einen Schutz von etwa 90 % für die Alpha-, Beta- und Deltavarianten sowie von etwa 60 % für die Omikronvariante im Vergleich zu der Kontrollgruppe von Nichtgeimpften und Nichtgenesenen (Altarawneh et al. 9.2.2022).

Eine Studie 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 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,
- 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,
- 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 begrenzten und nachlassenden Schutz vor Reinfektion, jedoch zu einem hohen und anhaltenden Schutz vor schwerer Erkrankung und Tod durch COVID-19 (Chemaitelly et al. Preprint 7.7.2022).

Genesenennachweis

Der Genesenennachweis ist in § 22a Abs. 2 Infektionsschutzgesetz geregelt. Als genesen gelten Personen, die eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht haben. Bei schriftlichem Nachweis eines positiven PCR-Testergebnisses liegt ab 28 Tagen nach dem Datum der Abnahme des positiven Tests der Genesenenstatus vor mit einer Gültigkeit von 90 Tagen nach Datum der Abnahme des positiven Tests.

Hybridimmunität

Unter Hybridimmunität wird die Immunität verstanden, die nach der Kombination von natürlicher Infektion mit dem SARS-CoV-2 und der Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff besteht. Die beiden Arten der Immunisierung setzen unterschiedliche Aktivierungsreize auf die humorale und zelluläre Abwehr (Abbildung 2–7). Im Ergebnis scheint die Hybridimmunität stärker zu sein als die Summe ihrer beiden Elemente (Crotty 2022, Abbildung 4–19).

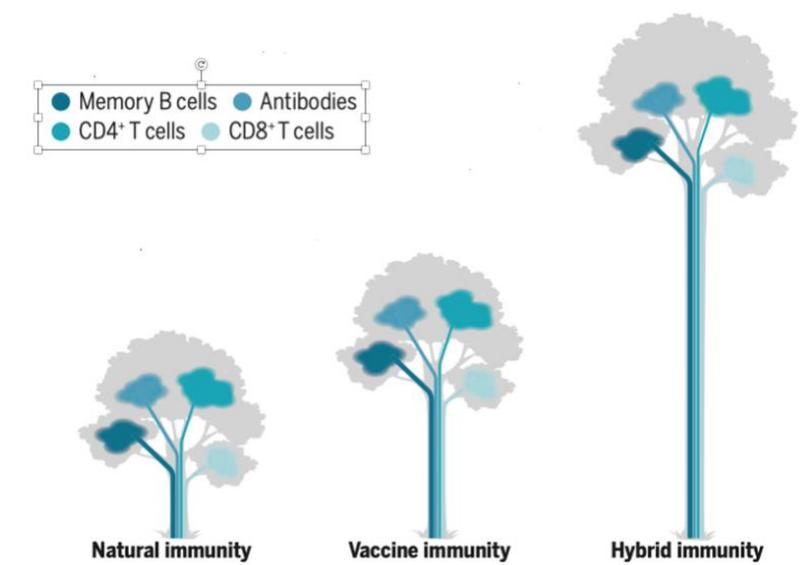


Abbildung 4–19: Hybride Immunität als Verstärkung der natürlichen Immunität durch Impfung. Crotty 2022

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. s. a. Abbildung 4–18).

4.7.3 Impfdurchbruch

Folge des nicht 100%igen Impfschutzes sowie des Nachlassens der Impfeffektivität sind Impfdurchbrüche, die als symptomatische Infektion nach vollständiger Immunisierung mit einem Impfstoff bzw. mehr als einem Impfstoff definiert sind. Der Begriff „Durchbruch“ suggeriert in der Medizin im Allgemeinen ein dramatisches oder auch katastrophales Ereignis und ist daher im Zusammenhang mit Impfungen eher unpassend.



Definition Impfdurchbruch

Impfdurchbruch wird als ein COVID-19-Fall (Nachweis der Infektion mittels PCR oder Erregerisolierung) definiert, für den eine **klinische Symptomatik** und **mindestens eine Grundimmunisierung**, die spätestens 2 Wochen vor der Infektion abgeschlossen wurde, angegeben wurde. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 24.3.2022, S. 24

Grundimmunisierung liegt nach der Festlegung der STIKO nach Erhalt von 2 Impfdosen eines mRNA-Impfstoffes (Comirnaty von BioNTech/Pfizer oder Spikevax von Moderna) oder des Vektorimpfstoffes Vaxzevria von AstraZeneca oder einer Kombination daraus. Für den COVID-19-Impfstoff Janssen ist entgegen der ursprünglichen Annahme eine Impfstoffdosis nicht ausreichend, eine 2. Dosis dieses Impfstoffes ist erforderlich; seit Ende Dezember ist eine 2. Dosis des Janssen-Impfstoffs zugelassen, die STIKO empfiehlt jedoch einen mRNA-Impfstoff (STIKO 20.1.2022).

Die Definition von Impfdurchbruch bezieht sich zunächst allgemein auf symptomatische Infektionen. Der Schutz vor schwererem Verlauf und Tod hält jedoch für alle von der EMA zugelassenen COVID-19-Impfstoffe deutlich länger an, so dass Impfdurchbruch nicht mit Wirkungslosigkeit der Impfung gleichzusetzen ist (STIKO 20.1.2022, S. 10). Die Gültigkeitsdauer des EU-Coronaimpfzertifikats für Grundimmunisierte beträgt ab dem 1.2.2022 9 Monate, bis dahin galten 12 Monate (aerzteblatt.de 10.1.2022 <https://tinyurl.com/y6hxu6yw>).

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

Ein Impfdurchbruch der Alphavariante war bereits Anfang Februar 2021 in einem Berliner Pflegeheim aufgetreten. Ausgehend von einem infizierten Mitarbeiter entwickelten 16 von 20 geimpften Bewohner*innen und alle 4 ungeimpfte Bewohner*innen einen positiven PCR-Test. Die 2. Impfdosis hatten die Bewohnerinnen etwa eine Woche vor Auftreten der Infektion erhalten. Alle 4 ungeimpften und 2 der 16 geimpften Bewohner*innen mussten im Krankenhaus behandelt werden. Insgesamt war der Krankheitsverlauf bei den ungeimpften Bewohner*innen schwerer als bei den Geimpften (Tober-Lau et al. 9.6.2021).

In Israel wurden nach Angaben des Gesundheitsministeriums bis zum 26.4.2021 397 mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff vollständig geimpfte Patienten mit der Diagnose COVID-19 im Krankenhaus behandelt, bei 234 trat ein schwerer Verlauf auf, 90 verstarben. Diese 234 Fälle beziehen sich auf etwa 5 Mio. vollgeimpfte Bürger*innen. Eine Analyse von 152 Patienten dieser Patienten ergab, dass es sich weit überwiegend um ältere Patienten mit mindestens 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 4–20 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.

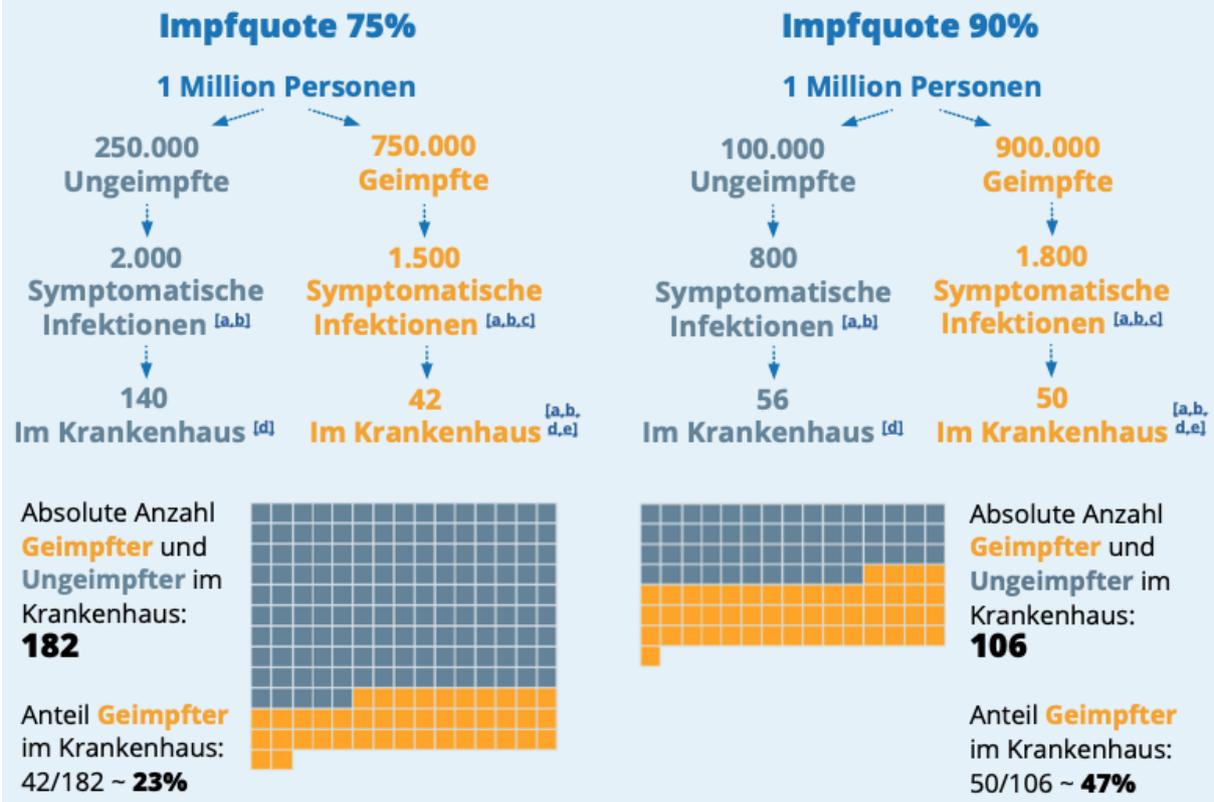


Abbildung 4–20: Auswirkung der Impfquote auf den Anteil geimpfter bzw. ungeimpfter Personen im Krankenhaus. Quelle: RKI. Flyer Warum steigende Zahlen von Impfdurchbrüchen kein Zeichen für fehlenden Impfschutz sind. 17.12.2021 <https://tinyurl.com/yavk86wp>



Bedeutet 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 ist bisher in Deutschland weitgehend erhalten. Impfdurchbruch ist daher nicht mit Wirkungslosigkeit des Impfstoffes gleichzusetzen.

4.7.4 Auffrischimpfungen

Die Frage der Effektivität einer Auffrischimpfung ist in zahlreichen Laborstudien und epidemiologischen Studien untersucht.

Der Vergleich von Beschäftigten in der Gesundheitsversorgung in Israel während der Deltawelle ergab Durchbruchinfektionen (Infektion mehr als 180 Tage nach der letzten Impfung) im darauf folgenden

Zeitraum von 120 Tagen bei 85 von 398 Personen (21,5 %) ohne Auffrischimpfung sowie bei 35 von 4973 Personen (0,7 %) mit Auffrischimpfung (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).



3. Impfdosis: Auffrischimpfung oder Teil der Grundimmunisierung?

Die derzeit als Auffrischimpfung bezeichnete 3. Impfdosis (Besonderheit Janssen-Impfstoff s. S. 160) könnte in Zukunft der Grundimmunisierung zugezählt werden. 3 Impfdosen zur Grundimmunisierung sind im Impfkalender der STIKO bei einer Reihe von Krankheitserregern empfohlen, wie z. B. Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B und Pneumokokken (Website STIKO <https://tinyurl.com/5ctcb4t2>).

2. Auffrischimpfung

Die STIKO empfiehlt eine 2. Auffrischimpfung seit dem 18.8.2022 generell für alle Personen ab 60 Jahren (bis dahin ab 70 Jahren), weiterhin für Heimbewohner, Personen mit Immunsuppression und Personal in Medizin und Pflege mit Patient:innen bzw. Bewohner:innen-Kontakt (Abbildung 4–21).

Personengruppe	4. Ereignis (weitere Auffrischimpfung) ¹	Empfohlener Abstand zum vorangegangenen Ereignis
Personen ab dem Alter von 60 Jahren	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate ⁴
BewohnerInnen in Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe		
Personen mit ID im Alter von 5 Jahren	Comirnaty (10 µg)	≥ 3 Monate
Personen mit ID im Alter von 6–11 Jahren	Comirnaty (10 µg) oder Spikevax (50 µg) ³	
Personen mit ID ab dem Alter von ≥ 12 Jahren	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (100 µg) ²	
Personen im Alter ab 5 Jahren mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben (s. o.)	Comirnaty (10 µg [5–11 Jahre]/ 30 µg [≥ 12 Jahre]) oder Spikevax (50 µg) ^{2,3}	≥ 6 Monate ⁴
Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere solchen mit direktem PatientInnen- bzw. BewohnerInnenkontakt	Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) ²	

Abbildung 4–21: Empfehlungen zu Indikationsgruppen, Impfstoffen und Impfabständen zur 3. Impfdosis gegen COVID-19 (Stand: 24.05.2022). ID = Immundefizienz. Quelle: STIKO 18.8.2022, S. 11

Die Europäische Gesundheitsbehörden ECDC und die Arzneimittelzulassungsbehörde EMA haben am 11.7.2022 eine generelle Empfehlung für eine 4. Impfstoffdosis für alle Personen ab 60 Jahren sowie für Risikogruppen ausgesprochen (Pressemitteilung ECDC 11.7.2022 <https://tinyurl.com/947nscz8>).

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, 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).

Bestätigte Infektionen und schwere Verläufe waren bei Personen ab 69 Jahren nach einer 2. Auffrischimpfung (4. Dosis) mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff niedriger 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).

Der Anteil der Beschäftigten in der Gesundheitsversorgung in Israel, die ab 2.1.2022 die 4. Impfdosis mit einem mRNA-Impfstoff erhalten hatten, betrug bis zum 31.1.2022 6,9 % (368 von 5331). 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 nur 7 % (Cohen et al. 2.8.2022).

Zuvor hatte eine 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 Studie 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 Studie mit kanadischen Altenheimbewohnern kam zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Impfeffektivität gegen Omikron-Infektion, schwere Krankheitsverläufe und Tod (Grewal et al. 7.7.2022).

4.7.5 Immundefizienz

Die Ausprägung von Immunantwort und Immunität (s. S. 25) 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, Immunsuffizienz, 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 (Dgfl 2017). Zu den erworbenen Immundefekten zählt – wie die Bezeichnung bereits signalisiert – das erworbene Immundefizienzsyndrom (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. 160).

4.7.6 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 hat, seinen Impfstoff zum Selbstkostenpreis abzugeben (s. S. 159). 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. Umsatzzunahmen werden vielmehr für neue Wirkstoffe für spezielle Bereiche erwartet, die in entwickelten Ländern vermarktet werden, wie Onkologie und seltene Erkrankungen (IQVIA, April 2021, S. 33). Ungeachtet der ökonomisch nachrangigen Bedeutung von Impfstoffen für den weltweiten Gesamtumsatz von Arzneimitteln können Impfstoffe für die herstellenden Firmen sehr einträglich sein. So erwartet die Firma Pfizer für 2021 einen Umsatz von 33,5 Mrd. Dollar für die 2,1 Milliarden Dosen, die gemäß den Mitte Juli 2021 unterzeichneten Verträgen voraussichtlich im Jahr 2021 ausgeliefert werden (Quartalsbericht Pfizer 28.7.2021, S. 4 <https://tinyurl.com/rbujtyvu>).



Anteil der Impfstoffe am Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie

Gemessen am weltweiten Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie erscheint die ökonomische Bedeutung von Impfstoffen nicht sehr hoch. Nach Schätzungen des IQVIA-Instituts beträgt der Umsatz von Impfstoffen 2021 weltweit 54 Mrd. Dollar bei einem Gesamtumsatz (ohne Impfstoffe) von 1.331 Mrd. Dollar (ca. 4 %). Von 2021 bis 2025 rechnet das Institut mit einem Umsatz von insgesamt 157 Mrd. Dollar. Mit dem Abklingen der ersten Impfwelle werden die Umsätze für Impfstoffe im Jahr 2025 auf 12 Mrd. Dollar bei einem Gesamtumsatz von 1.596 Mrd. Dollar (ca. 0,8 %) sinken.

Vertiefung

- Schrappe et al. (10.1.2021). Thesenpapier 7.0. Sorgfältige Integration der Impfung in eine umfassende Präventionsstrategie. Impfkampagne resilient gestalten und wissenschaftlich begleiten. Aufklärung und Selbstbestimmung beachten <http://schrappe.com/ms2/akt24.htm>

Offene Fragen zu den Impfstoffstudien

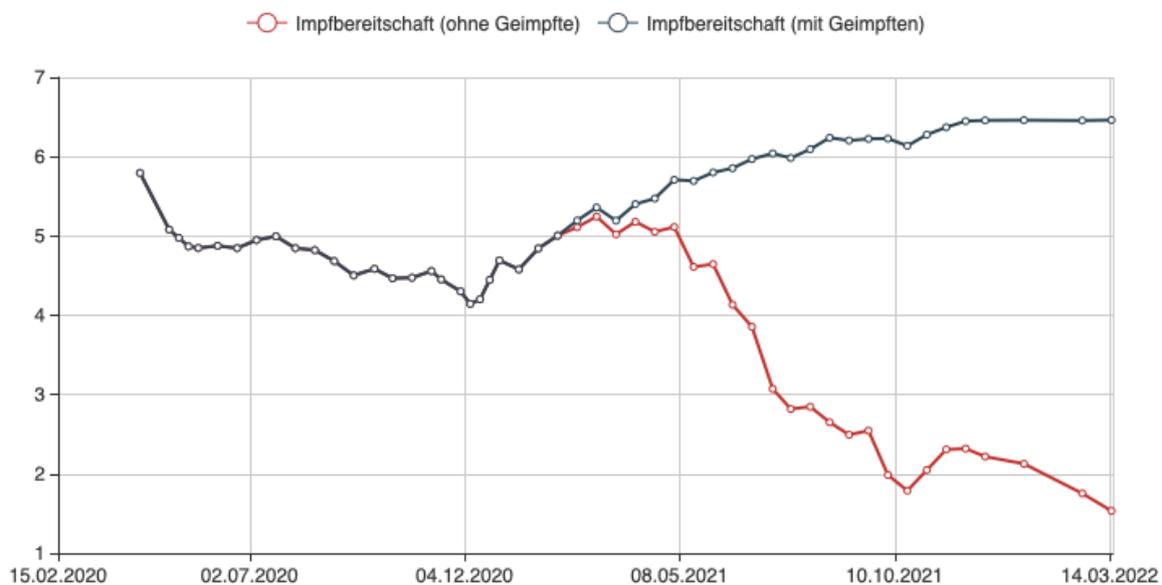
Anmerkung März 2022: An dieser Stelle standen im Jahr 2021 noch Fragen nach der Sicherheit der Impfstoffe sowie nach der Dauer ihrer Wirksamkeit im Hinblick auf Schutz vor Ansteckung, schweren Verläufen und Tod für verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Zu diesen Fragen liegen mittlerweile eine

große Zahl von Studien vor. Das Wissen um die erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Impfstoffe dürfte umfangreicher und genauer sein als für die meisten – wenn nicht sogar alle – anderen Arzneimittel. Grund dafür sind nicht nur die an die Arzneimittelbehörden gemeldeten Fälle (hier ist stets von einer Untererfassung auszugehen), sondern insbesondere die Daten von zig Millionen von Geimpften, die in Ländern wie den USA und Israel über elektronische Krankenakten ausgewertet werden. Eine Auswahl dieser Studien ist in die jeweiligen Kapitel eingearbeitet.

4.8 Impfbereitschaft und Impfpflicht

Personen ohne COVID-19-Impfung sind in Deutschland – gemessen an ihrem Anteil an der Bevölkerung – weit überproportional am aktuellen COVID-19-Infektionsgeschehen beteiligt. Bei 8 bis 9 von 10 Ansteckungen ist 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).

Die Impfbereitschaft in der gesamten Bevölkerung im Vergleich zu den bisher Ungeimpften zeigt Abbildung 4–22 auf einer Skala von 1 (auf keinen Fall impfen) bis 7 (auf jeden Fall impfen). Die Impfbereitschaft wurde erstmals am 14.4.2020 erfragt, also etwa 8 Monate vor Beginn der Impfkampagne. Ab Ende Februar 2021 kommt es offensichtlich zu einem Selektionseffekt: in der zahlenmäßig schrumpfenden Gruppe der Nicht-Geimpften verbleiben diejenigen mit der geringsten Impfbereitschaft, entsprechend einem harter Kern von Impfgegnern.



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

Abbildung 4–22: Impfbereitschaft der gesamten Bevölkerung (rote Linie) und der nicht geimpften Bevölkerung (dunkelblaue Linie). Ab dem 23.2.2021 wird bei bereits geimpften die höchste Impfbereitschaft angenommen. Quelle: COSMO-Studie, COSMO-Explorer, Stand 18.3.2022 <https://tinyurl.com/3vr9wk28>

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 %.

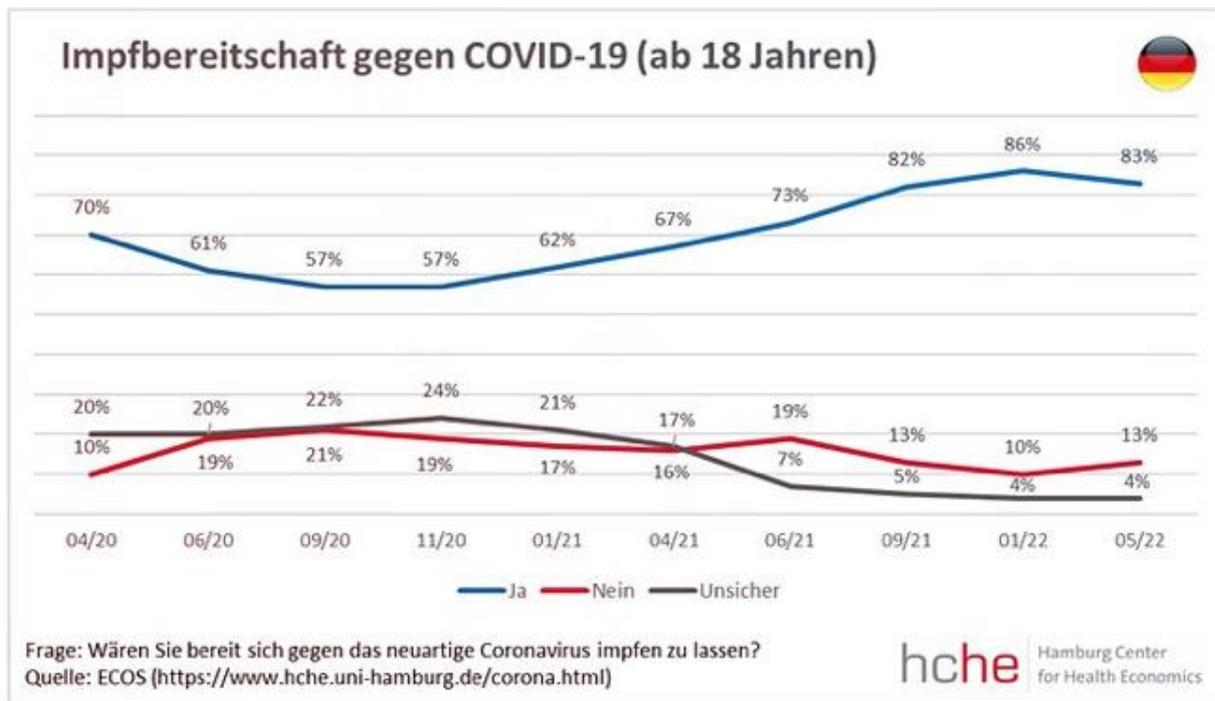


Abbildung 4–23: Antworten auf die Frage: „Wären Sie bereits sich gegen das neuartige Coronavirus impfen zu lassen?“ Quelle: Hamburg Center for Health Economics <https://tinyurl.com/3themzz5>

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).

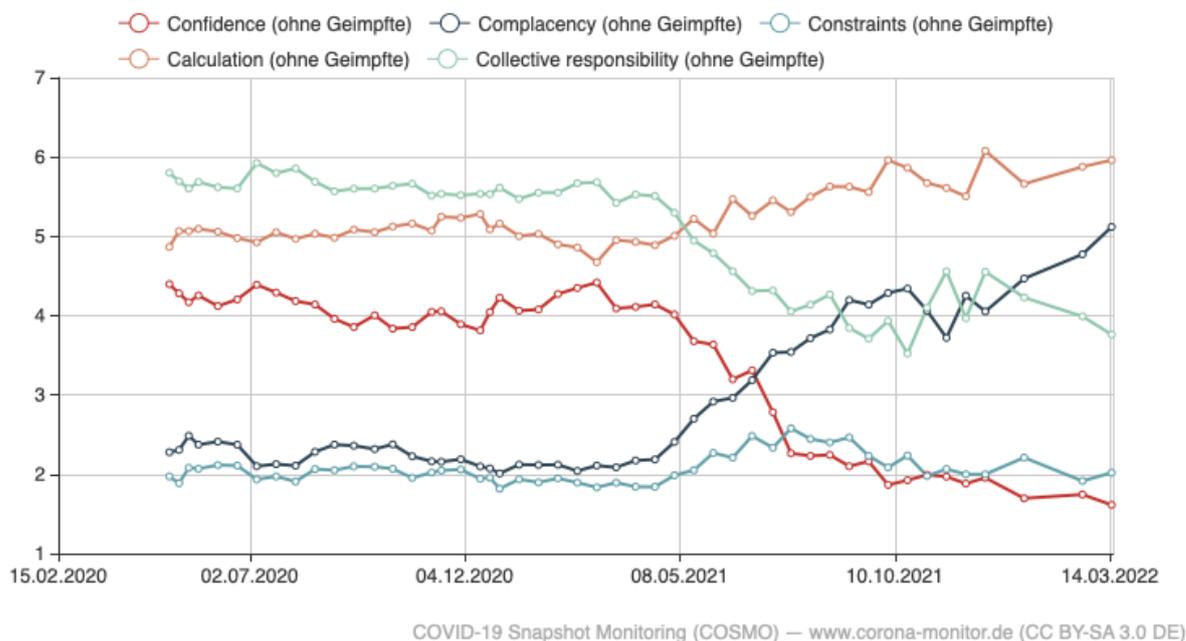


Abbildung 4–24: Gründe des Nicht-Impfens bei Ungeimpften, gemessen auf eine Skala von 1 (stimme überhaupt nicht zu) bis 7 (stimme voll und ganz zu). Quelle: COSMO-Studie, COSMO-Explorer, Stand 18.3.2022 <https://tinyurl.com/3vr9wk28>

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt das forsa-Institut in der Befragung einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung von nicht geimpften Personen im Alter ab 14 Jahren vom 29.9. bis 10.10.2021. Gefragt wurde nach Einstellungen, Vorbehalten und Denkweisen im Hinblick auf COVID-19-Impfungen (forsa 18.10.2021).

Die Impfbereitschaft ist in dieser Gruppe gering. Nur 2 % wollen sich in den nächsten Wochen „auf jeden Fall“ impfen lassen, 3 % haben dies „eher vor“, 7 % sind unentschlossen, 23 % habe es „eher nicht vor“ und 65 % wollen sich auf keinen Fall in naher Zukunft impfen lassen.

Spontan nennen die Nicht-Geimpften eine Reihe von Gründen für die Nichtinanspruchnahme der COVID-19-Impfung, die sich im Wesentlichen auf Misstrauen gegenüber den Impfstoffen und den offiziellen Impfstoffinformationen sowie Vertrauen auf die eigene Gesundheit und das eigene Immunsystem beziehen (Tabelle 4–2).

Tabelle 4–2: Spontan genannte Bedenken Nicht-Geimpfter

Impfstoffe sind nicht ausreichend erprobt
Angst vor Nebenwirkungen
Wunsch, nach eigenem Ermessen zu handeln, Widerstand gegen Erpressung/ Impfwang

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 Querdenkernähe 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).

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>).

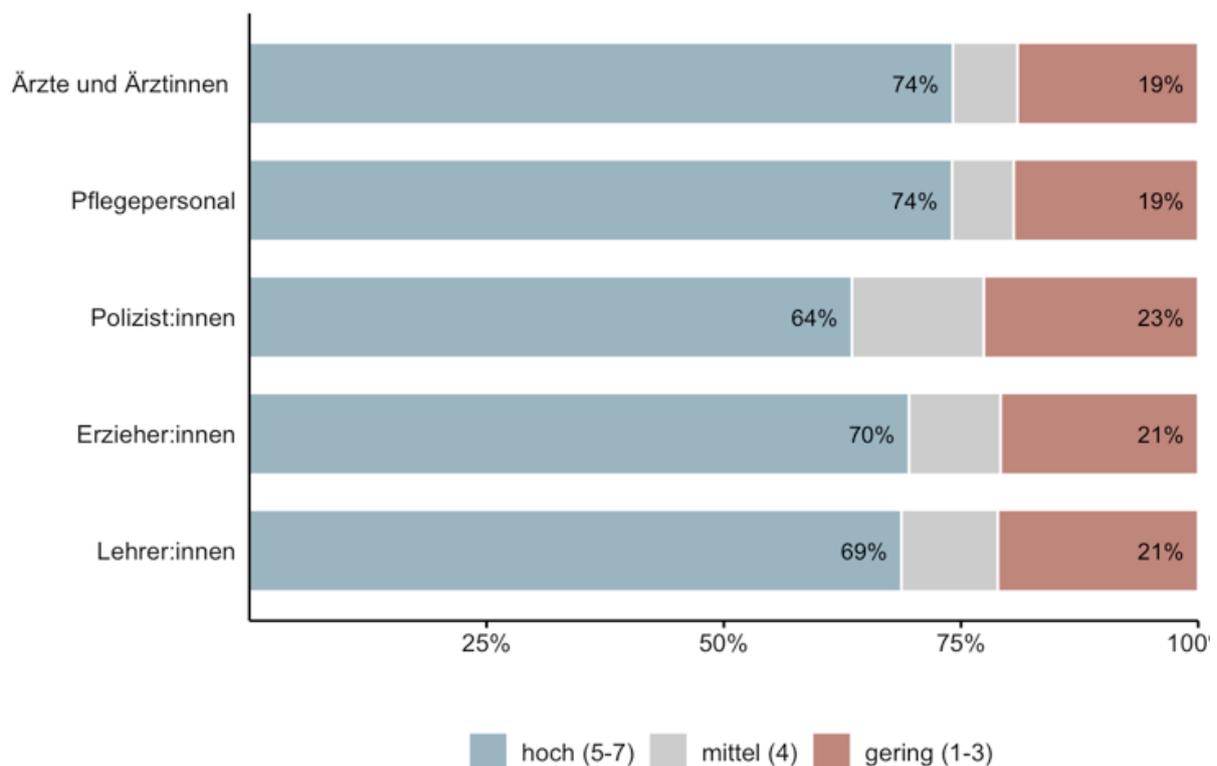


Abbildung 4–25: Befürwortung einer Impfpflicht für verschiedene Berufsgruppen. Die Teilnehmer wurden gefragt, inwiefern sie einer Impfpflicht für verschiedene Berufsgruppe zustimmen auf einer Skala von 1 (keine Zustimmung) bis 7 (starke Zustimmung). Befragung am 19.10.2021 Quelle: COSMO-Studie, COSMO-Explorer 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 Impfreisters 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>).

In der Bevölkerung spricht sich die Mehrheit für eine allgemeine Impfpflicht aus, eine relevante Minderheit dagegen (Abbildung 4–26).

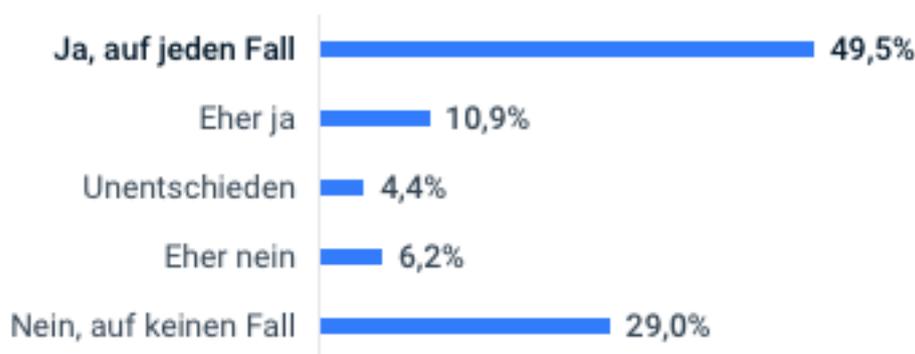


Abbildung 4–26: Sollte es Ihrer Meinung nach eine allgemeine Impfpflicht gegen das Coronavirus in Deutschland geben? Civey-Umfrage 15.3. bis 14.4.2022. Quelle: Website Civey 15.4.4.2022 <https://tinyurl.com/yn5caf46>

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).

4.9 Kritik an Impfstoffstudien

Impfstoffe werden für die Marktzulassung in randomisierten kontrollierten Studien (Phase-3-Studien) (s. S. 275) 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/tmcnczw>). 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. 144) 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. 214) 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 Impfscheidung eher nicht hilfreich.

4.10 Ungleiche Verteilung der Impfstoffdosen weltweit

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-Einkommensländern jedoch nur 17,6 %. Weltweit folgt die Impfstoffverteilung einem Gefälle von Ländern mit hohem zu Ländern mit niedrigem Einkommen (Abbildung 4–27).

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

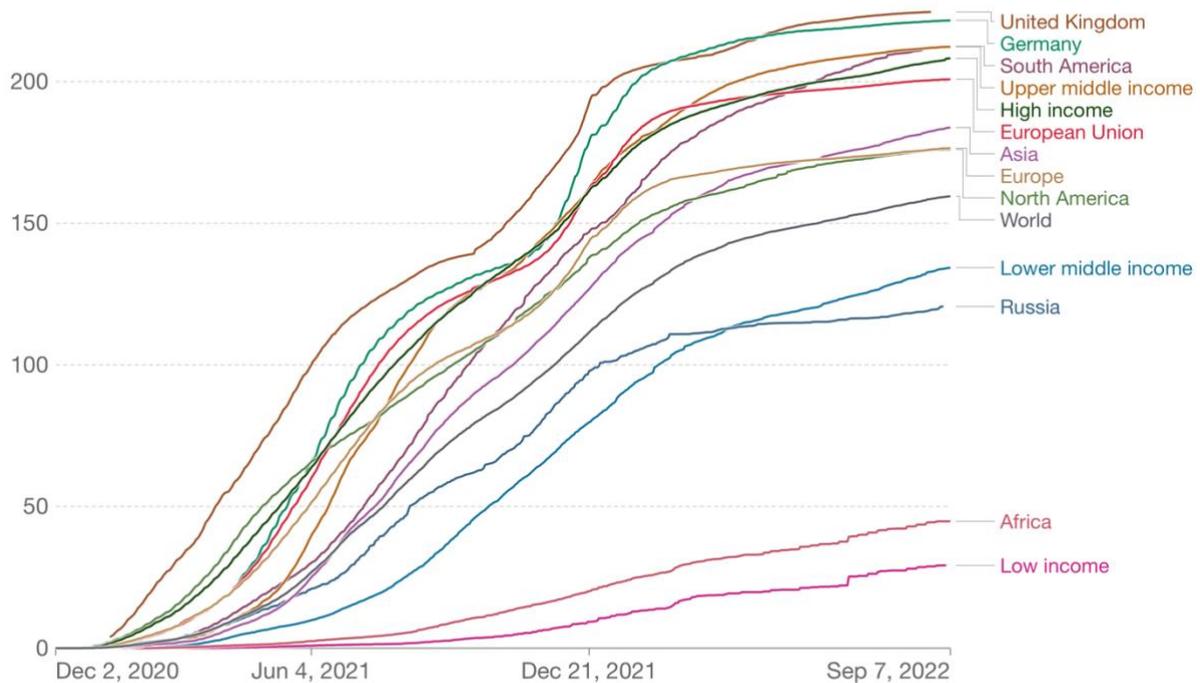
(...) Es ist einfach nicht hinnehmbar, dass in der schlimmsten Pandemie seit einem Jahrhundert innovative Behandlungen, die Leben retten können, diejenigen nicht erreichen, die sie brauchen. Wir spielen mit einem Feuer, das uns weiter verbrennt. Währenddessen verbuchen die Hersteller Rekordgewinne. Die 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

Total COVID-19 vaccine doses administered per 100 people

All doses, including boosters, are counted individually.

Our World
in Data



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 8 September 2022

OurWorldInData.org/coronavirus · CC BY

Abbildung 4–27: COVID-19-Impfdosen pro 100 Personen in verschiedenen Weltregionen.

Stand 7.9.2022. 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.

COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access) ist eine Initiative mit dem Ziel, Impfstoffe weltweit gerecht zu verteilen. Die Initiative wird gemeinsam von der WHO und den beiden Public-private partnership-Organisationen (s. S. 288) GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) und CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) geleitet (Website WHO <https://tinyurl.com/6az42kfx>). COVAX gründet auf der Mildtätigkeit der reichen gegenüber den armen Ländern. Die Spenden der reichen Länder reichen aber bei weitem nicht für eine ausreichende Impfstoffversorgung (Abbildung 4–27).

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>).

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. 276) 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. Um das von COVAX angestrebte Durchimpfungsziel von 20 % zu erreichen, hätte die Impfquote 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).

4.11 Impfziele

Den in diesem Kapitel vielfach genannten COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO liegen übergeordnete Ziele zugrunde. Dabei sind Impfungen stets Teil einer Strategie zur Eindämmung und Überwindung der Pandemie, zu der weitere pharmakologische Maßnahmen zur Prävention und Behandlung von COVID-19 und insbesondere auch nicht-pharmakologische Interventionen zählen.

Als das übergeordnete Ziel der COVID-19-Impfempfehlung 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).

Hervorzuheben ist die durchgehende Berücksichtigung vulnerabler Zielgruppen, also von Menschen mit besonders hohem Risiko für schwere Verläufe aufgrund von Alter und Vorerkrankungen sowie von beruflich durch direkten Patientenkontakt besonders infektionsgefährdeten Personen.

5 Pharmakologische Interventionen: Medikamente

Medikamente gegen COVID-19 haben verschiedenen Ansatzpunkte und werden entsprechend der Krankheitsphase bzw. der WHO clinical progression scale eingesetzt, die von 0/nicht infiziert bis 10/tot reicht (Abbildung 5–1).

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

Abbildung 5–1: WHO clinical progression scale.

ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. FiO_2 =fraction of inspired oxygen. NIV=non-invasive ventilation. pO_2 =partial pressure of oxygen. SpO_2 =oxygen saturation. *If hospitalized for isolation only, record status as for ambulatory patient. Quelle: Marshall et al. 2020

Bei milder bis moderater Erkrankung (WHO-Skala 2 bis 4, Abbildung 5–2) können antivirale Medikamente eingesetzt werden, die die Replikation des SARS-CoV-2 hemmen sollen, um das Risiko für Hospitalisierung, Beatmung und Tod zu mindern. Immunmodulatorische Therapieansätze hemmen bzw. unterdrücken Immunreaktionen und kommen in späteren Krankheitsstadien zum Einsatz (ab WHO-Skala 5).

Reduktion von 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]
Expertenkonsens	Sotrovimab[#] bei humoraler Immundefizienz [‡] : „sollte“ (schwach) so früh wie möglich					Expertenkonsens
ARR 7,2% -> 1,0% (- 6.2) RR 0.14 [0.04,0.48]	Sotrovimab[#] Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz [‡] + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 6,4% -> 1,8% (- 4.6) RR 0.28 [0.11,0.75]	Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage, Kein Impfschutz [‡] + Risikofaktor „kann“ (offen)	„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)			Remdesivir „soll nicht“ (stark)	-
ARR 6.1% -> 0.8% (- 5.3) RR 0.13 [0.07,0.27]	Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz [‡] + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 9,3% -> 6,4% (- 2.9) RR 0.69 [0.49,0.96]	Molnupiravir[§] Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz [‡] + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
-	Dexamethason „soll nicht“ (stark)		Dexamethason „soll“ (stark)			ARR 31.6% -> 27.2% (- 4.4) RR 0.86 [0.76,0.97]
Nicht kombinieren	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)	ARR 11,5% -> 6,8% (- 4.7) RR 0.59 [0.45,0.78]
	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)			oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)	ARR 30.2 % -> 26.6% (-3.6) RR 0.88 [0.81,0.96] [¶]

* Patienten können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien geprüfte WHO 4 Population hatte zumzeit Symptombauern von über 7 Tagen.
[#] Die Wirksamkeit von MAK ist variantenabhängig. Sotrovimab ist gegen die derzeit zirkulierende Omikron-Variante wirksam (1)
[‡] Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen siehe *RKI Bulletin 03/2022* (1)
[§] 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 5–2: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere. Quelle: AWMF 28.2.2022, S. 11

Für das ambulante Setting gibt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin in einer Leitlinie auf 2e-Niveau (Website AWMF <https://tinyurl.com/yp32f75u>) u.a. Empfehlungen zur medikamentösen Therapie (DEGAM 4.2.2022). Eine Zusammenfassung des Abschnitts zur medikamentösen Therapie erläutert für den ambulanten Bereich die Indikationen für Sotrovimab, 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 Einnahme 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.

5.1 Antivirale Therapieansätze

5.1.1 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper (MAB) sollen das SARS-CoV2 über Interaktion mit dem Spikeprotein neutralisieren, indem sie das Virus am Eindringen in die Zelle hindern. Die mit den neuen Varianten einhergehenden Veränderungen im Spikebereich des Virus nehmen den MAB die Angriffsfläche und machen sie unwirksam. Abbildung 5–3 illustriert diese Entwicklung. Gegen Omikron BA.1 wird nur noch Sotrovimab (Xevudy®) als wirksam eingestuft (Abbildung 5–3). Bei BA.2 ist Sotrovimab unwirksam, der einzige wirksame Antikörper ist Bebtelovimab (Iketani et al. 3.3.2022).

	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
Aminosäure- Austausche im Spike Protein		del69/70, del144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H	L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F	T19R, del157-158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	A67V, del69/70, T95I, G142D/del143/145, del211/L212I, R214REPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F
Bamlanivimab*,**		Grün	Rot	Rot	Rot	Rot
Etesevimab*		Grün	Rot	Rot	Grün	Rot
Bamlanivimab/ Etesevimab**		Grün	Rot	Rot	Grün	Rot
Casirivimab*		Grün	Rot	Rot	Grün	Rot
Imdevimab*		Grün	Grün	Grün	Grün	Rot
Casirivimab/ Imdevimab		Grün	Grün	Grün	Grün	Rot
Regdanvimab**		Grün	Grün	Grün	Grün	Rot
Sotrovimab**		Grün	Grün	Grün	Grün	Grün
Tixagevimab*** (AZD8895)		Grün	Grün	Grün	Grün	Schraffiert
Cilgavimab*** (AZD1061)		Grün	Grün	Grün	Grün	Schraffiert
Tixagevimab/ Cilgavimab (AZD7442)**		Grün	Grün	Grün	Grün	Schraffiert

*nur in Kombination Bamlanivimab/Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab bzw. Tixagevimab/Cilgavimab

**derzeit in Deutschland nicht verfügbar

Wirksamkeit anhand Tests mit Pseudoviren bzw. in-vitro Neutralisationstests:

Grün	wirksam
Rot	nicht wirksam
Schraffiert	widersprüchliche Datenlage, wahrscheinlich reduzierte Wirksamkeit ^{7,9,11}

Abbildung 5–3: 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, 6.1.2022 <https://tinyurl.com/nz696aek>

5.1.2 Molnupiravir

Molnupiravir ist eine sog. Prodrug, die nach Verstoffwechslung 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. 144) (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 bezeichnen kritische Stimmen die Zulassung von Molnupiravir als voreilig (Brophy 3.3.2022).

Die AWMF gibt zu Molnupiravir eine offene Empfehlung (kann erwogen werden / kann verzichtet werden) (AWMF 28.2.2022, S. 18).

5.1.3 Nucleosidanaloga

Ein Nucleosidanalogon ist eine synthetisch hergestellte Substanz, die einem natürlichen Nucleosid, 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“) bezüglich Remdesivir bei Patienten aus, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, 7 Tage oder weniger nach Symptombeginn (AWMF 28.2.2022, S. 14).

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).

5.1.4 Proteasehemmer

Proteasehemmer sind Moleküle, die durch die Behinderung des Abbaus von Proteinen die Virusreplikation behindern. Sie spielen z. B. bei der Behandlung von HIV eine wichtige Rolle.

Die Kombination der beiden Proteasehemmer Nirmatrelvir und Ritonavir (Paxlovid®) wurde am 28.1.2022 von der EMA bedingt zugelassen (Pressemitteilung EMA <https://tinyurl.com/5h8nfexh>). Es handelt sich um eine Tablette, die 12-stündlich für 5 Tage einzunehmen ist. In die Zulassungsstudie wurden 2246 Patienten zwischen dem 16.7. und 9.12.2021 aufgenommen. Ziel der Therapie ist die Verhinderung von schweren Verläufen. Zu den Einschlusskriterien zählten daher eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion vor 5 oder weniger als 5 Tagen, mindestens ein COVID-19-Symptom und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Weiterhin sollten die Teilnehmer keine COVID-19-Impfung erhalten haben. In einer Zwischenauswertung von Teilnehmer:innen mit einem Symptombeginn vor 3 Tagen oder weniger senkte die Therapie das Risiko für den Übergang in einen schweren Verlauf um 89 %. In der Therapiegruppe wurden 3 von 389 (0,77 %) Patienten ins Krankenhaus aufgenommen, keiner verstarb. In der Placebogruppe wurden 27 von 385 Patienten (7,01 %) ins Krankenhaus aufgenommen, 7 Patienten verstarben (Hammond et al. 16.2.2022). Die

Studie wurden in der Phase des Vorherrschens der Deltavariante durchgeführt, über die Wirksamkeit gegen die Omikronvariante liegen unseres Wissens noch keine entsprechenden Daten vor.

5.2 Immunmodulatorische Therapieansätze

5.2.1 Kortikoide

Kortikoide sind Arzneimittel, die zur Behandlung von entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen eingesetzt werden. Zu den wichtigsten Vertretern zählen Prednisolon und Dexamethason.

Die AWMF spricht eine starke Empfehlung für Dexamethason bei kritisch kranken Patient*innen aus (Abbildung 5–2). Die Evidenzlage aus sechs RCTs mit 7595 Patient*innen weist auf eine Verminderung der Sterblichkeit in dieser Patientengruppe hin (AWMF 28.2.2022, S. 20 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).

5.2.2 Januskinase-Hemmer

Januskinase-Hemmer wirken immunsuppressiv und entzündungshemmend und werden daher bislang bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Bei Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-Erkrankung (WHO Skala 5-6) zeigen sich mit Baricitinib günstige Effekte auf den Krankheitsverlauf. Dies könnte auch für die weniger gut geprüften Substanzen Tofacitinib und Ruxolitinib zutreffen (AWMF 28.2.2022, S. 19 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).

5.2.3 Fluvoxamin

Fluvoxamin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). SSRI werden zur Behandlung von Depressionen eingesetzt, haben aber auch über den Sigma-1-Rezeptor eine antientzündliche Wirkung. Eine Meta-Analyse von 3 randomisierten kontrollierte 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). Falls sich die Ergebnisse in laufenden Studien bestätigen, wäre das als preiswertes Generikum verfügbare Fluvoxamin möglicherweise eine Alternative zu den teuren monoklonalen Antikörpern und den antiviralen Substanzen.

5.3 Antikoagulation (Blutverdünnung)

Die mit COVID-19 einhergehenden Störungen des Blutgerinnungssystems (s. S. 43) 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 28.2.2022, S. 29 ff.).

5.4 Nicht empfohlene Medikamente

5.5 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. 144), 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?

5.5.1 Ivermectin

Hype um Ivermectin

Aufmerksamkeit hatte Ivermectin durch die Empfehlung einer US-amerikanischen „Front Line COVID-19 Critical Care Alliance“ (Website <https://covid19criticalcare.com>) erhalten, einer von 8 US-amerikanischen Ärzten gegründeten Gruppe, die Ivermectin zur Vorsorge und zur Therapie von COVID-19 bis heute als „bewiesen lebensrettende Behandlung“ empfiehlt. Die Weiterverbreitung über Fox News, Prominente und digitale Medien brachte viele Menschen dazu, Ivermectin in der Zubereitung für Tiere einzunehmen, woraufhin Meldungen über Vergiftungen mit dieser Substanz stark anstiegen. Die FDA sah sich daher zu einer deutlichen Warnung veranlasst (Abbildung 5–4).



Abbildung 5–4: 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

Die Empfehlung von Ivermectin beruhte auf der Annahme, dass die Substanz bei früher Einnahme bei bestätigter SARS-CoV-2-Infektion die mit COVID-19 einhergehenden Krankheitsrisiken senkt.

Eine Studie, die in 2 ägyptischen Universitätskliniken durchgeführt und als Preprint am 3.11.2020 veröffentlicht wurde, berichtete von einer Minderung der Sterblichkeit bei schweren Verläufen um 99 % und um 94 % bei milder bis moderater Krankheit (Elgazzar et al. 3.11.2020). Die Studie wurde am 14.7.2022 von den Betreibern der Preprint-Plattform zurückgezogen, nachdem eine Beschwerde über grobe Mängel und zu vermutenden Betrug eingegangen war (Website GRFTR, Lawrence 15.7.2021 <https://tinyurl.com/2p8f88bp>; Reardon 12.8.2022).

Eine am 5.7.2021 veröffentlichte Meta-Analyse aus 23 randomisierten kontrollierten Studien mit 3349 Teilnehmer:innen) schloss die 9 Tage später zurückgezogene Studie von Elgazzar et al. Noch ein (Hill et al. 5.7.2021). Nach Kenntnisnahme des wahrscheinlichen Betrugs im Zusammenhang mit der Elgazzar-Studie werteten die Autoren die Daten ihrer Meta-Analyse erneut aus und kamen zum Ergebnis, dass bei Einschluss der Elgazzar-Studie die Senkung der Sterblichkeit 51 % beträgt, nach Ausschluss dieser Studie 38 %, bei Ausschluss weiterer 3 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko 10 % (statistisch nicht signifikant) und bei Ausschluss weiterer 4 Studien mit methodischen Bedenken nur noch statistisch nicht signifikante 4 % (Hill et al. 17.1.2022).

Eine randomisierte kontrollierte Studie mit 679 Probanden in der Ivermectin-Gruppe und 679 Probanden in der Placebogruppe führte nicht zu einer Minderung von Krankenhausbehandlung oder Behandlung in einer Notfallambulanz (Reis et al. 30.3.2022).

Die AWMF spricht in einer S3-Leitlinie eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von Ivermectin zur Behandlung von hospitalisierten COVID-19-Patienten aus. Begründet wird dies mit dem unsicheren Nutzen bei potenziellen toxischen Effekten und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (AWMF 28.2.2022, S. 27 f.).

In einer aktualisierten Cochrane Review (s. S. 277) wurden 11 randomisierte kontrollierte Studien mit 3409 Teilnehmern ausgewertet. In den Studien wurden Patienten mit COVID-19 aller Schweregrade im ambulanten und stationären Setting einbezogen. Die Patienten erhielten entweder Ivermectin und Standardbehandlung oder Standardbehandlung mit oder ohne Placebo. Hinweise für einen Nutzen von Ivermectin bei der Therapie oder Prävention von COVID-19 ergaben sich nicht (Popp et al. 22.6.2022).

Auch die I-TECH-Studie, eine randomisierte kontrollierte Studie mit 241 Patienten in der Interventionsgruppe und 249 Patienten in der Kontrollgruppe, fand keinen Anhalt für einen Nutzen von Ivermectin. Eingeschlossen waren Patienten ab 50 Jahren mit milder oder moderater COVID-19 und erhöhten Risiken für schwere Verläufe aufgrund von Komorbiditäten. Es ergab sich kein Unterschied im Anteil schwerer Verläufe zwischen beiden Gruppen (Lim et al. 18.2.2022).

Vertiefung Ivermectin

- FDA. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. Website FDA <https://tinyurl.com/3bud6mss>.
- Abgeschlossene, laufende und geplante klinischen Studien zu Ivermectin <https://tinyurl.com/8yasbp2d>.

5.5.2 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 28.2.2022, S. 26 f.).

5.5.3 Chlorbleiche

Chlorbleiche ist eine chemische Verbindung von Chlor. Chlor ist ein Desinfektionsmittel für Wasser und Oberflächen, das einen entscheidenden Beitrag zur Elimination von Krankheitskeimen im Trinkwasser geleistet hat. Als Arzneimittel ist es in keiner Form zugelassen. Am 23.4.2020 äußerte der damalige Präsident der USA, dass die Injektion eines Desinfektionsmittels wie Bleiche oder Alkohol das Coronavirus bekämpfen könne ("And then I see the disinfectant, where it knocks it out in a minute") New York Times 24.4.2020 <https://tinyurl.com/2p94m44z>). Experten wiesen auf die Gefährlichkeit der Einnahme von Chlorbleiche in Form von Haushaltsreinigern hin und warnten vor der

Injektion oder Einnahme jeder Art von Desinfektionsmitteln. Trotzdem kam es in den USA in der Folge zu einer Häufung von entsprechenden Vergiftungen. Chlorbleiche hat eine längere Geschichte als alternatives Heilmittel bei Autismus, Krebs, HIV/AIDS und anderen Krankheiten. Wissenschaftliche Nutzenbelege liegen für kein medizinisches Anwendungsgebiet vor, gesichert sind dagegen toxischen Effekte.

Vertiefung COVID-19-Medikamente

- AWMF. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Stand 28.2.2022 <https://tinyurl.com/4hnsjn7t>
- HTA Austria. COVID-19. Horizon Scanning System (HSS) for medicines and vaccines. Living document. <https://eprints.aihta.at/1234/4> Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern.
- Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. Fortlaufend aktualisierte tabellarische Darstellung von Substanzen in 3 Gruppen:
 - o Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19
 - o Substanzen ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19
 - o Potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19 (Website RKI <https://tinyurl.com/wr4whuz>)
- arznei-telegramm, Artikel zu SARS-CoV-2 / COVID-19 <https://tinyurl.com/y49xrjhc>
- A living WHO guideline on drugs for covid-19 <https://tinyurl.com/y4rgfv2p>
- Coronavirus Drug and Treatment Tracker der New York Times <https://tinyurl.com/yddes444>

6 Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern

6.1 Definitionen

Als **Epidemie** wird ein deutlich über das Normalmaß hinausgehendes Auftreten von Krankheitsfällen in einer Population oder Region bezeichnet.

Eine **Pandemie** erstreckt sich über ein sehr weites Gebiet, überschreitet nationale Grenzen und betrifft eine große Anzahl von Menschen (Porta 2014, eigene Übersetzung).

Endemie bezeichnet ein ständiges Vorkommen einer Krankheit oder eines Erregers in einem bestimmten Gebiet oder in einer bestimmten Bevölkerung.

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).

Offene Frage

Das Notfallkomitee berät den Generaldirektor der WHO bei sehr weitreichenden Entscheidungen. Weder die Namen der Mitglieder noch etwaige Interessenkonflikte werden der Öffentlichkeit mitgeteilt. Wieso?

Das SARS-CoV-2 hat im Herbst 2019 zu lokal gehäuften Krankheitsfällen in der chinesischen Millionenstadt Wuhan im Sinne einer Epidemie geführt.

Die Eckdaten der **SARS-CoV-2-Infektion** lauten:

- 31.12.2019 Die chinesischen Behörden informieren die WHO offiziell über Fälle von Lungenentzündung mit unbekannter Ursache in der chinesischen Stadt Wuhan.

- 7.1.2020 Ein bis dahin unbekanntes Virus wird als Auslöser der Krankheitshäufung identifiziert. Das Virus wird später als SARS-CoV-2-Virus bezeichnet, die Krankheit als Coronavirus19-Disease (COVID-19).
- 13.1.2020 Die Genomsequenz des neuen Virus wird veröffentlicht. Dies ermöglicht die Entwicklung von diagnostischen Tests und Impfstoffen.
- 11.3.2020 Die WHO erklärt den COVID-19-Ausbruch zur Pandemie (Website WHO Regionalbüro Europa <https://tinyurl.com/y37h8cru>).

6.2 Monitoring und Berichterstattung

England

Für eine zuverlässige Einschätzung und Bewertung des Infektionsgeschehens sind bevölkerungswelt repräsentative Daten über aktuelle und vergangene Infektionen auf nationaler und regionaler Ebene erforderlich, die auch nach Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Ethnizität und sozioökonomischem Status auswertbar sind. Wiederholte Untersuchungen erfassen den Verlauf des Infektionsgeschehens.

Den Standard für COVID-19-Monitoring setzt Public Health England (PHE <https://tinyurl.com/jdk8xc2d>), eine dem Department of Health zugeordnete Organisationseinheit, die u.a. für Gesundheitsschutz und Gesundheitsförderung zuständig ist. PHE präsentiert auf seinem COVID-19-Dashboard (<https://coronavirus.data.gov.uk>) mehr als 200 Daten, die täglich um 16 Uhr aktualisiert werden. Das Infektionsgeschehen wird durch das **Real-time Assessment of Community Transmission (REACT)** programme erfasst (Website <https://tinyurl.com/5exlgrp8>).

Die REACT-1-Studie untersucht seit Mai 2020 in 4- bis 6-wöchigen Abständen 100.000 bis 150.000 zufällig ausgewählte Personen, die zu Hause einen Rachen-Nase-Abstrich für einen PCR-Test durchführen (Website REACT-1 programme <https://tinyurl.com/yc6fa7bb>). Mit Stand März 2022 sind 18 Runden durchgeführt worden.

In der REACT-2-STUDIE führten von Juni 2020 bis Mai 2021 bis zu 200.000 Personen in 6 Runden 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 Daten aus der REWACT-2-Studie dazu genutzt, die Häufigkeit und Schwere anhaltender Symptome im Zusammenhang mit COVID-19 zu untersuchen (Website REACT-LC <https://tinyurl.com/vu6vm6se>).

Das Office for National Statistics (ONS) verfügt mit diesen und weiteren Studien über ein breites Spektrum an Daten für England, Wales, Nordirland und Schottland (Website ONS <https://tinyurl.com/d56rmpjk>).

In Deutschland ist die Datenlage weniger umfangreich und präzise, auch gibt es keine Untersuchungen, die mit den REACT-Studien vergleichbar wären. Hier beruht das Wissen um das Infektionsgeschehen bisher in erster Linie auf den Infektionsfällen, die dem RKI von den Gesundheitsämtern gemeldet werden. Im Vordergrund steht dabei die 7-Tage-Inzidenz (s. u.). Hinzu

kommen zahlreiche unkoordiniert geplante und durchgeführte Studien, u. a. Antikörperstudien (Seroprävalenzstudien) in ausgewählten Bevölkerungsgruppen (Neuhauser et al. 16.9.2021, Website RKI <https://tinyurl.com/yh7ba6mv>). Mehrere Antikörperstudien werden als Teil von bereits laufenden Kohortenstudien durchgeführt.



7-Tage-Inzidenz

Die 7-Tage-Inzidenz entspricht den innerhalb der vergangenen 7 Tage neu gemeldeten (inzidenten) COVID-19-Fällen und wird als Rate ausgedrückt. Im Zähler steht dabei die Inzidenz, im Nenner als Bezugsgröße 100.000 Einwohner. Die 7-Tage-Inzidenz kann aus verschiedenen Gründen nicht präzise sein, wie im Abschnitt „Gemeldete Fälle“ (s. S. 222) dargestellt wird (Abhängigkeit von der Teststrategie, Dunkelziffer usw.).

Darüber hinaus wird in der Berechnung der 7-Tage-Inzidenz durch das RKI bisher nicht berücksichtigt, dass der Nenner sich bei bestimmten Fragestellungen auf den noch infizierbaren Teil der Bevölkerung beziehen sollte (population at risk). Dieser Teil verkleinert sich um diejenigen, die bei durchgemachter Infektion über einen – zumindest weitgehenden – Schutz vor Zweitinfektion verfügen, und um diejenigen, die durch Impfung weitgehend vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 geschützt sind. Ohne Korrektur unterschätzt die täglich gemeldete Inzidenzrate daher die Dynamik der Neuinfektionen.

Vertiefung

Dreier M, Robra BP. Infektionsrisiko durch SARS-CoV-2 bei Nicht-Immunen. Abnehmender Anteil Suszeptibler verlangt Anpassung der Inzidenzberechnung. Dtsch Arztebl International. 2021;118(38):645-6.

Robert Koch-Institut

Das Robert Koch-Institut ist eine dem Bundesministerium für Gesundheit nachgeordnete, auf wissenschaftlicher Grundlage arbeitende Behörde. In seinem Leitbild bezeichnet es sich als das Public-Health-Institut für Deutschland mit der Aufgabe, „die Bevölkerung vor Krankheiten zu schützen und ihren Gesundheitszustand zu verbessern“ (Website RKI <https://tinyurl.com/ajy9f28e>).

Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie kommt dem RKI u. a. die Aufgabe zu, die zuständigen **Politiker:innen** in Bund und Ländern auf Grundlage einer zuverlässigen Einschätzung des Infektionsgeschehens bezüglich zu ergreifender Maßnahmen zu beraten, insbesondere im Hinblick auf nicht-pharmakologische Interventionen.

Zur Information der **Öffentlichkeit** stellt das RKI auf seiner **Website COVID-19** (Coronavirus SARS-CoV-2) umfassende Informationen zur Verfügung (<https://tinyurl.com/rh7egef>). Zu den Themen zählen Fallzahlen und Meldungen, Diagnostik und Teststrategie, Impfen und allgemeine Infektionsschutzmaßnahmen, Kontaktpersonenmanagement, Strategie und Krisenpläne und Reiseverkehr.

Ein täglichen **Situationsbericht** erscheint seit dem 4.3.2020 (<https://tinyurl.com/v3wrm38>), seit Juli 2021 nur noch Montag bis Freitag, ausführliche Informationen enthält der jeweils am Donnerstag erscheinende wöchentliche COVID-19-Lagebericht wie weiter unten dargestellt.

Die täglichen Fallzahlen und die 7-Tages-Inzidenzen sind auch auf dem **COVID-19- Dashboard** verfügbar (<https://tinyurl.com/ubps4m6>).

Im täglichen Situationsbericht berichtet das RKI derzeit 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. 226)
- Impfquote Erst- und Zweitimpfung.

Seit dem 22.7.2021 erscheint jeweils am Donnerstag ein **wöchentlicher COVID-19-Lagebericht**. Zu den Inhalten zählen eine zusammenfassende Bewertung der aktuellen Situation, der zeitliche Verlauf der gemeldeten COVID-19-Fälle, die Anzahl und Positivitätsrate der PCR-Tests, die Entwicklung der Verbreitung der Virusvarianten, die COVID-19-assoziierte Hospitalisierungsraten Geimpfter und Ungeimpfter, die (Über-) Sterblichkeit in 27 europäischen Staaten und Regionen (Mortalitätssurveillance), das Impfmonitoring, die Impfeffektivität (Impfdurchbrüche) und die Effektivität der COVID-19-Impfungen (<https://tinyurl.com/2pb6cd2a>).

Zusätzlich stellt das RKI **COVID-19-Trends** in Deutschland in digitaler Form als Grafiken zur Verfügung (<https://tinyurl.com/y8zhk3d6>).

Die Erfahrungen mit Pandemien waren in Deutschland bis 2020 gering, Pandemiepläne waren zwar erarbeitet, aber nicht umgesetzt worden (s. S. 247).

So waren die Konzepte und Strukturen zur Erfassung, Zusammenführung und Auswertung der an verschiedenen Stellen, wie z. B. Gesundheitsämtern und Laboren, anfallenden Daten und Informationen zum Infektionsgeschehen anfangs sicherlich defizitär. Mittlerweile sind die Berichte des RKI umfassender, informativer und handlungsleitender geworden.

Einige kritische Anmerkungen zu den gemeldeten Fällen und zur Sterblichkeit erscheinen angebracht.

Gemeldete Fälle

Bisher gründet die Bewertung des Pandemiegeschehens in Deutschland auf die von den Gesundheitsämtern an das RKI gemeldeten Fälle. Als „gemeldete Fälle“ bzw. „COVID-19-Fälle“ zählt

das RKI alle labordiagnostischen Nachweise von SARS-CoV-2 mittels PCR-Test oder Erregerisolierung, unabhängig davon, ob Krankheitszeichen vorliegen oder nicht.

Die Kategorie „gemeldete Fälle“ umfasst somit

- Erkrankte,
- Infizierte mit Symptomen und
- Infizierte ohne Symptome.

Durch PCR-Test bestätigte Fälle melden Praxen, Labore und Krankenhäuser an die örtlich zuständigen Gesundheitsämter. Diese haben die Aufgabe, Informationen zu den einzelnen Fällen einzuholen und Infektionsschutzmaßnahmen, insbesondere Isolation der Fälle und Quarantäne der engen Kontaktpersonen, anzuordnen. Anschließend werden die Daten an die zuständige Landesbehörde gemeldet, die wiederum die Daten an das RKI weiterleitet (Abbildung 6–1). Aufgrund von Personalknappheit, insbesondere der Gesundheitsämter, und unzureichender Digitalisierung kann es bei diesen Abläufen zu Verzögerungen kommen.



Abbildung 6–1: Meldesystem für COVID-19-Fälle. Quelle: RKI 21.3.2022

<https://tinyurl.com/2kd89d55>

Zu bedenken ist, dass die Zahl der gemeldeten Fälle von der jeweiligen Teststrategie beeinflusst wird. Die mit der Anpassung der Teststrategie einhergehenden Ausweitungen oder Eingrenzungen verändern die Testpopulation und folglich auch die Zahl der gemeldeten Fälle.

Auch geben die gemeldeten Fälle ein unvollständiges Bild. Eine Dunkelziffer ergibt sich aus Infizierten, die keinen Test erhalten. Hier dürfte es sich zumeist um asymptomatische oder milde Verläufe handeln.

Die fehlende Differenzierung zwischen Krankheitsfällen (mild und schwer) und asymptomatischen Fällen hat zur Folge, dass „COVID-19-Fall“ – COVID-19 bezeichnet die Coronavirus-Krankheit-2019 – eine unpräzise Bezeichnung ist.

Abwassermonitoring auf SARS-CoV-2

Eine aktuelle oder kürzlich stattgehabte Infektion mit SARS-CoV-2 geht mit einer Ausscheidung von Virus-RNA im Stuhl einher. Fragmente von Virus-RNA sind daher im Abwasser nachweisbar. Im Abwasser finden sich daher Informationen über das Infektionsgeschehen. Sie sind umfassender und können sogar früher zur Verfügung stehen als Informationen aus Untersuchungen einzelner Infizierter oder aus der Meldestatistik der Gesundheitsämter. Mit geeigneten Techniken und Strategien können Ausbrüche früher erfasst und genauer lokalisiert werden. Auch kann es gelingen, aktuelle und aufkommende SARS-CoV-2-Varianten frühzeitig zu identifizieren. In einer in San Diego durchgeführten Studie wurden beispielsweise die Alpha- und Deltavariante 2 Wochen früher im Abwasser gefunden als in Abstrichuntersuchungen, die Omikronvariante 10 Tage vor dem ersten positiven klinischen Test (Karthikeyan 2022). Bereits im März 2021 empfahl die EU die Abwasserüberwachung als ergänzenden und unabhängigen Ansatz für die COVID-19-Überwachung (Website EU 17.3.2021 <https://tinyurl.com/27u7xerk>). Ein Abwasserüberwachungssystem wurde auf EU-Ebene installiert (EU Sewage Sentinel System for SARS-CoV-2 <https://tinyurl.com/mwc7tf3v>). Eine Reihe europäischer Länder hat ein Abwassermonitoring auf SARS-CoV-2 eingeführt (Website EU <https://tinyurl.com/4j2873n8>), Deutschland gehört nicht dazu. Einzelne Bundesländer haben jedoch einen Einstieg ins Abwassermonitoring beschlossen, so z. B. Bayern (Bayerische Staatsregierung 24.5.2022 <https://tinyurl.com/3xn58cry>) und Rheinland-Pfalz (Main& 31.8.2022 <https://tinyurl.com/nhc2rft2>). Auch die Wasserwirtschaft unterstützt das Abwassermonitoring (Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall – DWA, 5.7.2022 <https://tinyurl.com/33czpjdd>).

In den Änderungen des IfSG, die am 8.9.2022 vom Bundestag beschlossen wurden (s. S. 250), wird das Abwassermonitoring als Indikator für die Beurteilung der Pandemielage eingeführt.

Sterblichkeit

Die Zuordnung eines Sterbefalles zu einer Todesursache hängt von den Umständen des Versterbens und vorbestehenden Diagnosen ab. Als Todesursache gilt die „unmittelbar zum Tode führende Krankheit“, die ein Arzt bzw. eine Ärztin bei der Leichenschau festzustellen hat. Weiterhin sind in der Todesbescheinigung Krankheiten anzugeben, die „die unmittelbare Ursache herbeigeführt haben“, sowie „weitere wesentliche Krankheiten“. Die Frage, welche Krankheit „unmittelbar“ zum Tod geführt hat, ob ein/eine Patient*in also „an“ oder „mit“ COVID-19 verstorben ist, kann insbesondere bei älteren multimorbiden Patient*innen häufig nicht sicher beantwortet werden.

Das RKI ordnet Sterbefälle der Todesursache COVID-19 zu, wenn zwei Kriterien erfüllt sind (RKI, FAQ / Fallzahlen und Meldungen / Wie werden Todesfälle erfasst? <https://tinyurl.com/y8z2fpln>):

- laborbestätigter Nachweis des SARS-CoV-2
- Bezug auf diese Infektion

In der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD, Website DIMDI <https://tinyurl.com/2t8ewm5t>) wird die durch PCR-Test nachgewiesene COVID-19 mit U07.1 kodiert. Besteht aufgrund von Symptomen der Verdacht auf COVID-19, ohne dass ein PCR-Testergebnis

vorliegt, wird mit U07.2 kodiert. Der PCR-Test kann auch nach Eintreten des Todes durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf COVID-19 als Todesursache besteht, aber zu Lebzeiten keine Untersuchung erfolgte.

Zur korrekten Zählung und zur Ermittlung der an COVID-19 Verstorbenen ist eine Abgrenzung von der Sterblichkeit durch andere Erkrankungen erforderlich, entsprechend der Frage, ob der/die Patient*in ohne die Infektion noch leben würde („... an oder mit COVID-19 gestorben“). Hierzu reichen die Kriterien des RKI nicht aus. Zur Erfassung der COVID-19 zurechenbaren Sterblichkeit (engl. „attributable mortality“) wäre es sinnvoll, typische COVID-19-Krankheitszeichen, wie z. B. die interstitielle Pneumonie, als weiteres Kriterium hinzuzuziehen (Schrappe 2020a, S. 13 ff.).

Eine Auswertung der Obduktionen von 1129 an COVID-19 Verstorbenen, die ins Deutsche Register COVID-19 Obduktionen (DeRegCOVID) aufgenommen waren, ergab, dass 86 % der Patienten an den Folgen von COVID-19 verstorben sind. Bei den übrigen 14 % bestand COVID-19 als Begleiterkrankung. Bei denjenigen, die innerhalb der ersten 2 Wochen nach Symptombeginn verstorben waren, lag zumeist eine Schädigung der Lungenbläschen als Zeichen von Lungenentzündung und Lungenversagen (acute respiratory stress syndrome, ARDS) vor. Der Tod 2 bis 5 Wochen nach Symptombeginn war in den meisten Fällen Folge eines Multiorganversagen. Die dritthäufigste Todesursache war eine Superinfektion 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).

Vertiefung

- Gigerenzer G, Krämer W, Schüller K, Bauer TK. Verwirrende Zahlen zur Coronasterblichkeit. Unstatistik des Monats. Februar 2021. <https://tinyurl.com/5zjjbuje>
- Schrappe et al. Thesenpapier 6.1. Abschnitt 2 Zur Epidemiologie. 22.11.2020 <http://schrapppe.com/ms2/akt24.htm>

6.2.2 Statistisches Bundesamt

Das Statistische Bundesamt bietet auf der Website „Corona-Statistiken“ Daten zu einem breiten Themenspektrum im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie (<https://tinyurl.com/1jyh5ez>).

Einen Überblick gibt das an jedem 4. Montag des Monats erscheinende Dossier „Daten zur COVID-19-Pandemie“ (<https://tinyurl.com/yxwkpbn9>) in den Kategorien

- COVID-19: Infektionen, Impfungen, Tests und Todesfälle
- Gesellschaft und Umwelt

- Konjunktur, Wirtschaft, Arbeitsmarkt
- Branchen und Unternehmen
- Öffentliche Finanzen und Steuern

Seit Juli 2021 steht das zusätzliche Angebot „Corona-Daten Deutschland“ zur Verfügung (<https://www.corona-daten-deutschland.de>). Darin werden u.a. die seit März 2020 ergriffenen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie regional differenziert dargestellt.

6.3 Gesamtschwere einer Pandemie

Die Gesamtschwere einer Pandemie hängt einerseits von biologischen Eigenschaften des Erregers sowie der demografischen und sozialen Struktur einer Bevölkerung und andererseits von der Beeinflussbarkeit des Verlaufs durch Public-Health-Maßnahmen ab.³

Beispielhaft seien genannt

- Frühzeitigkeit und Wirksamkeit von Public-Health-Maßnahmen / NPI (Mund-Nase-Schutz, Abstand, Hygiene)
- Infektiosität des Erregers (Reproduktionszahl R_0 , s. u.)
- Wahrscheinlichkeit der Manifestation der Krankheit bei Infektion (Manifestationsindex)
- Schwere der Krankheit
- medizinische Behandlungsmöglichkeiten
- Belastung des Gesundheitssystems
- Verfügbarkeit und Wirksamkeit von Impfstoffen
- schützende Immunantwort des Organismus bei Zweitkontakt (erworbene Immunität)

Die Gesamtschwere wird beeinflusst

- auf Seiten der Bevölkerung durch Effektivität und Einhaltung von Schutzmaßnahmen
- auf der Ebene des Gesundheitssystems durch Test- und Behandlungskapazitäten, durch die Kapazitäten der Gesundheitsämter zur Kontaktpersonennachverfolgung und durch die bedarfsgerechte Steuerung der Patientenströme.

Fallsterblichkeitsrate (s. S. 230) und Übersterblichkeit (s. S. 230) 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 (s. S. 96).

Vertiefung

- Website RKI Risikobewertung zu COVID-19 <https://tinyurl.com/w376arp>

6.3.2 Reproduktionszahl

Die **Basisreproduktionszahl R_0** (auch: Startwert R_0) beschreibt zu Beginn einer Epidemie oder Pandemie, wie viele Menschen eine infizierte Person im Mittel ansteckt, wenn in der Bevölkerung noch keine Immunität besteht und noch keine Infektionsschutzmaßnahmen ergriffen wurden. Damit

die Infektion sich ausbreiten kann, muss der Wert von R_0 über 1 liegen. R_0 ist keine biologische Konstante, sondern abhängig u.a. von der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität) des Erregers sowie von der Empfänglichkeit und dem Kontaktverhalten der Bevölkerung. Je gesünder eine Bevölkerung ist, desto weniger ist sie für die meisten Erreger empfänglich. Für die zunächst zirkulierende Variante (Wildtyp) von SARS-CoV-2 wird ein R_0 von 2,8 bis 3,8 angenommen (RKI. Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 4, Stand 26.11.2021 <https://tinyurl.com/p5ejxt6f>).

Eine infizierte Person wird als Index-Fall oder Quellfall bezeichnet, Personen mit unmittelbarem Kontakt zum Index-Fall als Kontaktpersonen I. Grades, Personen mit unmittelbarem Kontakt zu einer Kontaktperson I. Grades als Kontaktpersonen II. Grades usw.

Abbildung 6–2 zeigt im oberen Teil A, dass der Index-Fall 4 Personen ansteckt (Kontaktpersonen I. Grades). Jede Kontaktpersonen I. Grades steckt wiederum 4 Personen an (Kontaktpersonen II. Grades). Auf diese Weise ergibt sich eine exponentielle Zunahme der Fälle.

Steckt eine infizierte Person im Mittel weniger als eine weitere Person an, ist R kleiner als 1. Dann sinkt die Zahl der Neuinfektionen (Inzidenz), die Ausbreitung verlangsamt sich und kommt letztlich zum Stillstand.

Abbildung 6–2 zeigt im unteren Teil B den Verlauf bei einer Bevölkerungsimunität 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.

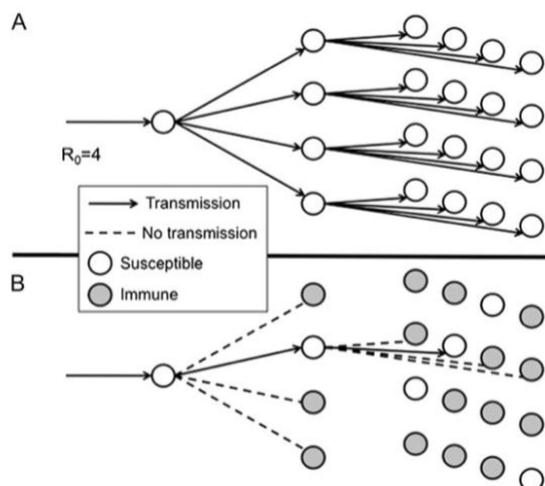


Abbildung 6–2: Übertragung eines Erregers mit einer Basisreproduktionszahl R_0 (oben, A) bzw. R_1 (unten, B) Quelle: Fine et al. 2011. Mit Genehmigung von Oxford University Press

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

6.3.3 Herdenschutz

Eng verbunden mit der Reproduktionszahl ist das Konzept des Herdenschutzes (gleichbedeutend: Herdenimmunität, Gemeinschaftsschutz).

Herdenschutz bezeichnet „den Effekt, dass ein gewisser Anteil immuner Individuen innerhalb einer Population (entstanden durch Impfung oder abgelaufene Infektionen) auch nichtimmunen Personen einen relativen Schutz bietet“ (RKI 2015, S. 51) (Abbildung 6–2, Teil B). Herdenimmunitätsschwelle („herd immunity threshold“, HIT) bezeichnet den Anteil der Bevölkerung, der immun gegen einen bestimmten Erreger sein muss, um den relativen Schutz der nichtimmunen Personen zu erreichen; diese Schwelle ist erreicht, wenn der Anteil der Immunen mindestens $1-1/R_0$ beträgt (Basisreproduktionszahl R_0 s. S. 226). 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.). Eine einfache Abschätzung macht sich die Basisreproduktionszahl zunutze; die darauf beruhende Formel lautet: $HIT=1-1/R_0$.

Herdenimmunität und Herdenimmunitätsschwelle werden durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Dazu zählen neben der Basisreproduktionszahl die Impfeffektivität, die Effektivität der durch Infektion erworbenen Immunität, Art und Dichte der Kontakte in der Bevölkerung, ihre Mobilität und Unterschiede im Kontakt- und Impfverhalten von Bevölkerungsgruppen.

Im Sommer 2021 hielt das RKI angesichts der Ausbreitung der Deltavariante (s. S. 23) 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). Nach Aufkommen der Omikronvariante (s. S. 16) gilt dieser Wert als zu niedrig.

Frühere Schätzungen der Schwelle zur Herdenimmunität für SARS-CoV-2 bewegten sich auf Grundlage der Daten der 1. Welle noch zwischen einem Bevölkerungsanteil von 40 % und 75 % (Britton et al. 2020).

Aus mehreren Gründen dürfte Herdenimmunität in Deutschland und in anderen Ländern kein realistisches Ziel mehr sein. Zu diesen Gründen zählen:

- 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.

6.3.4 Infektionssterblichkeitsrate und Fallsterblichkeitsrate

Infektionssterblichkeitsrate (engl. „infection fatality rate“, IFR) und Fallsterblichkeitsrate (Synonym: Fall-Verstorbenen-Anteil, Letalität, engl. „case-fatality rate“, CFR) sind Parameter für die Bewertung der Relevanz und Gefährlichkeit einer Infektion bzw. einer Erkrankung. CFR und IFR sind keine biologischen Konstanten einer Infektion bzw. Krankheit, vielmehr sind sie abhängig von Faktoren wie

- Altersstruktur
- Morbidität
- Lebensbedingungen
- Leistungsfähigkeit des medizinischen Versorgungssystems
- Leistungsfähigkeit des öffentlichen Gesundheitswesens (z. B. Gesundheitsämter)
- Genauigkeit und Vollständigkeit der Erfassung von Infektionen und Todesfällen.

Infektionssterblichkeitsrate

Die Infektionssterblichkeitsrate (auch: Infektions-Sterbe-Rate) ist definiert als der Anteil der an einer Infektion Verstorbenen (Zähler) an der Anzahl der Infizierten (Nenner) in einem definierten Zeitraum.

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

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. Darüber hinaus kann sich die IFR in den Altersgruppen unterscheiden. So beträgt die IFR für SARS-CoV-2 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 nach aktuellen Schätzungen bei 0,4 bis 0,9 % liegen. Die Ergebnisse weiterer Studien bleiben abzuwarten. Gesichert ist das mit dem Lebensalter und mit Vorerkrankungen steigende Risiko.

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>).

6.3.5 Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre

Übersterblichkeit (auch: Exzessmortalität) bezeichnet „eine gegenüber der Basismortalität als Folge einer Häufung bestimmter Erkrankungen erhöhte Sterblichkeit“ (RKI 2015, S. 93). Basismortalität ist

die Sterblichkeit in einer Normalsituation. Die Normalsituation kann z. B. als Durchschnitt der letzten Jahre definiert sein. Liegt die aktuelle Sterblichkeit höher, als nach den Werten der Vergangenheit zu erwarten war, besteht Übersterblichkeit.

Verlorene Lebensjahre (engl. Years of life lost, YLL) bezeichnet den Verlust an Lebensjahren durch vorzeitigen Tod aufgrund einer spezifischen Todesursache. „Vorzeitig“ kann sich orientieren an der durchschnittlichen Lebenserwartung in einem Land, an einem festgelegten Wert, wie z.B. 65 Jahre, oder an der Lebenserwartung einer durchschnittlichen Person des jeweiligen Alters laut Sterbetafel; die verlorenen Lebensjahre entsprechen der so definierten Restlebenserwartung zum Todeszeitpunkt. Bei Personen, die an COVID-19 verstorben sind, wird in den Studien die Differenz zwischen dem Todeszeitpunkt und der eigentlich verbleibenden Lebenserwartung gezählt. Der vorzeitige Tod jüngerer Menschen erhält wegen der naturgemäß höheren Zahl verlorener Lebensjahre im Vergleich zu Älteren ein höheres Gewicht (Martinez et al. 2019).



Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre

Studien in unterschiedlichen Ländern und Settings zeigen übereinstimmend eine Übersterblichkeit und einen Verlust an Lebensjahren entlang dem Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie.

Übersterblichkeit, verlorene Lebensjahre und Lebenserwartung in Deutschland

Den Angaben des Statistischen Bundesamtes zufolge starben im Jahr 2021 in Deutschland 1,02 Mio. Menschen, 31.327 Menschen oder 3 % mehr als im Vorjahr. Dem Alterungseffekt sind 1 bis 2 % des Anstiegs zuzurechnen. Bezogen auf das Prä-Pandemiejahr 2019 beträgt der Anstieg der Sterbefälle 8 %, wovon der Alterungseffekt 2 bis 4 % erklärt. 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 6–3). 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 Grunderkrankung und 8.102 Menschen mit COVID-19 als Begleiterkrankung. Von den an COVID-19 als Grunderkrankung 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 6–3 zeigt das Sterbgeschehen 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.

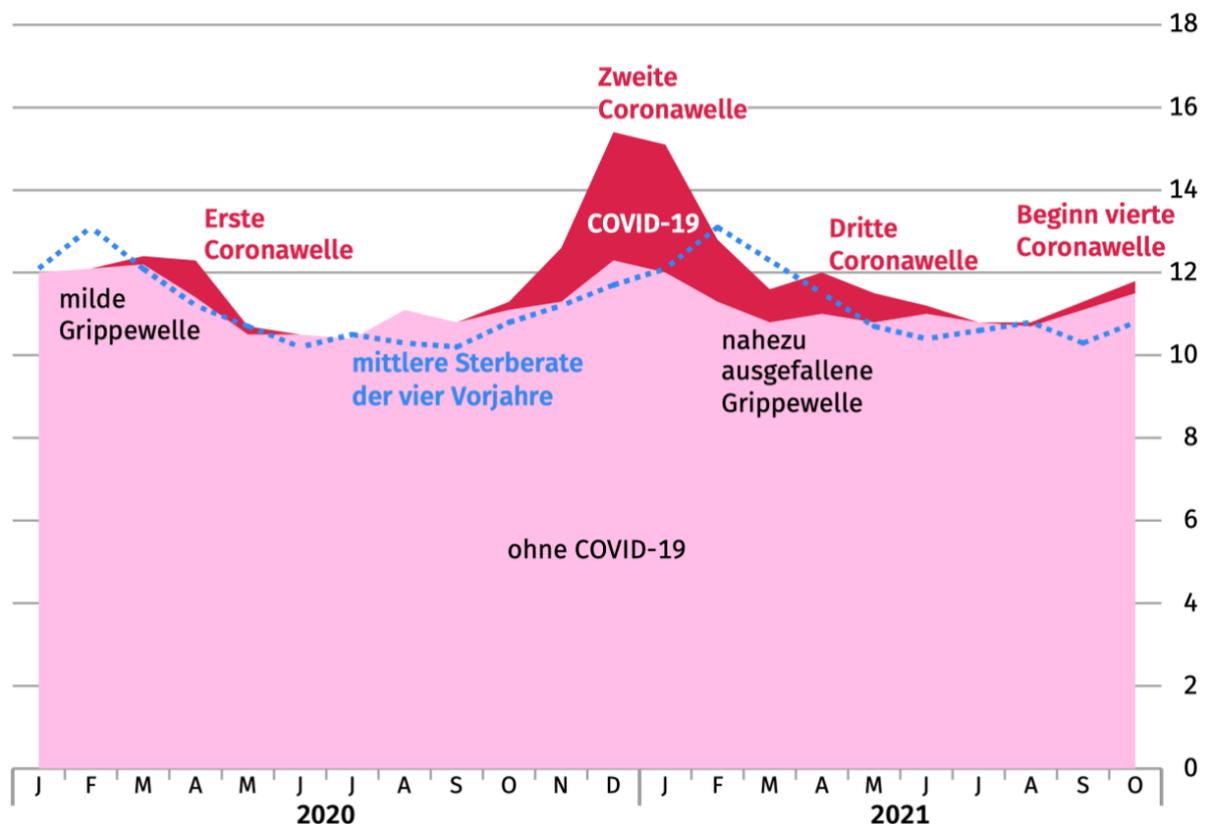


Abbildung 6–3: Sterberate der Gesamtbevölkerung nach Kalendermonat (normiert auf Kalenderjahre) je tausend Einwohner. Quelle: Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 9.12.2021, S. 3 <https://tinyurl.com/mu8knsna>

Den Verlauf der Sterblichkeit in Deutschland in den Jahren 2020 und 2021 im Vergleich zum Durchschnitt der Jahre 2016 bis 2019 stellt Abbildung 6–4 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).

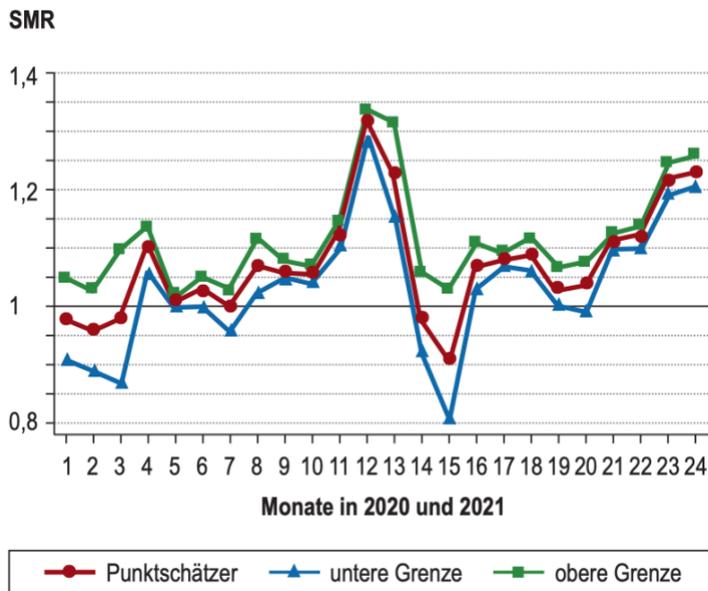


Abbildung 6–4: Mortalität Januar 2020 (1) bis Dezember 2021 (24) im Vergleich zu den Jahren 2016 bis 2019, dargestellt als Mittelwert (Punktschätzer; standardisierte Mortalitätsratios [SMR]) mit oberer und unterer Grenze des Vertrauensintervalls. Quelle: Morfeld et al. 10.5.2022.

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).

Daten zur COVID-19-Sterblichkeit in den deutschen Bundesländern enthält eine Studie zu den COVID-19-Sterberaten in 191 Ländern und Regionen in den Jahren 2020 und 2021 (Wang et al. 10.3.2022, s. a. S. 260). Tabelle 6–1 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 6–1: 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

Land / Region	COVID-19- Todesfälle pro 100.000 Einwohner
Berlin	56,0
Brandenburg	92,6
Bremen	43,9
Hamburg	54,7
Hessen	68,1
Niedersachsen	42,3
Mecklenburg-Vorpommern	44,9
Nordrhein-Westfalen	55,8
Rheinland-Pfalz	56,1
Saarland	61,5
Sachsen	154,4
Sachsen-Anhalt	93,0
Schleswig-Holstein	32,4
Thüringen	132,4

Die erhöhte Sterblichkeit hat zu einem Rückgang der Lebenserwartung geführt. Während die Lebenserwartung in Deutschland vor der SARS-CoV-2-Pandemie jährlich um 0,1 Jahre angestiegen ist, fiel sie zum Pandemiejahr ab. Im Pandemiejahr sank die Lebenserwartung leicht. Im Jahr 2021 betrug der Rückgang im Vergleich zu 2019 bei Männern 0,6 Jahre, bei Frauen 0,4 Jahre. Die Unterschiede zwischen den Bundesländern sind erheblich (Abbildung 6–5). 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.

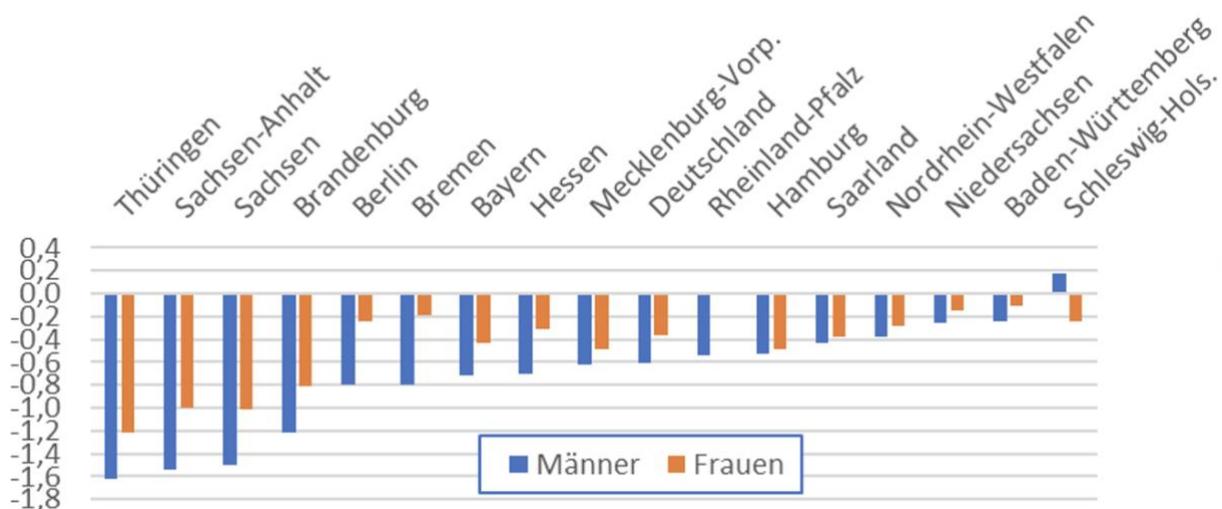


Abbildung 6–5: Veränderung der Lebenserwartung 2021 gegenüber 2019 auf Ebene der Bundesländer. Datenquelle: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BIB) 17.8.2022 <https://tinyurl.com/yhkrpek4>

Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre in der EU

Das **EuroMOMO-Projekt** (European monitoring of excess mortality for public health action, <https://www.euromomo.eu>) veröffentlicht wöchentlich die Mortalitätsdaten von 25 Europäischen Ländern. Abbildung 6–6 dokumentiert die Sterblichkeit aller 25 Länder von Mitte 2016 bis Mitte 2021.

Im Winter 2017 bis 2019 war die Sterblichkeit entsprechend der alljährlichen Influenza-Saison erhöht. Im Jahr 2020 begann ein Anstieg der Mortalität in Kalenderwoche 10 (Woche ab 9.3.2020), erst etwa in Kalenderwoche 24 (Woche ab 15.6.2020) war ein Rückgang auf Normalniveau zu verzeichnen.

Im Vergleich zum Durchschnitt der Jahre 2016 bis 2019 wird die Zahl der Todesfälle im März und April 2020, die der Übersterblichkeit zuzurechnen sind, in den 26 Ländern auf mehr als 172.400 geschätzt, davon

- 157.400 in der Altersgruppe 65 Jahre oder älter
- 12.900 in der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre
- 1500 bei den 15- bis 44-Jährigen.

(EuroMOMO Bulletin, Week 1, 2021 <https://euromomo.eu/bulletins/2020-22>, s. a. Vestergaard et al. 2020.)

Im Herbst 2020 mit stieg die Mortalität erneut an mit Höhepunkt um die Jahreswende 2020/2021, einhergehend mit dem Anstieg der SARS-CoV-2-Infektionen (Abbildung 6–6).

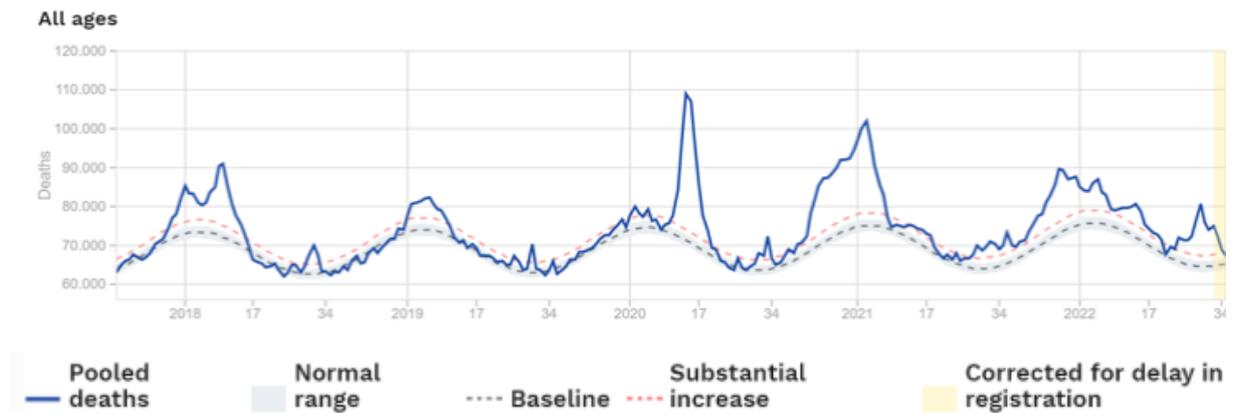


Abbildung 6–6: Todesfälle in 24 Europäischen Ländern, alle Altersgruppen, ab Mitte 2016 bis Woche 35/2022 (bis 4.9.2022). Quelle: EuroMOMO Bulletin, Woche 35, 2022 <https://euromomo.eu>

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 6–7 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).

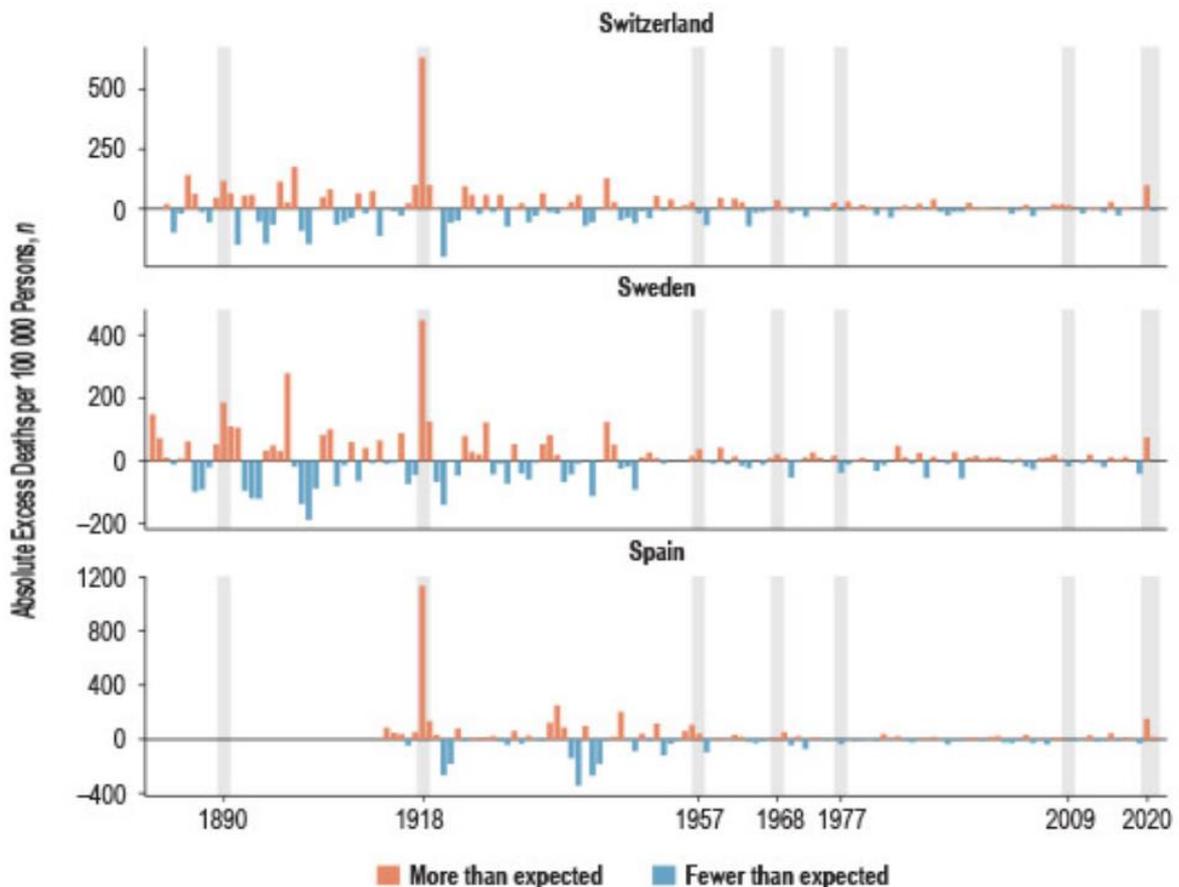


Abbildung 6–7: Jährliche Übersterblichkeit in der Schweiz, in Schweden und in Spanien pro 100.000 Einwohner seit Ende des 19. Jahrhunderts. Die Null-Linie entspricht den erwarteten Todesfällen. Die grauen Schatten markieren Pandemiejahre. Die y-Achsen unterscheiden sich für die 3 Länder.

Quelle: Staub et al. 1.2.2022

Übersterblichkeit in den USA

Das US-amerikanische National Center for Health Statistics **der CDC** schätzt die Zahl der COVID-19-bedingten Exzess-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 6–8. 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).

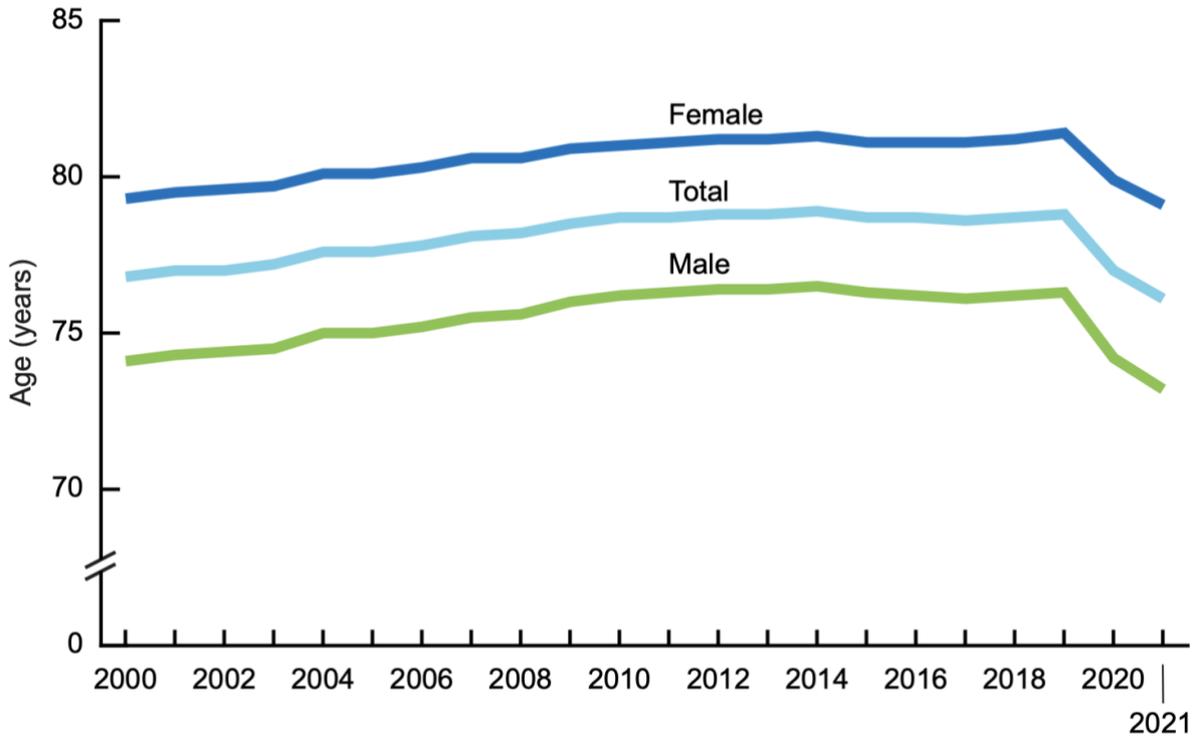


Abbildung 6–8: Lebenserwartung bei Geburt in den USA für die Jahre 2000 bis 2021.

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 6–9).

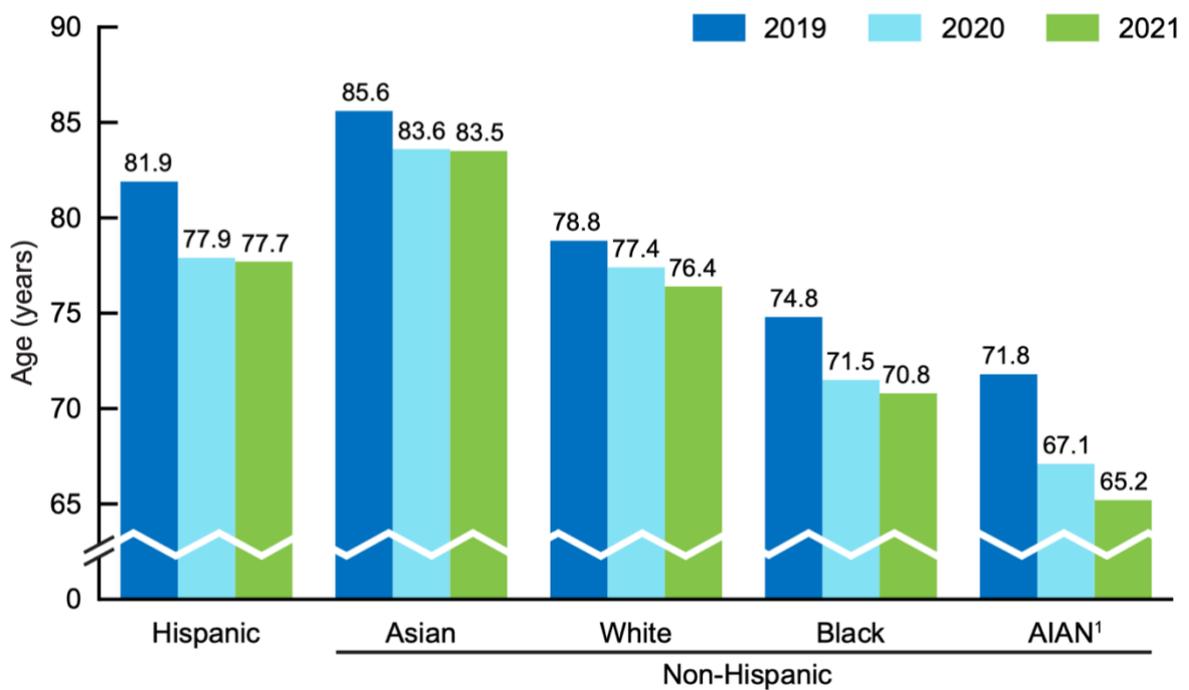


Abbildung 6–9: Lebenserwartung ab Geburt der hispanischen und der nicht-hispanischen Bevölkerungsgruppen (hispanisch; nicht-hispanisch asiatisch, weiß, schwarz, amerikanischer Indianer oder Alaska-Ureinwohner (non-Hispanic American Indian or Alaska Native, AIAN).

Quelle: Arias et al. 2022

Übersterblichkeit in Hoheinkommensländern

Einer Auswertung der Mortalitätsstatistiken von 29 Hoheinkommensländern 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 6–10 zeigt die Übersterblichkeit in absoluten Zahlen und als Rate pro 100.00 Einwohner.

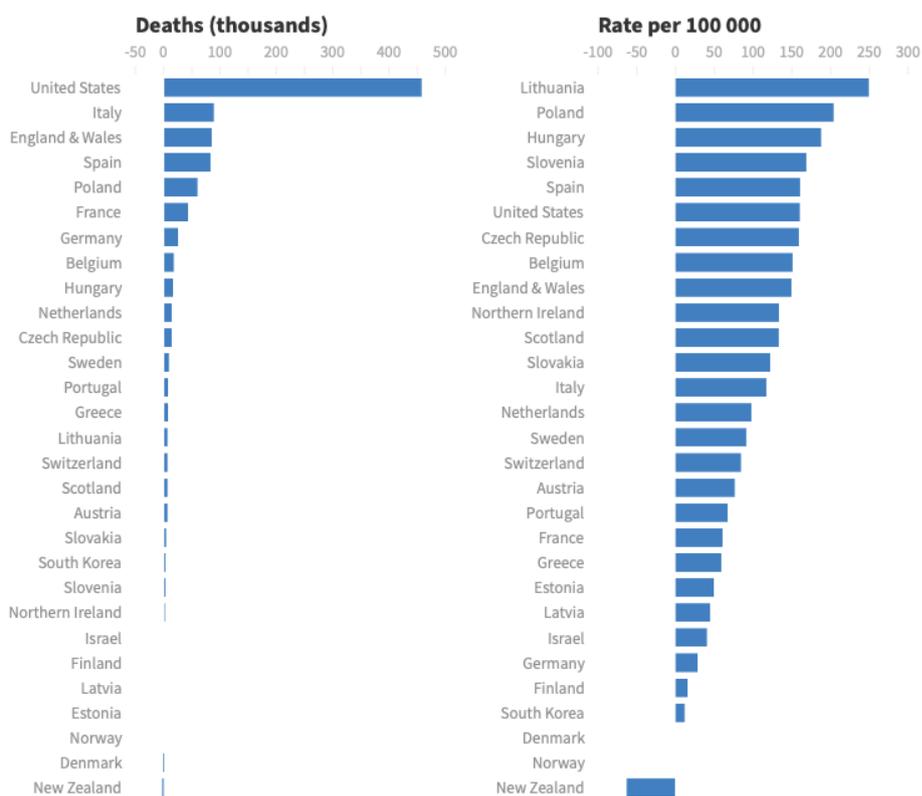


Abbildung 6–10: Übersterblichkeit in absoluten Zahlen (rechts) und als alterstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner. Quelle: Islam et al. 19.5.2021

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 6–11 zeigt Veränderungen der Lebenserwartung für ausgewählte Länder.

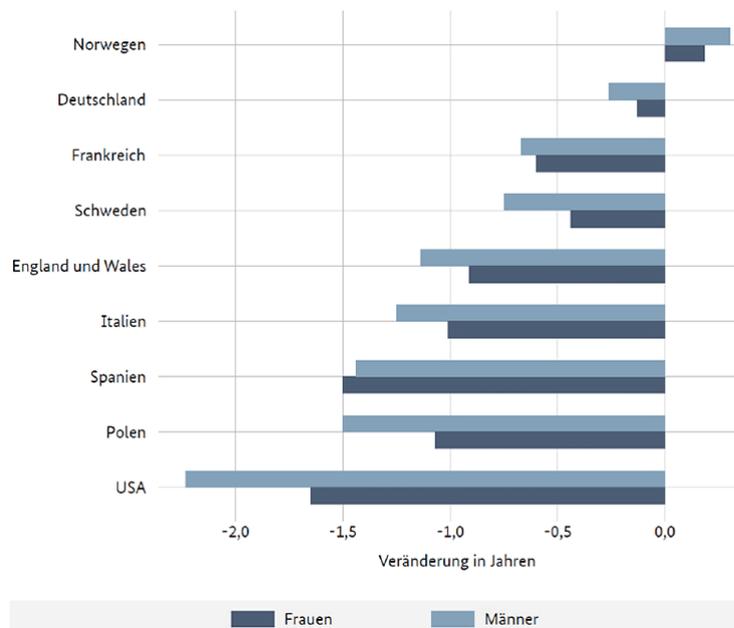


Abbildung 6–11: Veränderung der Lebenserwartung 2020 im Vergleich zu 2019.

Quelle: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Pressemitteilung 12.10.2021

<https://tinyurl.com/jd9fw28a>

Eine Untersuchung der COVID-19-Todesfälle in 81 Ländern ergibt bis zum 6.1.2021 20,5 Mio. verlorene Lebensjahre. Diese Zahl berechnet sich aus der Differenz des Lebensalters der Verstorbenen und der durchschnittlichen Lebenserwartung der jeweiligen Länder. In den schwer betroffenen Ländern ist die Zahl der verlorenen Lebensjahre 2- bis 9-mal höher als in einer normalen Grippesaison. Das durchschnittliche Sterbealter liegt bei 72,9 Jahren. Der Beitrag der 55- bis 75-Jährigen zu den verlorenen Lebensjahren beträgt 44,9 %, der Verstorbenen unter 50 Jahren 30,2 % (Pifarré i Arolas et al. 18.2.2021).

Auf der Website von The Economist wird die COVID-19-Übersterblichkeit auf mehrere Arten graphisch dargestellt (Tracking covid-19 excess deaths across countries <https://tinyurl.com/2p9ca62j>).

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

1. Welle KW 10 bis 20/2020 (2.3. bis 17.5.2020)

2. Welle, KW 40/2020 bis 8/2021 (28.9.2020 bis 28.2.2021)

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 6–12 die Zahl der Ausbrüche und die Zahl der dabei Infizierten in Deutschland im Verlauf der Pandemie.

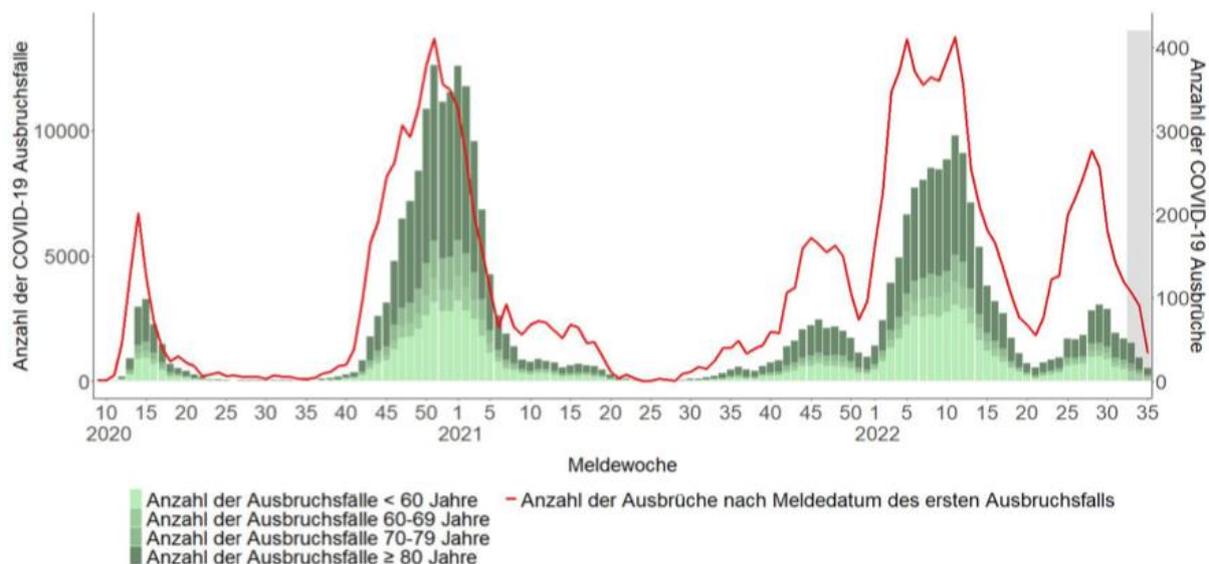


Abbildung 6–12: Gemeldete COVID-19-Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen mit mindestens 2 Fällen nach Meldedatum des ersten Ausbruchsfalls seit MW 10/2020. Die Ausbruchsfälle mit der Angabe <60 Jahre umfassen auch Besucherinnen und Besucher sowie Mitarbeitende der Einrichtungen. **Datenstand 6.9.2022. Quelle: RKI. Wöchentlicher COVID-19-Bericht des RKI vom 8.9.2022, S. 8**

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) zählten dieselbe Arbeitsgruppe 7794 Ausbrüche mit 177.696 Ausbruchsfällen in Alten- und Pflegeheimen (Said et al. 3.5.2022). Der Fall-Verstorbenen-Anteil unter allen Ausbruchsfällen betrug 14,5 %, in der Altersgruppe ab 60 Jahren 19,5 %. Den Verlauf der Ausbruchsfälle zeigt Abbildung 6–13. 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.

(

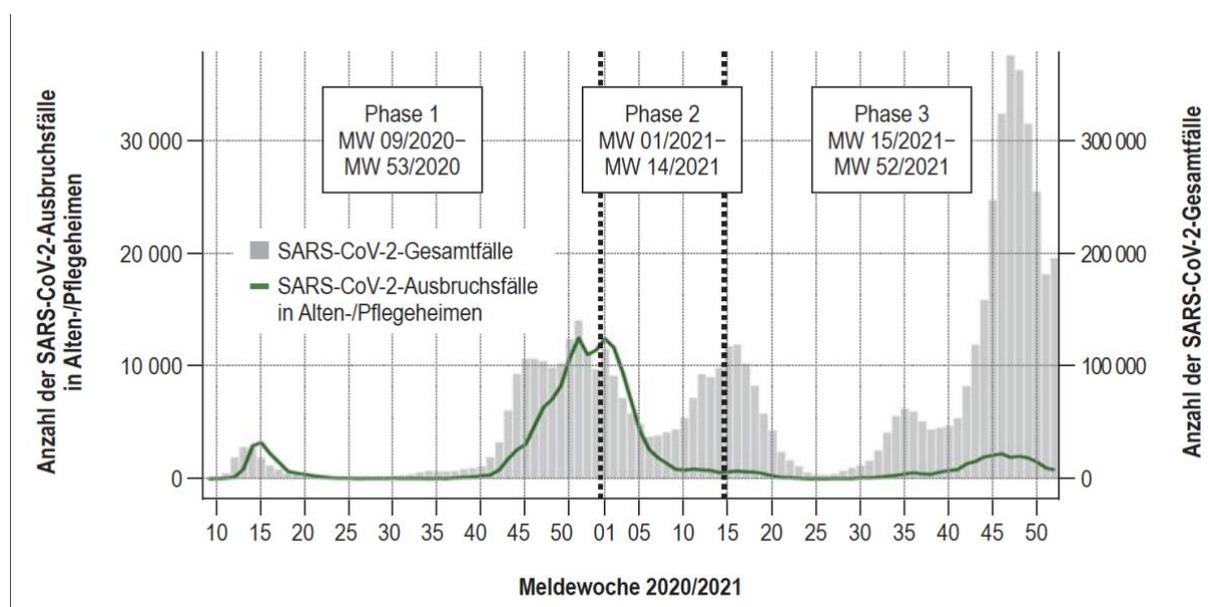


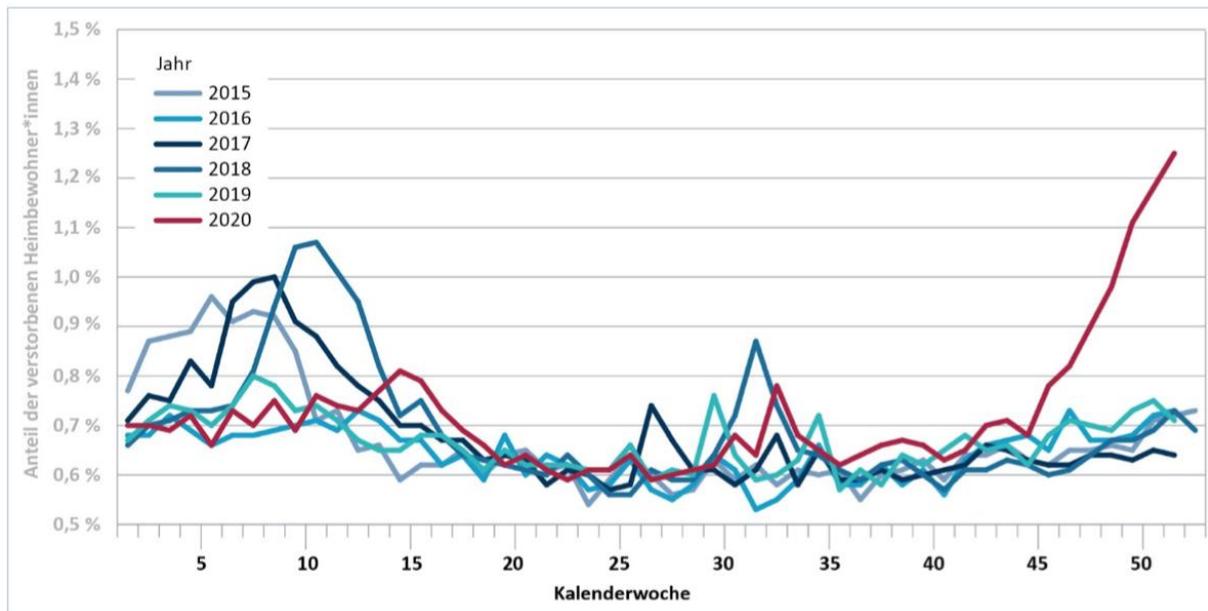
Abbildung 6–13: Ausbruchsfälle in Alten- und Pflegeheimen und der SARS-CoV-2-Fallzahlen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland zwischen MW 09/2020 bis 52/2021. Quelle: Said et al. 3.5.22



Abbildung 6–14: ... 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 6–15 zeigt den Anteil der verstorbenen Heimbewohner*innen im Vergleich der Jahre 2015 bis 2020



Quelle: AOK-Routinedaten 2015–2020

© WIdO 2021

Abbildung 6–15: 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.

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

Eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 bzw. die Erkrankung COVID-19 sei nicht schlimmer als eine Grippe. Die zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie getroffenen Maßnahmen seien daher nicht verhältnismäßig, lautet eine immer wieder vorgebrachte Aussage.

Neue Studien ergeben ein anderes Bild. Im Vergleich aller in Frankreich stationär aufgenommenen COVID-19-Patient:innen (März bis April 2020) mit allen wegen Influenza aufgenommenen Patient*innen (Dezember 2018 bis Februar 2019) war die Sterblichkeit (Fallsterblichkeitsrate) bei COVID-19-Patient*innen fast 3fach erhöht, Komplikationen wie akutes Lungenversagen,

Lungenembolie, septischer Schock und akutes Nierenversagen traten häufiger auf (Piroth et al. 17.12.2020).

Eine methodisch ähnliche amerikanische Studie mit den Daten der mehr als 9 Mio. Personen, die über das US Department of Veterans Affairs gesundheitlich versorgt werden, ergab vergleichbare Ergebnisse (Xie et al. 15.12.2020). Verglichen wurden 3641 COVID-19-Patient:innen, die zwischen dem 1.2. und 17.6.2020 ins Krankenhaus aufgenommen wurden mit 12.676 Influenza-Patient:innen zwischen 2017 und 2019. Bei Patient:innen mit der Diagnose COVID-19 war das Sterberisiko um den Faktor 4,97 erhöht, die Wahrscheinlichkeit für mechanische Beatmung 4,01fach und die Wahrscheinlichkeit für die Verlegung auf die ICU 2,41fach (alle Werte für Alter und weitere Einflussfaktoren adjustiert).

Im Vereinigten Königreich starben vom 13.3.2020 bis zum 1.4.2022 laut Todesbescheinigung mehr als 148.606 Menschen als Folge von COVID-19. Infolge Influenza und Pneumonie starben im selben Zeitraum 35.007 Menschen. Bei diesem direkten Vergleich ist jedoch zu bedenken, dass Influenza unterdiagnostiziert ist und häufig den Tod an anderen Ursachen, wie z. B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, beschleunigt (ONS 23.5.2022).

Im Zusammenhang mit der für zahlreiche Länder belegten Übersterblichkeit parallel zur ersten und jetzt auch zweiten SARS-CoV-2-Infektionswelle dürfte für die These, COVID-19 sei nicht gefährlicher als eine Grippe bzw. die saisonale Influenza, kein Raum mehr bleiben.

Bedacht werden sollte auch, dass im Zusammenhang mit den NPI die Zahl der akuten Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern in Deutschland drastisch zurückgegangen ist.

6.3.8 Weiterer Verlauf der Pandemie

Für den Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie beschreiben Kofman Mitte 2021 et al. (8.7.2021) 4 Szenarien:

- Eradikation (Ausrottung): dauerhafte Senkung der SARS-CoV-2-Inzidenz auf Null durch ausreichende und langanhaltende Herdenimmunität auch gegen neu auftretende Virusvarianten vermittelt durch Impfung und natürliche Immunität durch Infektion. Auch die Ansteckung von Menschen durch virustragende Tiere müsste verhindert werden.
- Elimination: Zurückdrängen der Infektion auf ein niedriges Niveau, auf dem Infektketten, Ausbrüche und endemisches Vorkommen (s. S. 219) ausgeschlossen sind.
- Kohabitation / endemischer Zustand: ein „Zusammenleben“ mit dem Virus, bei dem durch Impfmunität und natürliche Immunität schwere COVID-19-Erkrankungen verhindert, Infektketten unterbrochen und neu auftretende Varianten beherrscht werden. (Kofman et al. 8.7.2021)

Eine Ausrottung des SARS-CoV-2 wie bei den Pocken dürfte unrealistisch sein, weil weder Infektion noch Impfung zu vollständiger (steriler) Immunität führen und es tierische Reservoirs gibt. Darüber hinaus erschweren die ständigen Mutationen mit zuletzt erhöhter Übertragbarkeit und vermehrter Immunflucht (immune escape, s. S. 14) die Eindämmung durch Impfung und Infektion.

Aufgrund einer mehr oder weniger ausgeprägten Immunität der Bevölkerung durch Infektion und Impfung erscheint daher eine dauerhafte Präsenz des Virus als neue Normalität (endemischer Zustand, Kohabitation) realistisch und auch beherrschbar. Bei guter Durchimpfung der Älteren und anderer Risikopopulationen könnte sich COVID-19 zu einer Krankheit mit überwiegend milden Verläufen entwickeln.

Das wissenschaftliche Beratergremium SAGE (Scientific Advisory Group for Emergencies <https://tinyurl.com/y7evd9xr>) der englischen Regierung hat im Februar 2022 4 mittelfristige, auf Modellierungen (s. S. 87) beruhende Szenarien entwickelt. Darin fließen Annahmen über die Verbesserung bzw. Verschlechterung von Übertragbarkeit, Immune escape (s. S. 14) und klinischem Schweregrad der Erkrankung ein. Im günstigsten Szenario (Best-case Szenario) kommt es im Herbst/Winter 2022/23 bzw. in den nächsten 12 bis 18 Monaten zu einem relativ geringen erneuten Anstieg der Inzidenz mit geringem Ausmaß an schweren Erkrankungen. Im ungünstigsten Szenario (Worst-case Szenario) mit erhöhter Übertragbarkeit, vermehrtem Immune escape und höherer Krankheitsschwere kommt es zu einer sehr großen Infektionswelle mit vermehrt schweren Erkrankungen in der ganzen Bevölkerung, wobei weiterhin die nicht-immune Bevölkerung am stärksten betroffen ist (SAGE 11.2.2022).

6.4 Strategien

Als Strategie wird ein Plan notwendiger Handlungen im Hinblick auf komplexe Situationen zur Erreichung eines Ziels oder mehrerer Ziele verstanden (Hillmann 2007, S. 864 f.). Eine Pandemie ist eine solche komplexe und auch dynamische Situation, der mit einer Strategie zu begegnen ist.

Das relativ einfach zu formulierende Ziel lautet, die Pandemie mit nicht-pharmakologischen Interventionen zu unterdrücken oder ihre Ausbreitung zu verlangsamen, bis mit Hilfe einer Impfung Herdenimmunität erreicht werden kann.

Die Maßnahmen einer Strategie lösen erwünschte – Schutz von Leben und Gesundheit – und unerwünschte – „Kollateralschäden“ – Effekte aus. Daher ist eine Güterabwägung von Nutzen und Schäden der Maßnahmen erforderlich (s. S. 96).

Zwei grundlegende Strategien sind zu unterscheiden (Imperial Imperial College COVID-19 Response Team 2020):

- **Abschwächung** (engl. „mitigation“) der Ausbreitung mit Fokus auf Verlangsamung der Ausbreitung, um das Gesundheitsversorgungssystem vor Überforderung zu schützen („flattening the curve“) (Abbildung 6–16)
- **Unterdrückung** (engl. „suppression“) mit dem Ziel, die Ausbreitung zu stoppen und die Situation dauerhaft zu beherrschen.

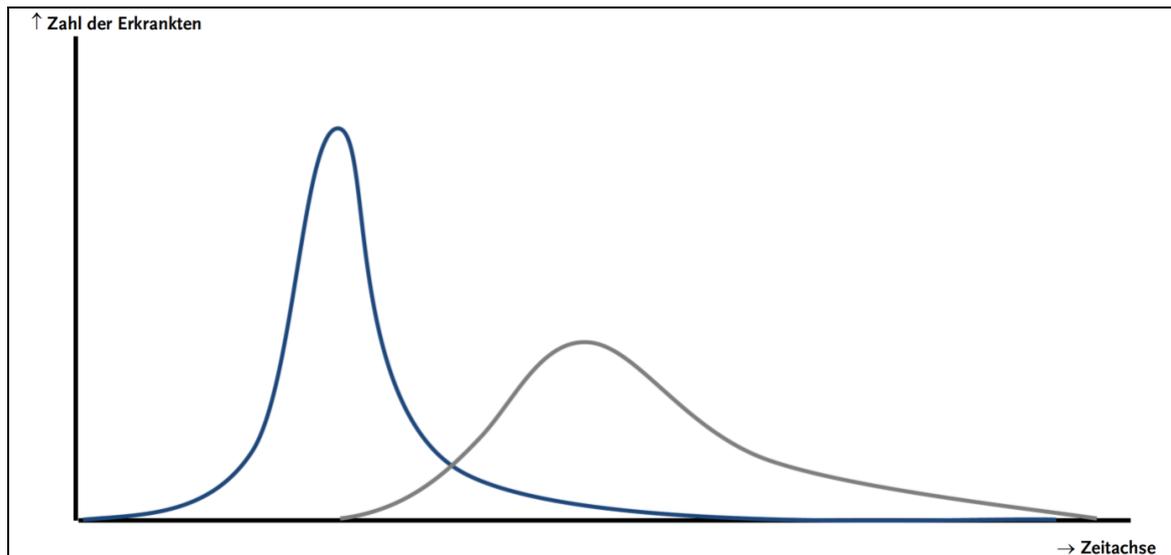


Abbildung 6–16: Strategie der Eindämmung/Verlangsamung – Zeit gewinnen und den Verlauf der Epidemiewelle verlangsamen. (RKI 2020b S. 3)

Abschwächung und Unterdrückung dienen der **Kontrolle der Ausbreitung** einer Epidemie in einer Bevölkerung. Dafür soll die Inzidenz auf ein niedriges Niveau gesenkt werden, auf dem lokale Ausbrüche entdeckt und kontrolliert werden können und generelle Einschränkungen nicht mehr notwendig sind. Dies soll sowohl die Gesundheit der Bevölkerung als auch die Wirtschaft eines Landes schützen. Ziel der Lockdown-Maßnahmen sind neben Verlangsamung der Ausbreitung auch die Minderung der Mortalität und der Schutz medizinischer Versorgungsstrukturen vor Überlastung. Besondere Anstrengungen zum Schutz der am stärksten gefährdeten Personen gelten als unerlässlich, müssen aber Hand in Hand mit mehrgleisigen Strategien auf der Bevölkerungsebene gehen. Zur Minderung der sozialen und ökonomischen Schäden der Lockdown-Maßnahmen beschließt die Politik kompensatorische Förderprogramme.

Zum Begriff Lockdown

Im Zusammenhang mit nicht-pharmakologischen Interventionen, insbesondere mit bewegungseinschränkenden Maßnahmen, hat sich der Begriff Lockdown eingebürgert. Laut Oxford Dictionary bezeichnet Lockdown das Einschließen von Gefängnisinsassen in ihre Zellen zur Rückgewinnung der Kontrolle bei Aufständen. Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie ist Lockdown nicht einheitlich definiert. Gebräuchlich sind Adjektive wie „weich“ und „hart“ oder „Voll-Lockdown“ und „Teil-Lockdown“. Letztlich ist stets ein bestimmtes Bündel einschränkender Maßnahmen im Rahmen einer Strategie gemeint.

Die **Strategie der Herdenimmunität** unterteilt die Bevölkerung in Gefährdete (Risiko für schwere Verläufe und Sterberisiko erhöht) und nicht Gefährdete (Sterberisiko „minimal“ erhöht). Die Gefährdeten sollen in ihrer häuslichen Umgebung bzw. in Alten- und Pflegeheimen gezielt geschützt werden („focused protection“). Unter den Nicht-Gefährdeten soll sich dagegen das SARS-CoV-2

unkontrolliert ausbreiten können, dadurch sinke das Infektionsrisiko für alle, bis schließlich, auch unterstützt durch Impfung, die Schwelle zur Herdenimmunität überschritten werde. Die nicht Gefährdeten können so ein normales Leben führen. Lockdown-Maßnahmen verursachen in diesem Denkmodell mehr Schäden als Nutzen.

Die Zahl der Gefährdeten schätzt eine Studie aufgrund der im Rahmen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ erhobenen Daten (Studienwebsite <https://tinyurl.com/rucdcf47>) auf 36,5 Mio., darunter eine Hochrisikogruppe mit 21,6 Mio. Personen (Rommel et al. 24.2.2021). Der Großteil der Gefährdeten nimmt am gesellschaftlichen Leben teil. So lebten im Jahr 2020 96 % der 5,9 Mio. über 65-Jährigen in Deutschland im eigenen Zuhause und nur 4 % in Heimen; selbst bei den über 90-Jährigen lebt ein gerade gutes Drittel (35,4 %) in einer stationären Einrichtung (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 29.9.2021 <https://tinyurl.com/ycv9ue93>). Ein „gezielter Schutz“ der (Hoch-)Risikogruppe, die mindestens ein Viertel der Gesellschaft ausmacht, erscheint unrealistisch.

Die Strategie der Herdenimmunität ohne jeglichen Lockdown empfahl ein US-amerikanischer Think tank (American Institute for Economic Research, AIER) im Oktober 2020 in der sog. Great Barrington Declaration (<https://gbdeclaration.org>). Beim AIER handelt es sich um eine marktliberale Denkfabrik, die aus einem Fonds finanziert wird, an dem eine Vielzahl von Unternehmen der amerikanischen Öl- und Tabakindustrie beteiligt sind (s.a. Joseph, Kuhn, Blogbeitrag 15.10.2020 <https://tinyurl.com/274fejj3>). In Deutschland wird die Deklaration vor allem von prominenten Mitgliedern der Querdenkerbewegung unterstützt.

6.5 Pandemiepläne für Deutschland

Den ersten Pandemieplan für Deutschland erarbeitete eine Expertengruppe am RKI (Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut 2005). Die jetzt gültige Fassung aus dem Jahr 2017 (RKI 2017) wurde im Oktober 2019 durch ein Rahmenkonzept ergänzt („Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen“, RKI 2019) und am 4.3.2020 und 19.3.2020 als Reaktion auf die SARS-CoV2-Epidemie ergänzt (RKI 2020a, b).

Der Nationale Pandemieplan von 2017 soll zur Erreichung folgender übergeordneter Ziele dienen:

- Reduktion der Morbidität und Mortalität in der Gesamtbevölkerung
- Sicherstellung der Versorgung erkrankter Personen
- Aufrechterhaltung essentieller öffentlicher Dienstleistungen
- zuverlässige und zeitnahe Information für politische Entscheidungsträger, Fachpersonal, die Öffentlichkeit und die Medien. (RKI 2017, S. 7)

Die Maßnahmen zielen in Abhängigkeit des Pandemieverlaufs auf

1. frühe Erkennung und Eindämmung/Beeinflussung der Ausbreitungsdynamik („detection & containment“)
2. Schutz vulnerabler Gruppen („protection“)
3. Folgenminderung („mitigation“), z. B. Überlastung des Versorgungssystems verhindern

4. Erholung („recovery“) mit lageabhängiger und situationsangepasster Deeskalation der Maßnahmen. (RKI 2017, S. 23 f.)

Angemerkt sei, dass in einigen Ländern Asiens und Ozeaniens, die aufgrund von etablierten Meldesystemen und funktionierenden Public-Health-Strukturen dazu in der Lage sind, frühzeitig und konsequent eine konsequente Test-Tracing-Isolation-Strategie (s. S.) 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. Eine Reihe von Gründen hat dazu beigetragen (s. S. 268).

Zu den wesentlichen konkreten Maßnahmen zählen nicht-pharmakologische Interventionen wie

- kontaktreduzierende Maßnahmen
- Verhaltensmaßnahmen („Verhalten beim Husten, Niesen und Schnäuzen – Hustenetikette, Einmaltaschentücher –, Händehygiene“)
- Schutzkleidung
- Desinfektionsmaßnahmen

sowie, falls verfügbar, als medizinische Interventionen Impfung und antivirale Arzneimittel (RKI 2017, S. 24). Von Flächendesinfektion wird im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 mittlerweile wegen des sehr geringen Übertragungsrisikos und möglicher Resistenzentwicklungen abgeraten (Kampf und Jatzwauk 4.2.2021).

Dem Öffentlichen Gesundheitsdienst kommt eine Schlüsselrolle zu, u. a. durch

- Aufklärung der Bevölkerung
- Unterbrechung von Infektionsketten durch Anordnung von Maßnahmen/Absonderungsmaßnahmen
- Aussprechen von Tätigkeitsverboten oder Tätigkeitsbeschränkungen
- Beratung und Überwachung der Durchführung infektionshygienischer Maßnahmen in medizinischen Einrichtungen, Gemeinschaftseinrichtungen und Massenunterkünften. (RKI 2017, S. 24 f.)

Interessanterweise hatte eine Arbeitsgruppe von Bundesbehörden unter fachlicher Federführung des RKI bereits 2012 ein Pandemie-Szenario mit einer von Asien ausgehenden weltweiten Verbreitung eines hypothetischen neuen, mit realistischen Eigenschaften versehenen Virus durchgespielt, das als „Modi-Sars“ bezeichnet wurde und als deutlich gefährlicher im Vergleich zum realen SARS-CoV-2 des Jahres 2019 bezeichnet wurde (Deutscher Bundestag 2013 S. 5 f. und S. 85 ff.).

Offensichtlich mangelte es an der Umsetzung, was sich u. a. in Folgendem zeigte:

- fehlende digitale Infrastruktur für Meldung von Fällen und Laborergebnissen
- unzureichende Datenlage zur Risikoanalyse und Risikobewertung
- eklatanter Mangel an Schutzmaterialien in Krankenhäusern, Arztpraxen und Altenheimen
- fehlende Schutzkonzepte für Einrichtungen wie Heime, Kitas und Schulen
- Fehlen einer Teststrategie
- unzureichende personelle Kapazitäten für Kontaktnachverfolgen.

Hervorzuheben ist auch die seit Jahrzehnten andauernde fahrlässige Vernachlässigung der personellen und materiellen Ausstattung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, der für die Bewältigung einer Pandemie eine Schlüsselrolle spielt. So wird beispielsweise an dem „Deutschen elektronischen Meldesystem für den Infektionsschutz“ (DEMIS) seit 2012 gearbeitet, aber noch 2021 scheint das Ziel einer durchgehend elektronischen Kommunikation von Gesundheitsämtern, Landesbehörden, RKI, Ärzten, Laboren und Gemeinschaftseinrichtungen in weiter Ferne (Website RKI zu DEMIS <https://tinyurl.com/y2drf4z9>). Bezüglich der Vorbereitung auf eine absehbare und als Szenario bereits 2012 durchgespielte Pandemie-Krisensituation hat die Politik genauso wie die Public-Health-Community in Deutschland versagt.

Vertiefung

- Kuhn J, Wildner M. Corona-Krise und öffentlicher Gesundheitsdienst. GGW. 2020;20(4):15-22. <https://tinyurl.com/kmcc2s22>

Bemerkenswert



Bemerkenswert

Eine Pandemie – wie die aktuelle durch das SARS-CoV-2 verursachte – war vorhersehbar. Angesichts der Epidemien und Pandemien der letzten zwei Jahrzehnte hätten Professionelle im Gesundheitswesen erkennen können, dass mit erneuten und schwereren Pandemien jederzeit zu rechnen ist. Trotzdem haben sich Experten aus der Public-Health-Praxis und der Public-Health-Forschung nur wenig mit dem Thema befasst.

Angemessen wäre eine Befassung mit Szenarien eines Infektionsgeschehens gewesen, wie es 2020 eintrat. Aus dieser Befassung hätten Vorschläge und Forderungen für eine effektive Vorbereitung folgen können.

Die deutsche Public-Health-Community (zu der sich der Autor selbst zählt), repräsentiert z. B. im Zukunftsforum Public Health, hat hier nicht weniger versagt als die Politik.

Ein Blick in gängige Lehrbücher von Public Health, Gesundheitswissenschaften und Sozialmedizin 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.

6.6 Gesetzliche Grundlagen

Für Maßnahmen gegen „gemeingefährliche oder übertragbare Krankheiten bei Menschen und Tieren“ gilt laut Grundgesetz Artikel 74 Ziffer 19 die konkurrierende Gesetzgebung. Der Bund hat die Gesetzgebungskompetenz für das Infektionsschutzrecht, wie die Wissenschaftlichen Dienste des Bundestages in einer Expertise bestätigt haben (Deutscher Bundestag 29.3.2021 <https://tinyurl.com/576n89bn>). Die COVID-1-Schutzmaßnahmen, die Voraussetzungen für ihre Anordnung und die Befugnisse des Bundesministeriums für Gesundheit sind in einer Reihe von Änderungen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) geregelt worden, darunter vier sog. Bevölkerungsschutzgesetzen.

Herbst und Winter 2022/2023

Am 8.9.2022 hat der Bundestag im „Gesetz zur Stärkung des Schutzes der Bevölkerung und insbesondere vulnerabler Personengruppen vor COVID-19“ (Bundesrat <https://tinyurl.com/mrxd78hb>) Änderungen im IfSG im Hinblick auf Herbst und Winter beschlossen, die am 16.9.2022 im Bundesrat zur Abstimmung gelangen (Bundesrat kompakt 9.9.2022 <https://tinyurl.com/56zhz5k5>). Das Gesetz soll flexible Antworten auf die jeweils aktuelle pandemische Lage ermöglichen und speziell vulnerable Gruppen schützen.

Die Gültigkeit wird vom 1.10.2022 bis 7.4.2023 beschränkt sein.

Hygienekonzepte

Eine FFP2-Maskenpflicht soll bundesweit für Krankenhäuser und Pflegeeinrichtungen gelten, verbunden mit einem negativen Schnelltest, der auch zu Hause ohne Aufsicht durchgeführt werden darf. Auch im Fernverkehr mit Bahn und Bus ist das Tragen einer FFP2-Maske verpflichtend. Die bisher geltende Maskenpflicht in Flugzeugen wird mit der Begründung der guten Durchlüftung von Flugzeugen und der kleinen Personenzahl vorerst abgeschafft, kann aber bei verschlechterter Pandemielage kurzfristig wieder eingeführt werden. Die Länder können darüberhinausgehende Schutzmaßnahmen z. B. in öffentlichen Innenräumen oder in Schulen anordnen. Bei Maskenpflicht in Innenräumen sind Ausnahmen für Personen mit negativem Test und für frisch Geimpfte oder Genesene vorzusehen, was über die Einträge in den elektronischen Impfpass kontrolliert werden soll. Bei verschärfter Pandemielage können die Landtage u.a. Abstandsgebote oder Teilnehmerobergrenzen bei Veranstaltungen in Innenräumen beschließen. Lockdowns, Ausgangssperren sowie pauschale Schulschließungen soll 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. 144), aber von der EMA nicht zugelassenen Impfstoffe angewandt wurden (z. B. Covaxin, Covilo, Convidecia, Coronavac), unter der Bedingung, dass mindestens eine Einzelimpfung mit einem mRNA-Impfstoff erfolgt ist.

Datenerfassung

Die Krankenhäuser sollen künftig Daten zu den nicht intensivmedizinischen Behandlungskapazitäten (Normalstationen und Notaufnahmen) über das elektronische Melde- und Informationssystem DEMIS an das RKI melden (Website RKI <https://tinyurl.com/2p8v2cp9>). Die Kapazitäten der Intensivstationen werden weiterhin über das DIVI-Intensivregister (Website DIVI <https://tinyurl.com/w3jm2pm2>) gemeldet. Das Abwassermonitoring (s. S. 224) 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/2p87n4>)

Erstes und zweites Bevölkerungsschutzgesetz

Die am 27.3. bzw. 19.5.2020 beschlossenen Gesetze erhielten Regelungen u.a. zu Beschränkungen im grenzüberschreitenden Personenverkehr, zur Stärkung der personellen Ressourcen im Gesundheitswesen, zur Entschädigung für Eltern, die wegen der notwendigen Kinderbetreuung Verdienstausfälle erleiden, zur Finanzierung von Tests durch die Krankenkassen, zu einem Pflegebonus für Beschäftigte in der Altenpflege, zur finanziellen Unterstützung der Gesundheitsämter und zur Labormeldepflicht.

- Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 27.3.2020 (Bundesrat KOMPAKT 27.3.2020 <https://tinyurl.com/2p8shr34>)
- Zweites Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 15.5.2020 (Bundesrat KOMPAKT <https://tinyurl.com/2vvvybtp>)

6.7 Einschränkung von Grundrechten

Die Mitte März 2020 eingeführten flächendeckenden **Grundrechtseinschränkungen** sind in ihrem Ausmaß und ihrer Tragweite für die BRD neuartig. Begründet werden sie mit dem Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit, zu dessen Gewährleistung die Bevölkerung vor dem neuartigen Coronavirus mit geeigneten Maßnahmen zu schützen ist. Die dazu getroffenen Ausgangs- und Kontaktbeschränkungen wirkten sich auf folgende Grundrechte aus:

- Freiheit der Person (Art. 2 Abs. 2 Satz 2 GG)
- allgemeine Handlungsfreiheit (Art. 2 Abs. 1 GG)
- Bewegungsfreiheit (Art. 2 Abs. 2 Satz 2 GG)
- Religionsfreiheit und Religionsausübung (Art. 4 Abs. 1 und 2 GG)
- Kunst-, Lehr- und Forschungsfreiheit nach Art. 5 Abs. 3 GG
- Versammlungsfreiheit (Art. 8 Abs. 2 GG)

- Freizügigkeit (Art. 11 Abs. 2 GG)
- Berufsfreiheit (Art. 12 Abs. 1 Satz 2 GG)
- Eigentumsfreiheit (Art. 14 Abs. 1 Satz 2 GG). (Papier 2020)

Die Handhabe zu diesen Einschränkungen bietet das Infektionsschutzgesetz (§ 16, § 28 Abs. 1, § 32). Das 3. Bevölkerungsschutzgesetz vom 8.11.2020 zielt darauf, die Rechte des Bundestags zu stärken, die staatlichen Maßnahmen zu konkretisieren und Anhaltspunkte für die Verhältnismäßigkeit zu setzen.

Für jeden staatlichen Eingriff gilt das Prinzip der **Verhältnismäßigkeit**. Daher muss der Staat abwägend prüfen, inwieweit die Gefahrenabwehr- und Vorsorgemaßnahmen angemessen im Verhältnis zur aktuellen Gefahrenlage sind. Da sowohl der Gefährdungsgrad der Bevölkerung als auch die Effektivität konkreter Maßnahmen nicht sicher zu beurteilen sind, ist den staatlichen Entscheidern ein Einschätzungs- und Beurteilungsspielraum zuzugestehen (Papier 2020). Eine wichtige Rolle spielt hier die wissenschaftliche Politikberatung, deren Aufgabe im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie darin besteht, den Politiker*innen die epidemiologische Lage und mögliche wissenschaftlich begründete Vorgehensweisen darzulegen. Die Regierungen des Bundes und der Länder stützen sich dabei u. a. auf staatliche Institutionen – in erster Linie das Robert Koch-Institut –, wissenschaftliche Institutionen wie die Leopoldina, medizinische Fachgesellschaften bzw. ihren Zusammenschluss (AWMF), Arbeitsgruppen von Wissenschaftler*innen wie die Gruppe um Matthias Schrappe und ausgewählte Wissenschaftler*innen.



Abbildung 6–17: 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. 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.

6.8 Verlauf der Pandemie in Deutschland, der EU und den USA

Die Darstellung des Verlaufs der Pandemie in diesem Abschnitt gründet auf den Fällen, die dem RKI nach dem Infektionsschutzgesetz gemeldet werden, den intensivmedizinischen (DIVI-)Fällen und den COVID-19-Todesfällen.

Den Verlauf der nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten COVID-19-Fälle zeigt Abbildung 6–18.

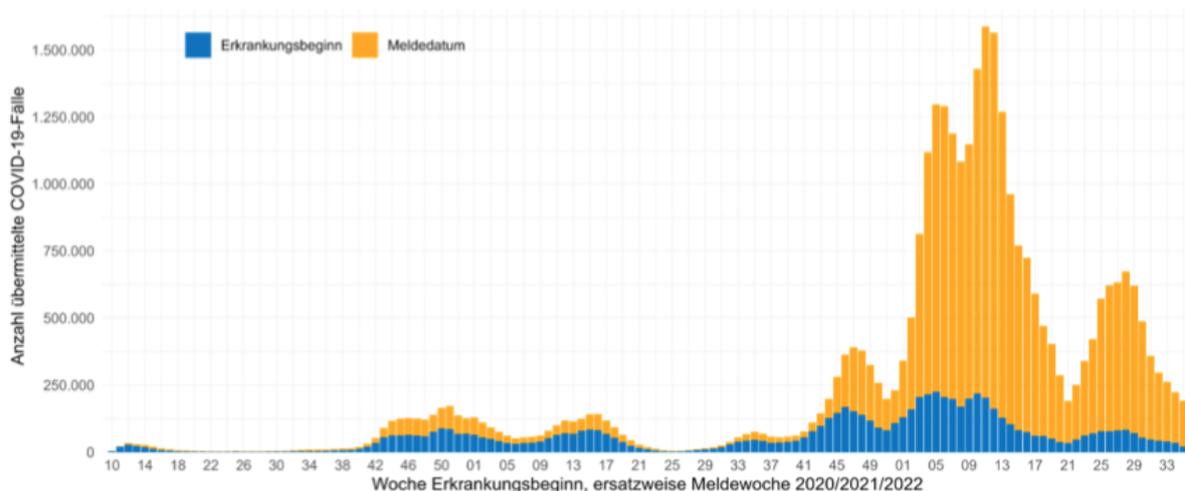


Abbildung 6–18: Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle seit Kalenderwoche 10/2020 (2.3.2020). Datenstand: 7.9.2022, 0:00 Uhr. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 8.9.2022, S. 6.

Die COVID-19-Todesfälle ab September 2020 zeigt Abbildung 6–19. Seit März 2020 (Kalenderwoche 10/2020) sind dem RKI bis zum 27.7.2022 132.834 COVID-19-Todesfälle gemeldet worden. Zumeist treten die Todesfälle 2 bis 3 Wochen nach der Infektion auf. 84 % der Verstorbenen waren 70 Jahre oder älter, der Altersmedian beträgt 83 Jahre.

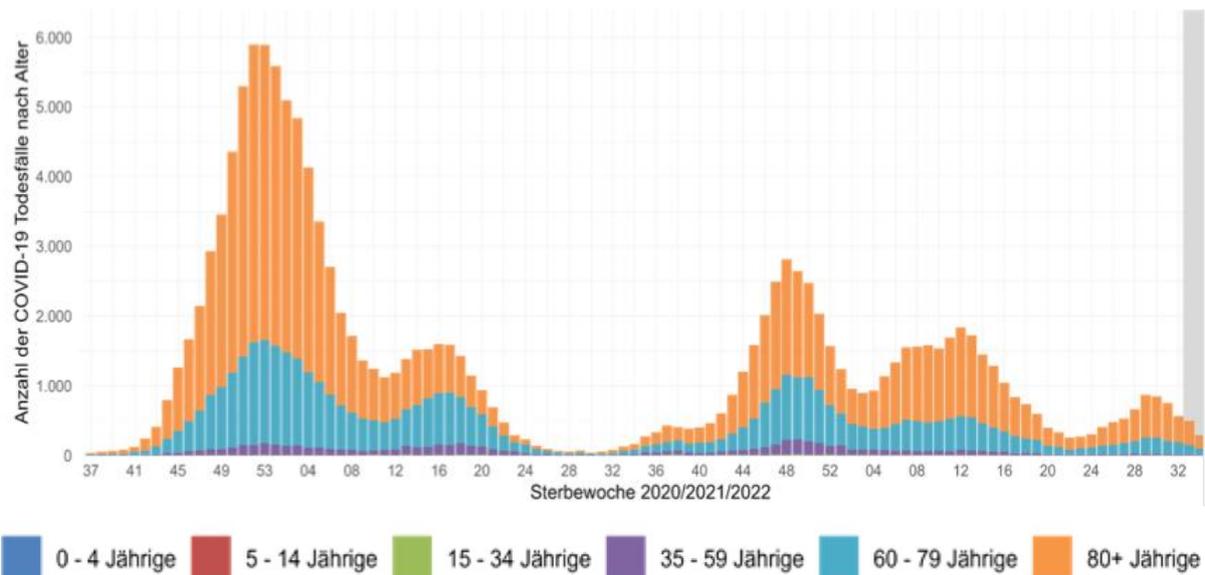


Abbildung 6–19: An das RKI übermittelte COVID-19-Todesfälle nach Sterbewoche. KW 37/2020 – KW 35/2022: 137.318 COVID-19-Todesfälle mit Angabe des Sterbedatums. Datenstand 7.9.2022. Quelle: Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI vom 8.9.2022, S. 20

Das RKI hat auf Grundlage der gemeldeten Fälle und weiterer epidemiologischer Parameter den Zeitraum von Januar 2020 bis 2.3.2022 analysiert und eine Unterteilung in 7 Phasen vorgeschlagen (Schilling et al. 10.3.2022).

- Phase 0 Kalenderwoche (KW) 5 bis 9/2020 (27.1. bis 1.3.2020): Auftreten von insgesamt 167 mild verlaufenden Fällen bei Personen unter 60 Jahren
- Phase 1 **erste COVID-19-Welle** KW 10 bis 20/2020 (2.3. bis 17.5.2020) mit 175.013 Fällen in Deutschland und vermehrten Ausbrüchen in Krankenhäusern, Alten- und Pflegeheimen sowie einem zunehmenden Anteil an älteren und schwer erkrankten Personen.
- Phase 2 Sommerplateau 2020 KW 21 bis 39/2020 (18.5. bis 27.9.2020): „Sommerplateau“ mit 111.790 Fällen, eher milden Verläufen, auch unter den Älteren seltener schweren Verläufe als in Phase 1, vielen reiseassoziierten COVID-19-Fälle im Alter von 15–59 Jahren, einzelnen größere, überregionalen Ausbrüchen in Betrieben
- Phase 3 **zweite COVID-19-Welle**, KW 40/2020 bis 8/2021 (28.9.2020 bis 28.2.2021) mit Höhepunkt zum Jahresende 2020 mit 2.158.013 übermittelten COVID-19-Fällen und insgesamt deutlich mehr schweren Fällen in allen Altersgruppen mit Vordringen der Alphavariante
- Phase 4 **dritte COVID-19-Welle**, Alphavariante, KW 9 bis 23/2021 (1.3. bis 13.6.2021)

- Phase 5 Sommerplateau 2021, KW 24 bis 30/2021 (14.6.bis 1.8.2021)
- Phase 6 **vierte COVID-19-Welle**, Deltavariante, KW 31 bis 51/2021 (2.8. bis 26.12.2021)
- Phase 7 **fünfte COVID-19-Welle**, Omikronvariante, ab KW 52/2021 (ab 27.12.2021)

Abbildung 6–20 stellt dar

- die 7-Tagesinzidenz des RKI (dunkelblau)
- die Anzahl intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Fälle in etwa 1300 Akut-Krankenhäusern in Deutschland (DIVI-Fälle, orange) als Mittelwert über 7 Tage.
(Quelle: DIVI-Intensivregister <https://tinyurl.com/y2tk6nzm>)
- Todesfälle pro 1 Mio. Einwohner als gleitender Mittelwert über jeweils 7 Tage (rot)
(Quelle: Täglicher Lagebericht des RKI <https://tinyurl.com/v3wrm38>)

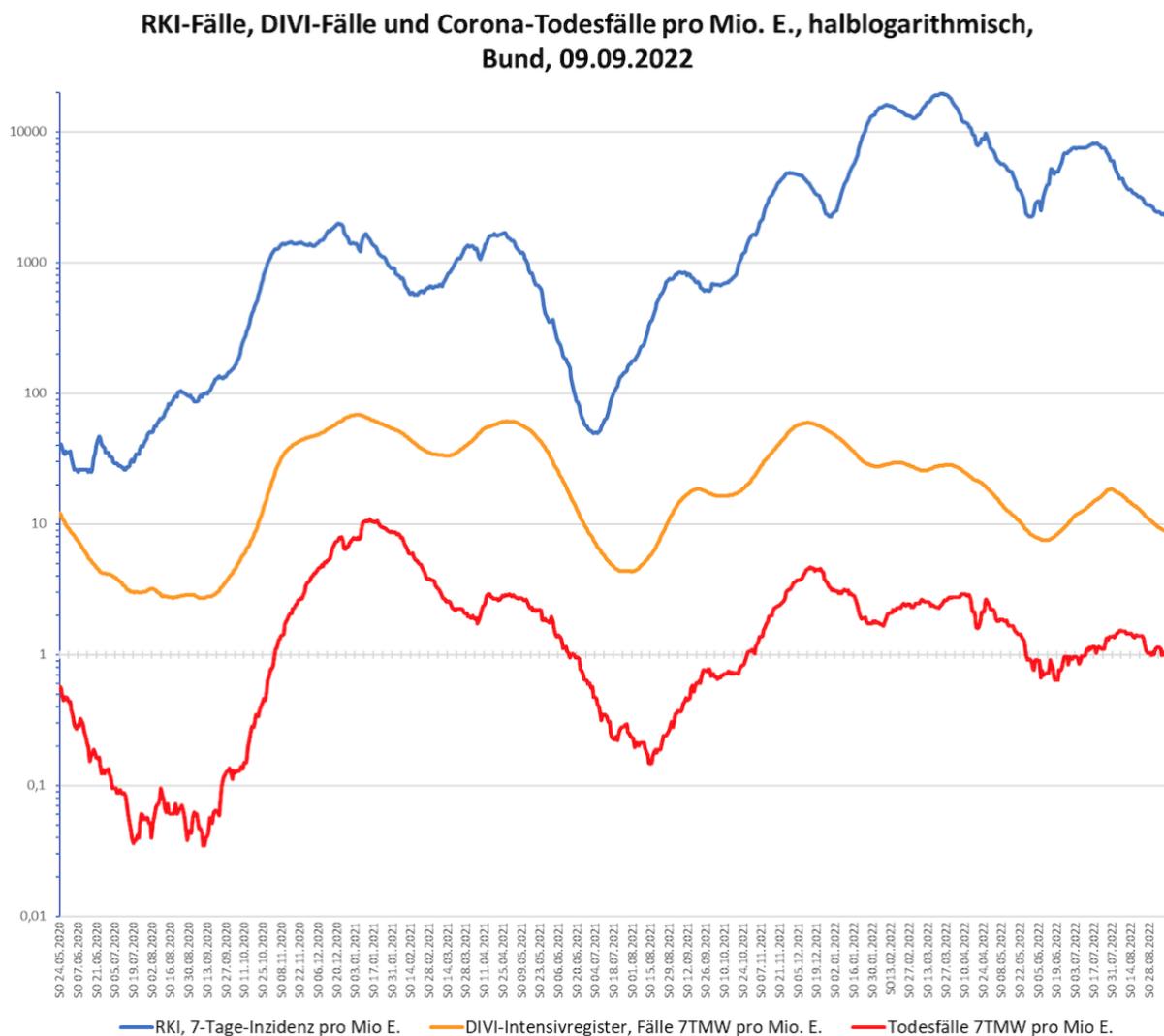


Abbildung 6–20: Covid-19 Deutschland 24.5.2020 bis 9.9.2022

7-Tage-Inzidenz (blau), 7-Tage-Mittelwert der intensivmedizinischen (DIVI-)Fälle (orange) und der Todesfälle (rot) – jeweils pro Mio. Einwohner. Darstellung halblogarithmisch. Seit dem 1.10.2021 berücksichtigt die Darstellung der Inzidenz auch nachgemeldete Fälle. Bei den Angaben der letzten Tage ist noch mit Nachmeldungen zu rechnen.

Darstellung und Copyright: Prof. Dr. med. Bernt-Peter Robra, M.P.H.

6.9 Verlauf der Pandemie weltweit

Die Pandemie wirkt sich in den unterschiedlichen Weltregionen unterschiedlich aus. Abbildung 6–21 zeigt die COVID-19-Inzidenz in den WHO-Regionen seit Beginn der Pandemie. Die Daten sind u.a. wegen Unterschieden in der Fallerrfassung, der Teststrategien, der Berichtspraktiken und zeitlicher Verzögerungen von Meldungen mit Vorsicht zu interpretieren.

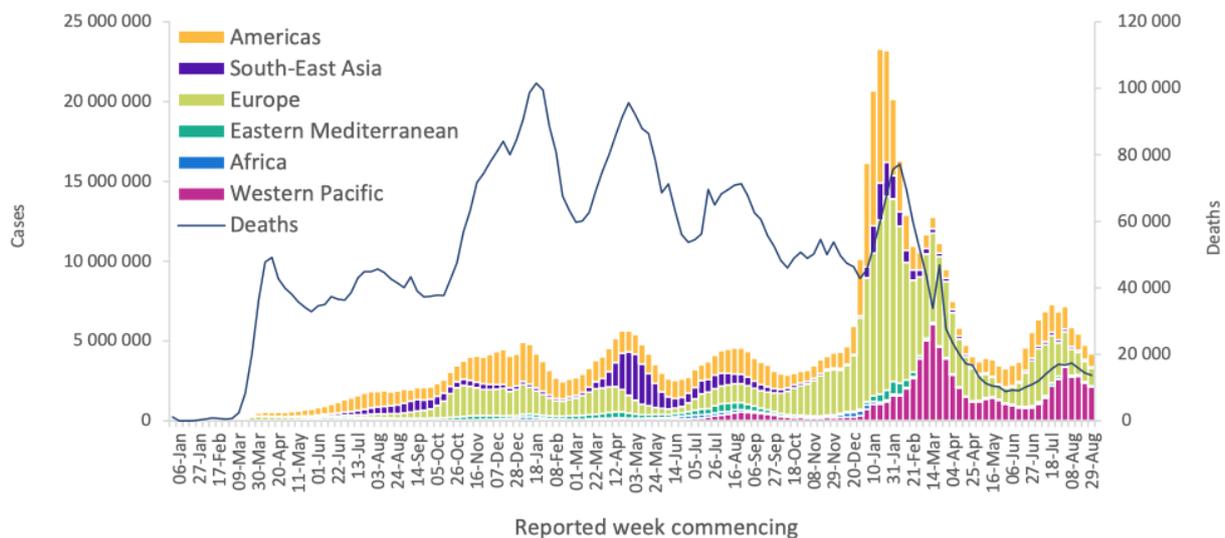


Abbildung 6–21: Der WHO gemeldete COVID-19-Fälle und Tote. Datenstand 4.9.2022

Quelle: WHO COVID-19 Weekly Epidemiological Update 7.9.2022, S. 1 <https://tinyurl.com/4h5utfuj>

Weltweit wurden der WHO bis zum 7.8.2022 582 Mio. SARS-CoV-2-Infektionen gemeldet, mehr als 6,4 Mio. Menschen sind als an COVID-19 verstorben gemeldet (WHO COVID-19 Dashboard 7.8.2022 <https://covid19.who.int>). Wie die im Folgenden dargestellten Studien zeigen, dürfte diese Zahl aus verschiedenen Gründen zu niedrig sein.

Die von der WHO kalkulierte weltweite Übersterblichkeit beträgt für den Zeitraum vom 1.1.2020 bis 31.12.2022 14,91 Mio. Fälle. Die WHO definiert die Übersterblichkeit als die Sterblichkeit, die über dem Wert liegt, der auf der Grundlage der krisenfreien Sterblichkeitsrate in der betreffenden Bevölkerung zu erwarten wäre (WHO 5.5.2022).

Deutlich mehr Menschen, nämlich 18,3 Mio., seien an COVID-19 in den Jahren 2020 und 2021 verstorben, lautet das Ergebnis einer Studie mit auf Grundlage der Daten des World Mortality Dataset (Website <https://tinyurl.com/2p8epx4v>). Berechnet wurde die Gesamtsterblichkeit an COVID-19 für

191 Länder und Regionen. Als mögliche Gründe für die Diskrepanz zu der WHO-Angabe von 5,94 COVID-19-Toten für denselben Zeitraum nennen die Autoren Unterdiagnose aufgrund unzureichender Tests, Probleme bei der Berichterstattung und eine unerwartet hohe Sterblichkeit aufgrund anderer Krankheiten infolge pandemiebedingter Verhaltensänderungen und einem eingeschränkten Zugang zur Gesundheitsversorgung und zu anderen wichtigen Dienstleistungen (Wang et al. 10.3.2022).

Die ungleichen weltweiten COVID-19-Sterberaten zeigt Abbildung 6–22

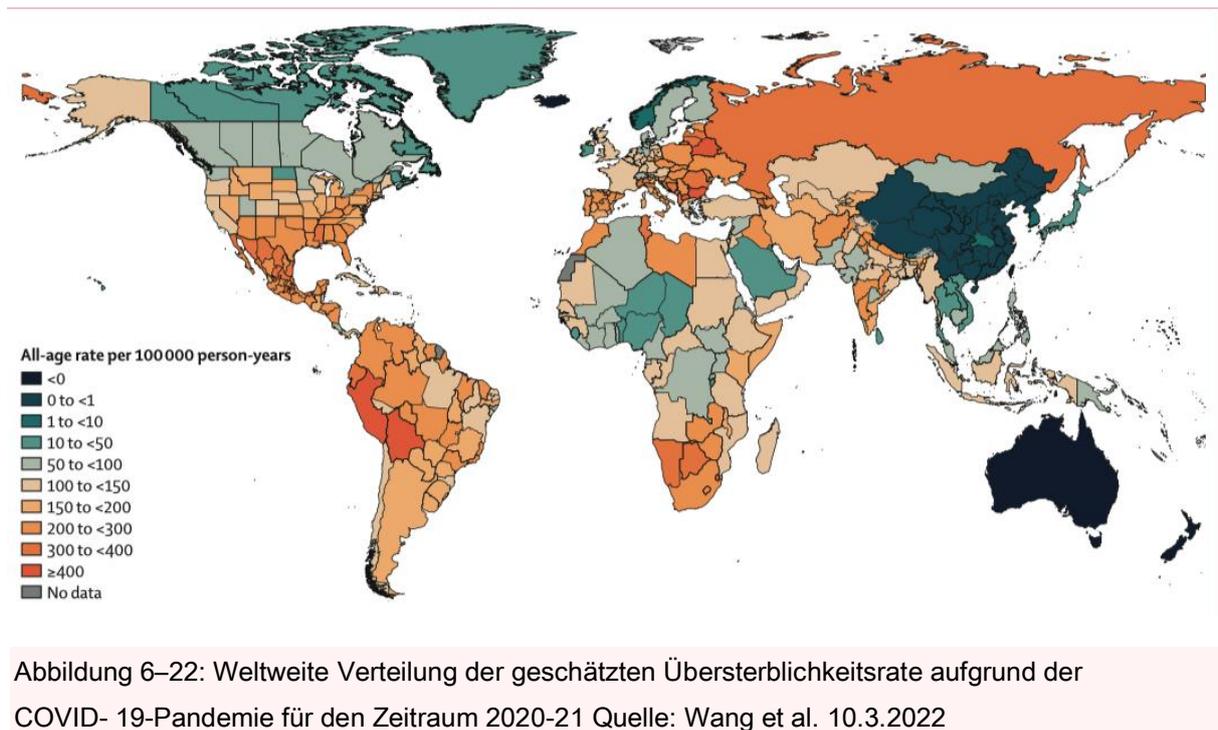


Abbildung 6–22: Weltweite Verteilung der geschätzten Übersterblichkeitsrate aufgrund der COVID- 19-Pandemie für den Zeitraum 2020-21 Quelle: Wang et al. 10.3.2022

Hinweise für eine erhebliche Unterschätzung der Zahlen für Afrika gibt eine Studie aus dem University Teaching Hospital in Lusaka, Sambia (Klinikwebsite <http://www.uth.gov.zm>). Ein niedriger Anteil der im Zusammenhang mit COVID-19 Verstorbenen erhielt die Diagnose zu Lebzeiten. Dies ist darin begründet, dass etwa 80 % außerhalb des Krankenhauses versterben, wo mit wenigen Ausnahmen COVID-19-Tests nicht verfügbar sind. Im Krankenhaus wurde knapp die Hälfte getestet, häufig aber mit dem im Vergleich zum PCR-Test weniger sensitiven Antigen-Schnelltest. Diese Ergebnisse beruhen auf der Auswertung der Daten einer Kohorte von 1118 zwischen Januar und Juni 2021 Verstorbenen im Alter von 1 bis 102, die nach ihrem Tod mit einem SARS-CoV-2-PCR-Test untersucht wurden. 573 waren im Krankenhaus und 543 außerhalb des Krankenhauses verstorben. Die Kohorte stellte ein knappes Fünftel aller in diesem Zeitraum in Lusaka Verstorbenen dar. Im Krankenhaus waren vor ihrem Tod knapp die Hälfte auf COVID-19 getestet worden, außerhalb des Krankenhauses nur 1,8 %. COVID-19 wurde in 24,8 % der im Krankenhaus Verstorbenen festgestellt und in 34 % der außerhalb des Krankenhauses Verstorbenen (Gill et al. Preprint 8.3.2022).

6.10 Auswirkungen der Pandemie auf die gesundheitliche Versorgung

Im Jahr 2020 stiegen die Ausgaben für Gesundheit im Vergleich zum Vorjahr um 26,8 Mrd. Euro (6,5 %) auf 440,6 Mrd. Euro, entsprechend 5298 Euro pro Einwohner:in (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 7.4.2022 <https://tinyurl.com/2fdkvxzw>). Der Anteil der Gesundheitsausgaben am Bruttoinlandsprodukt (BIP) stieg um 1,2 % auf 13,1 %, gleichzeitig sank das BIP um 3 %. Die Gesundheitsausgaben aus öffentlichen Haushalten stiegen um 13,0 Mrd. Euro (73,4 %) auf 30,7 Mrd. Euro.

18,2 Mrd. Euro wurden im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie als laufende Kosten ausgegeben, darunter 14,0 Mrd. Euro für Ausgleichszahlungen für pandemiebedingte Einnahmeausfälle beispielsweise der Krankenhäuser, Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen oder Heilmittelerbringer sowie Corona-Prämien sowie 1,37 Mrd. Euro für Tests im Sinne der Coronavirus-Testverordnung oder Tests in Teststellen, Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen und Praxen. Weiterhin wurden 2,65 Mrd. Euro für die Ende Dezember 2020 begonnene Impfkampagne sowie 700,6 Mio. Euro für Ausgleichszahlungen an die Krankenhäuser für die Bereitstellung von intensivmedizinischen Betten und Beatmungsgeräten bereitgestellt.

Die Inanspruchnahme von ambulanter wie stationärer gesundheitlicher Versorgung nahm während der Pandemie ab (s. u.). Dass dies nicht zu einem Rückgang der Gesundheitsausgaben führte, ist nicht allein auf die COVID-19-spezifischen Ausgaben zurückzuführen, sondern darauf, dass Leistungserbringern der pandemiebedingte Rückgang an Leistungen durch Ausgleichszahlungen zumindest teilweise erstattet wurde.

In der nicht-repräsentativen Studie CORONA-MONITORING lokal (CoMoLo) wurden 9002 Personen an 4 Orten zeitlich versetzt zwischen Mai und Dezember 2020 befragt, welche Leistungen des gesundheitlichen Versorgungssystems sie absagten, nicht in Anspruch nahmen oder aufschoben (Heidemann et al. 16.3.2022). Zwei Drittel haben auf keine Leistung verzichtet bzw. verzichten müssen. Mehr als ein Drittel der Befragten gab an, auf mindestens eine Maßnahme verzichtet zu haben, am häufigsten genannt wurden die Absage zahnärztlicher Kontrolltermine (15,2 %), fachärztlicher Kontrolltermine (11,8 %), Verschiebung physio-, ergotherapeutischer oder logopädischer Behandlungen (6,1 %), Absage hausärztlicher Kontrolltermine (5,8 %), Verschiebung psychotherapeutischer Behandlungen (2,0 %) und geplanter Krankenhausbehandlungen (1,8 %) sowie der Verzicht, eine Notaufnahme aufzusuchen (0,7 %) (Abbildung 6–23).

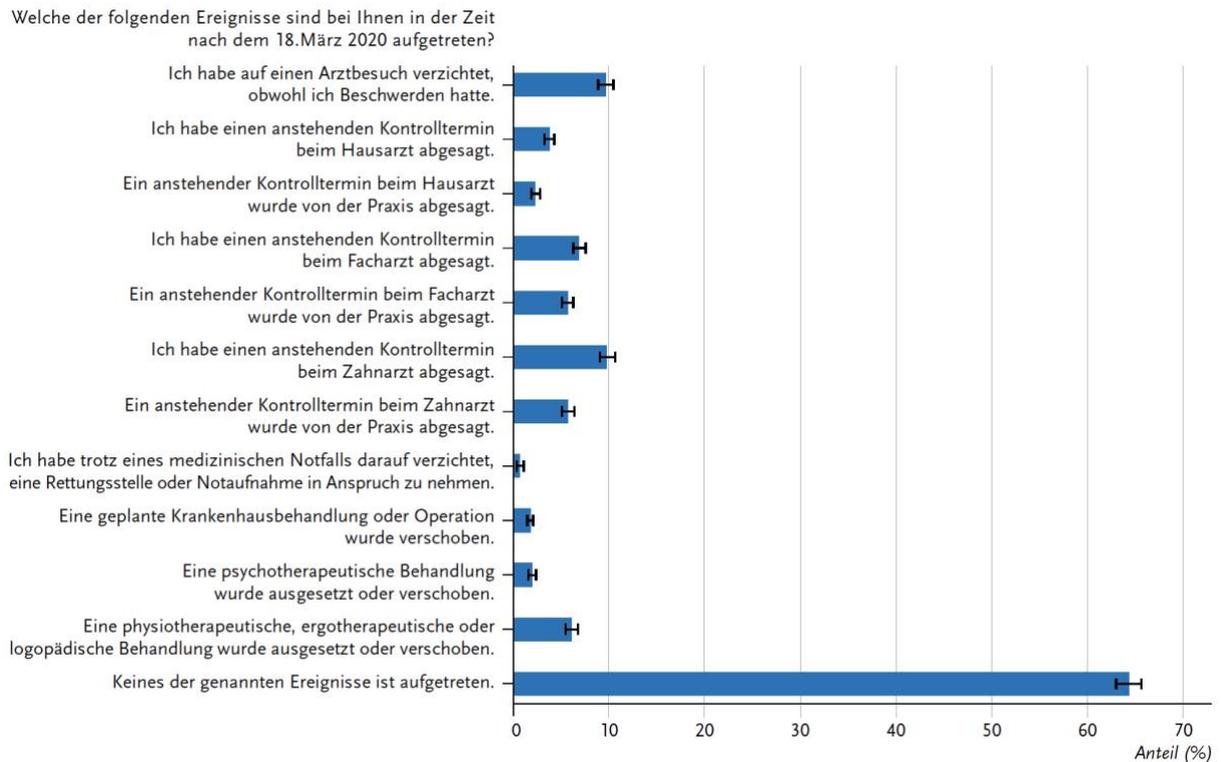


Abbildung 6–23: Nichtinanspruchnahme von gesundheitlichen Versorgungsleistungen. Quelle: (Heidemann et al. 16.3.2022).

6.10.1 Ambulante Versorgung

Pandemiebedingt lag im Jahr 2020 die Gesamtzahl der Behandlungsfälle von GKV-Patienten 3,8 % unter der von 2019, im Jahr 2021 dagegen bereits wieder 0,9 % über der von 2019. Abbildung 6–24 zeigt die absoluten Zahlen der Behandlungsfälle für die Jahre 2019 (blaue Linie), 2020 (grüne Linie) und 2021 und Abbildung 6–25 die relativen Veränderungen zu 2019 (Nulllinie).

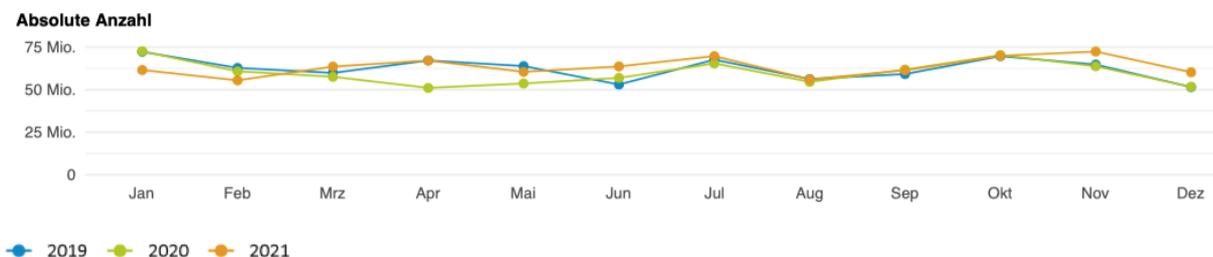


Abbildung 6–24: Behandlungsfälle in den Jahre 2019 bis 2021 in absoluten Zahlen

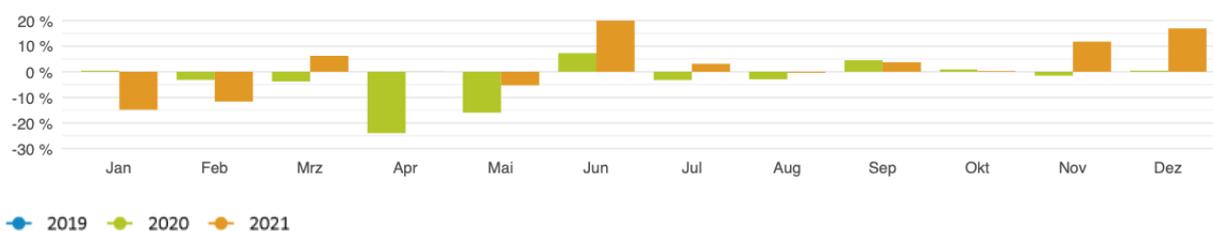


Abbildung 6–25: Relative Veränderung der Anzahl an Behandlungsfällen nach Versorgungsbereich..
 Quelle: Mangiapane et al. 8.6.2022, S. 34.

6.10.2 Stationäre Versorgung

Ab 16.3.2020 sollten die Krankenhäuser planbare Aufnahmen, Operationen und Eingriffe auf unbestimmte Zeit verschieben, soweit medizinisch vertretbar. Dies wirkte sich deutlich auf zentrale Merkmale der Krankenhausentwicklung aus (Abbildung 6–26). Die Zahl der im Jahr 2020 im Krankenhaus behandelten Patienten nahm im Vergleich zu 2019 um 2,6 Mio. auf 16,8 Mio. ab. Bei nur geringfügig verminderter Bettanzahl sank die Bettenauslastung um 9,9 % von 77,2 % im Jahr 2019 auf 67,3 % im Jahr 2020.

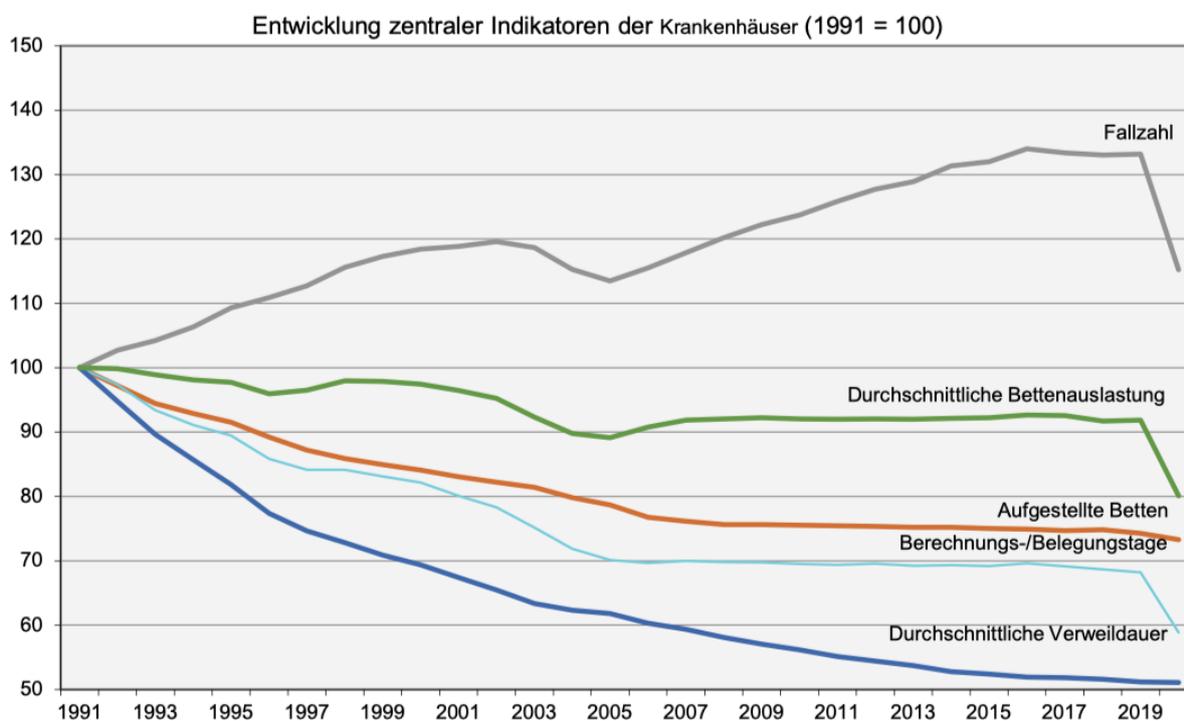


Abbildung 6–26: Entwicklung zentraler Indikatoren der Krankenhäuser von 1991 bis 2020. Quelle: Statistisches Bundesamt 7.4.2022, S. 9

Auch im zweiten Pandemiejahr 2021 lagen bis zur hier dargestellten Kalenderwoche 18 die wöchentlichen Behandlungsfallzahlen (dunkelblaue Balken) weiterhin deutlich unter denen des Vergleichsjahres 2019 (graue Linie, Abbildung 6–27).

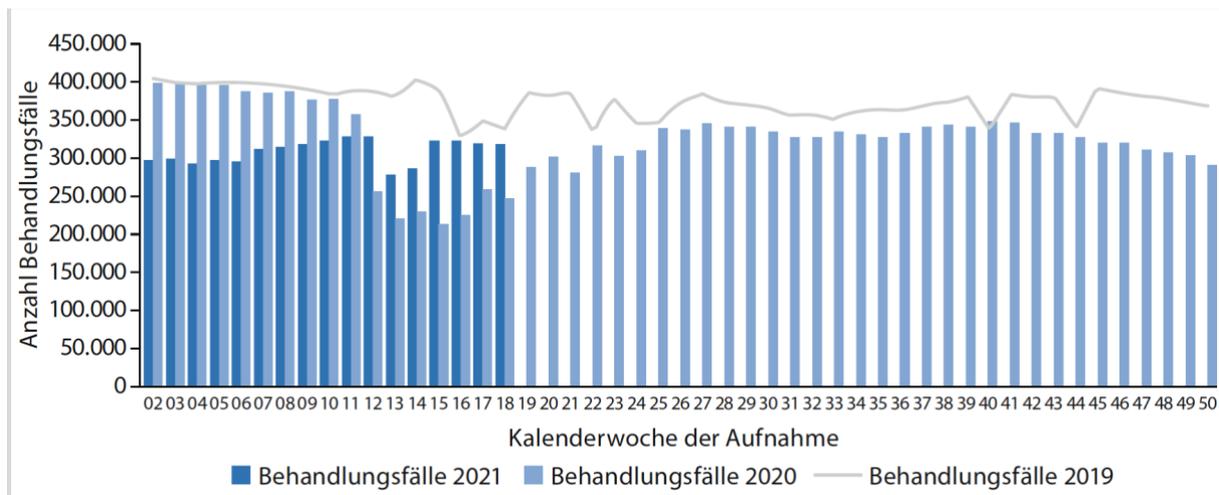


Abbildung 6–27: Anzahl der stationären Behandlungsfälle nach Kalenderwoche der Aufnahme, 2020 und 2021 (bis KW 18) im Vergleich zu Jahre 2019. Quelle: Augurzky et al. 2022, S. 40.

Die Zahl der Operationen betrug 2020 6,4 Mio., 690.000 weniger als im Vorjahr. 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 6–28). Die stärksten Fallzahlrückgänge verzeichneten 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>).

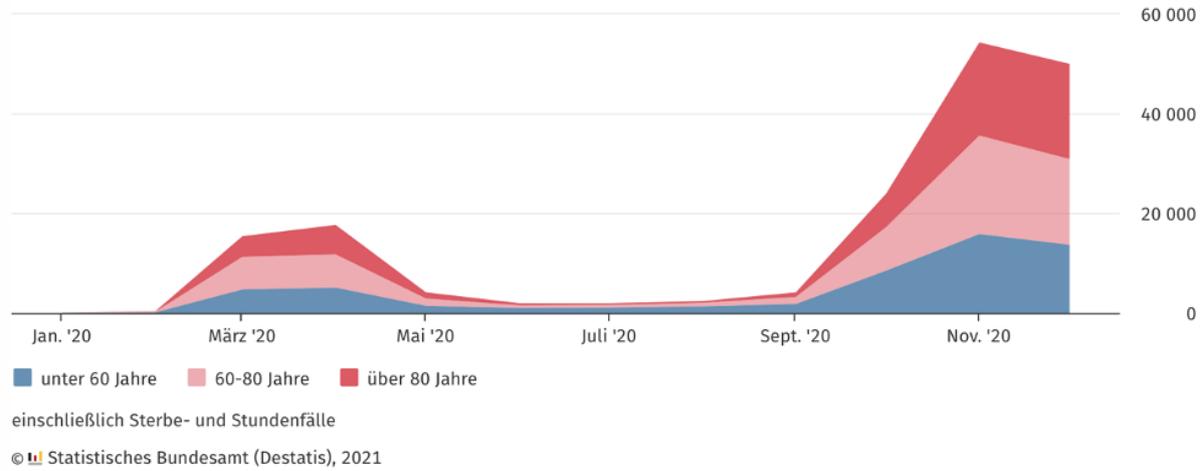


Abbildung 6–28: Patient:innen mit nachgewiesener COVID-19-Infektion in Krankenhäuser 2020. Quelle: Statistisches Bundesamt 22.9.2021

Ein internationaler Vergleich von 16 Ländern zeigt erhebliche Unterschiede in der Versorgung mit Akutkrankenhausbetten und Intensivbetten (ICU-Betten) (Abbildung 6–29). 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

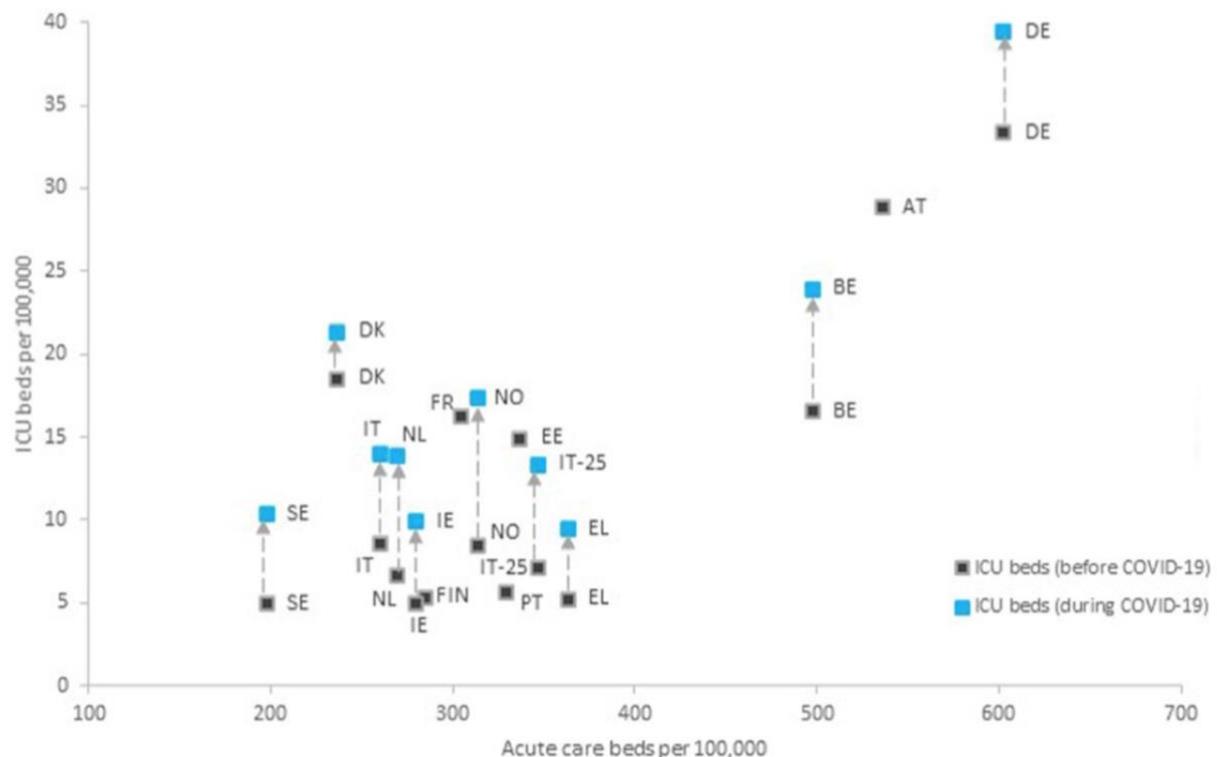


Abbildung 6–29: Krankenhausbetten pro 100.000 Einwohner (x-Achse) und Intensivbetten pro 100.000 Einwohner (y-Achse) vor und während der 1. Welle der COVID-19-Pandemie. AT Österreich, BE Belgien, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, FIN Finnland, EL Griechenland, IE Irland, IT Italien, IT-25 Lombardei, NL Niederlande, NO Norwegen, PT Portugal, SE Schweden. Quelle: Berger et al. 16.12.2021

Gesundheitliche Folgen der verminderten medizinischen Versorgung

Über die gesundheitlichen Folgen von geringerer Inanspruchnahme und Aufschieben medizinischer Leistungen ist erst wenig bekannt. Leistungen mit medizinisch dringlicher Indikation wurden offensichtlich in geringerem Ausmaß verschoben als nicht dringliche und planbare (elektive) Leistungen. Eine Untersuchung mit Daten der AOK zeigte für die Appendektomie (Blinddarmentfernung) eine insgesamt deutlich niedrigere Häufigkeit im ersten Lockdown 2020 im Vergleich zu den Jahren 2019 und 2018. Der Rückgang bezog sich allein auf die leichteren Formen, die Operationen bei schweren Formen blieben konstant (Maneck et al. 6.12.2020).

Einladungen zum mammographischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramm wurden vorübergehend ausgesetzt. Die Inanspruchnahme von Darmspiegelungen zur Früherkennung von Darmkrebs ging zurück.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zur Inanspruchnahme von Screening auf Brustkrebs, Darmkrebs und Gebärmutterhalskrebs bezog 39 Studien aus Nordamerika, Europa, Südamerika, Asien ein, die zwischen dem 1.1.2020 und 12.12.2021 erschienen. Im Vergleich zur Präpandemiezeit minderte sich während der hier untersuchten Pandemiephase (Januar bis Oktober 2020) die Inanspruchnahme des Screenings für

- Brustkrebs um 46,7 %
- Darmkrebs um 44,9 %
- Gebärmutterhalskrebs um 51,8 %.

Den zeitlichen Verlauf von Januar bis Oktober 2020 zeigt Abbildung 6–30. Bis April 2020 kam es zu Rückgängen bis 80 %, in der Folge nahm die Screening-Tätigkeit wieder zu, ohne aber bis Ende Oktober 2020 das Ausgangsniveau wieder zu erreichen (Teglia et al. 7.7.2022). Allgemein wird der Nutzen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen – Minderung der Krebssterblichkeit – überschätzt, während die Schäden – falsch-positive Ergebnisse, möglicherweise fehlender Nutzen der früheren Erkennung, Überdiagnosen – unterschätzt werden (Robra 2021).

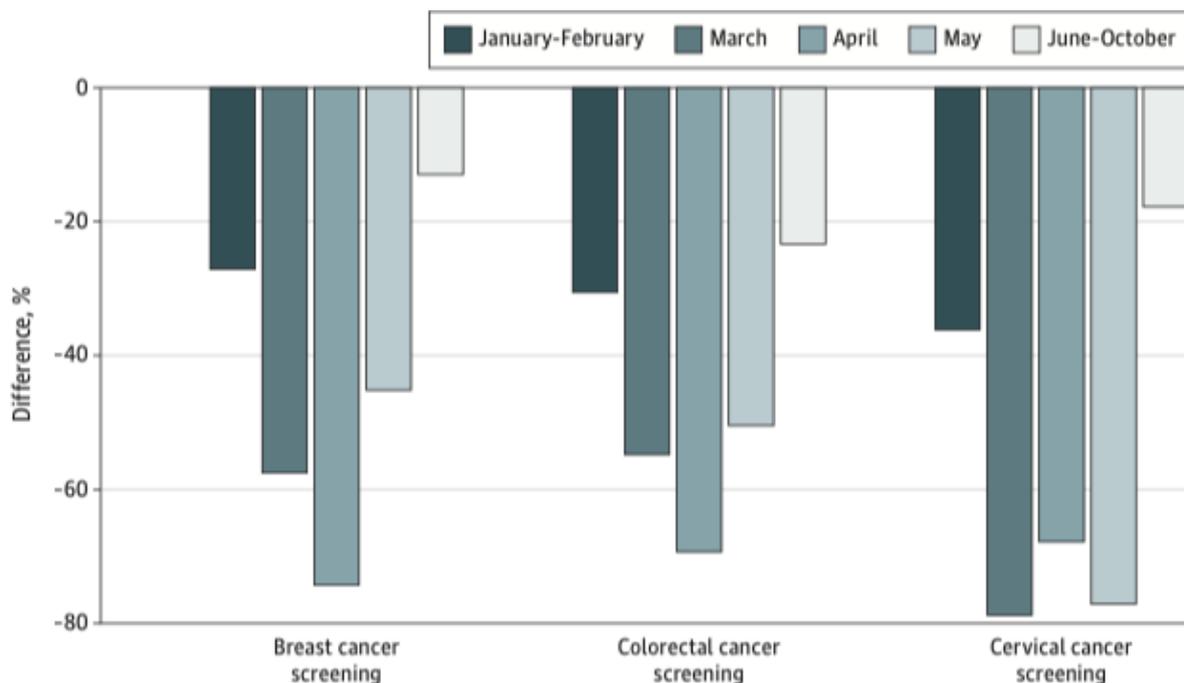


Abbildung 6–30: Gewichtete durchschnittliche Abweichung der von Januar bis Oktober 2020 durchgeführten Früherkennungsuntersuchungen im Vergleich zum Zeitraum vor der Pandemie, nach Krebsart und Zeitraum. Quelle: Teglia et al. 7.7.2022

Eine Auswertung der Daten des bayerischen Krebsregisters zeigten einen Rückgang der Krebsneuerkrankungen für 2020 im Vergleich zu 2019. Bei den Operationen ging die Zahl der

Patient:innen im Frühstadium I um insgesamt 3,2 % zurück, für Darmkrebs um 71 %, für Brustkrebs um 1 %, für Lungenkrebs um 6 % (Voigtländer et al. 2021).

Eine Studie aus der kanadischen Provinz Ontario zeigte einen Rückgang von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen um 41 % im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019 sowie eine Verzögerung der Diagnostik nach auffälligem Befund insbesondere bei alten Menschen, Personen aus Regionen mit niedrigem Einkommen sowie First Nation-Reservaten (Walker et al. 2021).

Eine Modellierungsstudie schätzt, dass eine dreimonatige Unterbrechung von Screening-Programmen in Kanada im Zeitraum 2020 bis 2029 bei Brustkrebs zu 310 zusätzlichen Fällen von fortgeschrittener Erkrankung und 110 zusätzlichen Todesfällen führt, bei sechsmonatiger Unterbrechung zu 670 Fällen von fortgeschrittener Erkrankung und 250 zusätzlichen Todesfällen. Bei Darmkrebs schätzen die Autoren einen Anstieg der Inzidenz von 2200 Fällen und 960 zusätzlichen Todesfällen von 2020 bis 2029 (Yong et al. 2021). Kanada hat rund 38,7 Mio. Einwohner:innen.

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

Ein Vergleich der Anzahl von Tonsillektomien (TE, Mandeloperationen) pro Woche in Deutschland wurde in den Zeiträumen vor der Pandemie (1.1.2019 bis 15.3.2021), während des ersten Lockdowns (16.3. bis 3.5.2021) und nach dem ersten Lockdown (4.3. bis 26.9.2021) durchgeführt. Dabei wurde ein Verfahren der Zeitreihenanalyse (Interrupted Time Series Analysis) angewandt, die zur Messung des Effekts einer Intervention, wie z. B. eines Lockdowns, angewandt wird, wenn keine Kontrollgruppe verfügbar ist (Wikipedia englisch <https://tinyurl.com/bz9s9rw6>). Vor dem Lockdown wurden in Deutschland in allen Altersgruppen 556,1 Tes pro Woche durchgeführt, während des Lockdowns 110,7 und in der Phase nach dem Lockdown 326,0. Dem starken Abfall während des Lockdowns folgte ein Anstieg, der unter dem Niveau vor der Pandemie blieb. Dieses Muster zeigte auch die TE bei Abszess, die zumeist einen Notfall darstellt (165,3 / 107,3 / 98,1). Auch in der Altersgruppe der 0- bis 17-Jährigen zeigte sich dieses Muster (357,2 / 88,1 / 184,8). Die Minderung der Operationszahlen ging mit deutlich niedrigeren Zahlen von Arztkontakten wegen Halsschmerzen einher. Zu den möglichen Ursachen werden die Minderung an Infektionen aufgrund der Befolgung der AHA-Regeln sowie die Vermeidung von überflüssigen Operationen genannt (Windfuhr und Günster 2022).

6.10.3 Rehabilitation

Im Hinblick auf mittel- und längerfristige Covid-19-Folgen, wie z. B. das Post-COVID-Syndrom (s. S. 59) 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.

Die AWMF veröffentlichte am 1.11.2020 eine von 14 Fachgesellschaften entwickelte Leitlinie zur (Früh-)Rehabilitation bei COVID-19, die u.a. Empfehlungen zur Rehabilitation von Patienten enthält, bei denen pulmonale, kardiale oder neurologische Probleme im Vordergrund stehen (AWMF 1.11.2020).

6.11 Zeitweise erfolgreiche Strategien in Asien und Ozeanien

Anfang 2022 und bereits vorher im Frühjahr 2021 kam es zu unerwarteten Anstiegen der COVID-19 der Fallzahlen in Ländern Asiens und Ozeaniens, die bis dahin mit einer konsequenten Test-Tracing-Isolation-Strategie (s. S. 72) sehr erfolgreich gegen die Pandemie vorgegangen waren. Zu diesen Ländern zählen Taiwan, Vietnam und Südkorea, Australien und Neuseeland. Der Anstieg der Inzidenz im Frühjahr 2021 dürfte mit dem Nachlassen der Schutzmaßnahmen, der Verbreitung der stärker ansteckenden indischen Variante Delta (s. S. 23) 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. 167), 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 auseinandersetzen mussten (Tabelle 6–2).

Tabelle 6–2: 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

	Einwohner	Neuinfektionen Oktober 2020	Neuinfektionen pro 100.000 E Oktober 2020	Todesfälle Oktober 2020	Todesfälle pro 1.000.000 E Oktober 2020
Australien	25.500.000	345	1	2	0,1
Neuseeland	4.900.000	105	2	0	0

Quelle John Hopkins Coronavirus Resource Center <https://coronavirus.jhu.edu>

Quelle für Einwohnerzahl: CIA The World Factbook <https://tinyurl.com/jwhzzjj> für Deutschland

30.9.2020: Statistisches Bundesamt

Die Ursachen für die günstige Situation im Herbst 2020 sind noch nicht umfassend erklärt, jedoch sind einige Merkmale erkennbar, die zumindest jeweils für die meisten der erfolgreichen Länder zutreffen (Pollack et al. 30.6.2020, Booß-Bavnbek und Krickeberg 24.11.2020):

- starke Regierung und öffentliche Verwaltung (Exekutive)
- gut entwickeltes Public-Health-System mit entsprechender Infrastruktur
- Erfahrungen mit
 - 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 Quarantänevorschriften für Einreisende aus dem Ausland
- Schließung von Binnengrenzen
- südliche Lage mit entsprechender Sonneneinstrahlung

Hervorzuheben ist, dass eine 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 fort mit drastischen Lockdownmaßnahmen, Massentestungen, Ausgangssperren, Abriegelung von Wohngebieten und Lieferungen von Lebensmitteln durch Kurierdienste (arzteblatt 28.3.2022 <https://tinyurl.com/2zjmnxyh>). Inwieweit diese Strategie zielführend war bzw. ist, lässt sich noch nicht

sicher beurteilen. Die Verhältnismäßigkeit von Freiheitseinschränkung und Gesundheitsschutz dürfte jedoch fraglich sein.

6.12 Lehren aus der Pandemie und Ausblick

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie gibt es Diskussionen über die Ziele und die geeigneten Maßnahmen zur Kontrolle der Ausbreitung des Virus. An dieser Stelle sollen lediglich einige Anmerkungen gemacht und einige Studien und Berichte genannt werden, die einer weiterführenden Diskussion dienlich sind.

Grundsätzlich scheint zu gelten, dass kein einzelnes Land in jeder Phase der Pandemie über eine optimale Strategie verfügte. Die anfänglich in einigen Ländern erfolgreiche Unterdrückungs-Strategie mit konsequenter Fallverfolgung und Isolation (s. S. 245) in Ländern wie Vietnam, Korea, Taiwan (Tabelle 6–2) und wohl auch China funktionierte beim Aufkommen der leichter übertragbaren Omikronvariante nicht mehr. Dazu dürften die niedrigen Impfquoten in diesen Ländern insbesondere bei alten Menschen wesentlich beigetragen haben.

Die Hocheinkommensländer unterschieden sich in ihren Maßnahmen eher graduell. Die von den Regierungen jeweils geschnürten Bündel von einschränkenden Maßnahmen unterschieden sich in ihrer Eingriffstiefe und der Dauer ihrer Gültigkeit. Die Frage, welche Elemente in welcher Phase der Pandemie in welchem Land bzw. welche Region welche Effekte erzielt haben, ist naturgemäß nicht leicht zu beantworten. Hier stellen sich auch Fragen nach den Messparametern für den Erfolg und nach der Zuverlässigkeit der Daten.

Eine stärkere Umsetzung demokratischer Prinzipien scheint mit einer besseren Bewältigung der Pandemie einherzugehen. Dies ist das Fazit einer Studie, in der die Ausprägung der Demokratie in 78 Ländern mit Hilfe der V-Dem Democracy Indices gemessen wurde und mit der Übersterblichkeit ins Verhältnis gesetzt wurde. Höhere Indexwerte für Demokratie korrelierten mit niedrigerer Übersterblichkeit. Die Frage nach der Ursächlichkeit kann die Studie nicht beantworten. In Aspekt dürfte aber sein, dass die demokratische Legitimierung von eingreifenden Schutzmaßnahmen zu deren Befolgung durch die Bevölkerung beiträgt (Jain et al. 29.6.2022).

Interessant sind auch Fragen danach, wie Entscheidungen über Strategien und Maßnahmen zustande gekommen sind, welche Rolle dabei die Wissenschaft spielte und inwieweit staatliche Public Health-Institute und andere beratende Institutionen wissenschaftlich frei waren oder ihre Beratung den politischen Zielen der Regierungen anpassten.

Der ExpertInnenrates der Bundesregierung zu COVID-19 empfiehlt im Hinblick auf eine mögliche Infektionswelle im Herbst/Winter 2022/23 einen Wechsel der Strategie in Richtung Schutz vulnerabler Gruppen und Abmilderung schwerer Erkrankungen anstelle der bisherigen Strategie der Eindämmung. Der Rat beschreibt 3 mögliche Szenarien der Virusentwicklung. Das „günstige Szenario“ geht von einer weiter verringert krankmachenden Variante mit höherer Übertragbarkeit und Immunflucht aus. Stärker eingreifende Infektionsschutzmaßnahmen sind nicht oder nur für Risikopersonen erforderlich. Das „Basisszenario“ geht von der aktuellen Virusvariante aus; im Herbst könnte es durch vermehrte

Infektionen zu einer moderaten Belastung des Gesundheitssystems kommen, der mit flächendeckenden Maßnahmen wie Masken und Abstand in Innenräumen und ggf. regionalen Kontaktreduzierungen zu begegnen wäre. Das „ungünstige Szenario“ geht von einer Virusvariante mit leichterer Übertragbarkeit und höherer Krankheitsschwere aus, die auch bei vollständig Geimpften zu schweren Verläufen führen kann. Dies würde zu einer starken Belastung des Gesundheitssystems führen und Maßnahmen wie Kontaktbeschränkungen und Maskenpflicht erforderlich machen. Priorität sollten aber die Sicherung der sozialen Teilhabe durch Schul- und Kitabesuch sowie sportliche und kulturelle Aktivitäten haben. Der Rat fordert eine verbesserte Datenbasis zum Infektionsgeschehen („digitales Echtzeitlagebild“), eine solide rechtliche Grundlage für Infektionsschutzmaßnahmen sowie eine zentrale Koordination der Pandemiemaßnahmen zwischen Bund und Ländern (ExpertInnenrat 8.6.2022).

Vertiefung

- Deutscher Ethikrat. Vulnerabilität und Resilienz in der Krise – Ethische Kriterien für Entscheidungen in einer Pandemie. Stellungnahme. Berlin 4.4.2022. <https://tinyurl.com/3437w3yc>
- Agarwal RI, Farrar JW, Gopinath GI, Hatchett RC, Sands PGF. A Global Strategy to Manage the Long-Term Risks of COVID-19. 5.4.2022. <https://tinyurl.com/2p9ac3hk>
- Brusselaers N, Steadson D, Bjorklund K, Breland S, Stilhoff Sörensen J, Ewing A, et al. Evaluation of science advice during the COVID-19 pandemic in Sweden. Humanities and Social Sciences Communications. 2022;9(1):91. <https://tinyurl.com/s3ahsuk>

In diesem Aufsatz analysieren die Autor:innen die Pandemiepolitik der schwedischen Regierung im ersten Jahr der Pandemie. Sie kommen zu dem Schluss, dass Regierung und Parlament auf die Entwicklung einer Strategie und eigenes Krisenmanagement verzichteten, die Verantwortung abschoben und Entscheidungen im Wesentlichen der Public Health Agency (vergleichbar dem RKI) überließen. Eine ergebnisoffene wissenschaftliche Diskussion habe nicht stattgefunden.

6.13 Evaluation der Pandemiemaßnahmen in Deutschland

In einer gesellschaftlichen Krise ohne Erfahrungsbasis, wie der Corona-Pandemie, müssen öffentliche wie individuelle Entscheidungsträger umsichtig und schnell handeln, können sich dafür aber nicht immer auf eine abgesicherte Evidenzgrundlage stützen. Daher hat der Bundestag im März 2021 beschlossen, einen Sachverständigenausschuss mit der externen Evaluation der Auswirkungen der im Infektionsschutzgesetz (IfSG) enthaltenen Regelungen zur Pandemie und der Frage der Reformbedürftigkeit des Gesetzes zu beauftragen. Diese Aufgabe wurde über das „Gesetz zur Fortgeltung der die epidemische Lage von nationaler Tragweite betreffenden Regelungen“ (EpLaFoG, <http://tinyurl.com/4xwj4tdm>)“ in § 5 Abs. 9 des IfSG aufgenommen. Der ursprünglich schon für Ende 2021 vorgesehene Bericht des Ausschusses liegt seit dem 30.06.2022 vor (Website BMG <http://tinyurl.com/tx6e7zf3>).

Der Bericht illustriert die Schwierigkeit, bevölkerungsbezogene Maßnahmen der Pandemiekontrolle im Nachhinein („ex post“) ohne hinreichende vorbereitende und begleitende Datengrundlage

(s. Abschnitt 6.2 Monitoring und Berichterstattung) zu bewerten. Dazu trägt bei, dass die Intensität der Kontrollmaßnahmen über die Zeit mehrfach reaktiv oder proaktiv in unterschiedlicher Richtung geändert worden ist, um dem Pandemieverlauf zu entsprechen. Die Ausprägung der „Strenge“ der Maßnahmen erfolgte in den Bundesländern teils unterschiedlich (Abbildung 6–31). Im „Strenge-Index“ werden verhängte Maßnahmen, wie Ausgangssperren, Schulschließungen oder Maskenpflicht, mit Punkten bewertet, aufaddiert und einer Skala zugeordnet, die von null (keine Maßnahmen) bis 100 reicht.

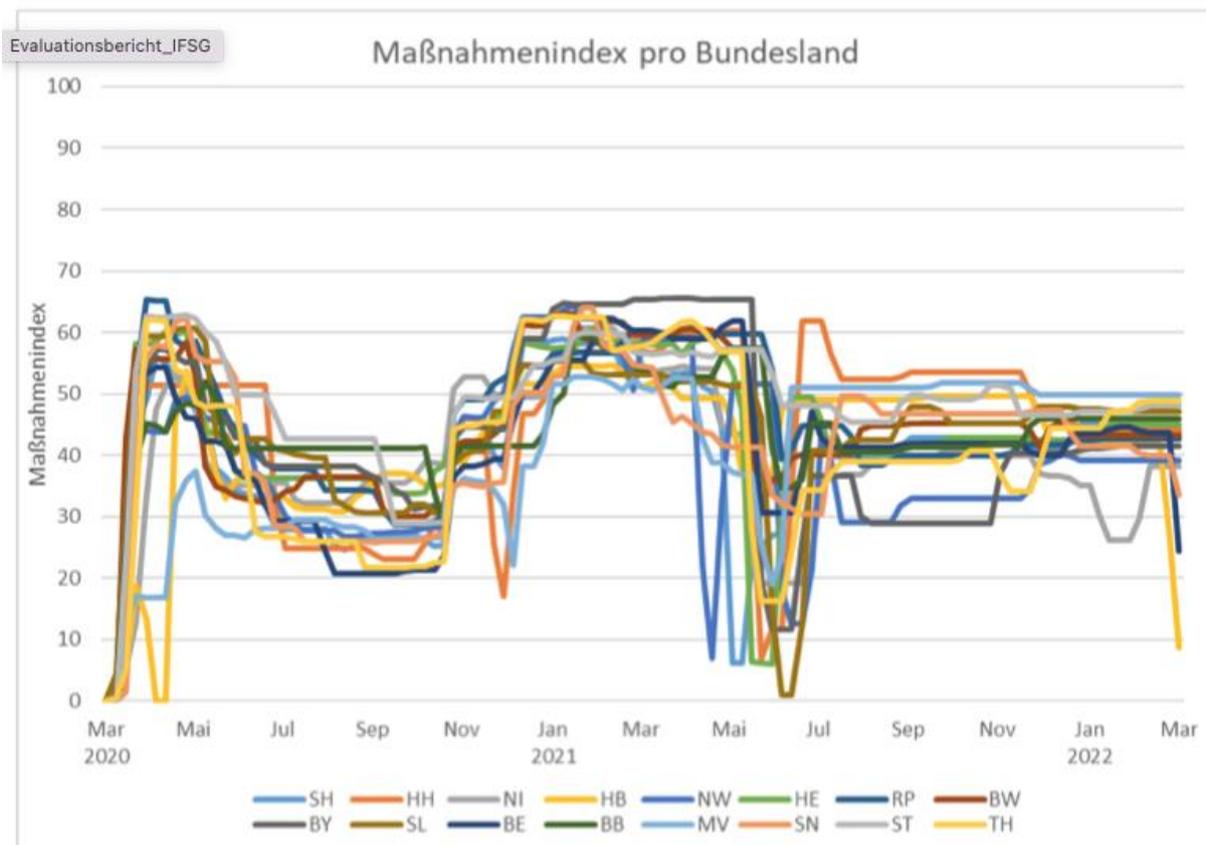


Abbildung 6–31: Corona-Strenge-Indices der Bundesländer von März 2020 bis März 2022. Quelle: Sachverständigenausschuss 30.6.2022, S. 77

Hier einige erste und kritische Anmerkungen zu dem Bericht:

- Das Fehlen eines Begleitforschungskonzepts wird zurecht beklagt. Konkrete Studien fordert der Ausschuss jedoch nicht.
- Die Wirkungsforschung wird im Lehrbuch-Stil dargelegt. Dabei wird die Diskussion zur Evaluation komplexer Interventionen in der Prävention (z. B. RKI und LGL 2012) nicht berücksichtigt.
- Die Forderung nach einer Verbesserung der Forschungsdateninfrastruktur, die im Pandemiefall genutzt werden kann, ist berechtigt (s. S. 220).
- Die Ausführungen zur Risikokommunikation berücksichtigen nicht, dass Vertrauen in die Risikokommunikation nicht isoliert im Pandemiefall aufgerufen werden kann, sondern ein soziales Kapital darstellt, das Staat und Politik fortlaufend und explizit pflegen und vermehren sollten.

- Die Wirksamkeit der Impfung wird „aus Gründen der Komplexität“ nicht behandelt. Dies überrascht, weil alle Themen des Berichts sehr komplex sind.
- Die Hinweise auf die Variabilität der Wirkungen von Lockdowns nach Zeitpunkt, Alter oder Bevölkerungsdichte sind für künftige Maßnahmen relevant.
- Masken werden zwar für grundsätzlich geeignet gehalten, aber da die Schutzwirkung von vielen Faktoren abhängt, gibt es keine generelle Empfehlung für FFP2, eine systematische Literaturrecherche wird angeregt. Die aktuelle Studienlage verweist unseres Erachtens deutlich auf die Überlegenheit korrekt getragener FFP2-Masken im Vergleich zu korrekt getragenen medizinischen (chirurgischen) Masken (s. S. 76).
- Wirtschaftliche Ausgleichsmaßnahmen werden positiv bewertet.
- Die Ausführungen zu den Rechtsvorschriften sind kritisch und konstruktiv.

6.14 Evidenzbasierte Medizin

Die Evidenzbasierte Medizin (EBM) gründet auf eine lange Tradition kritischen Denkens. In den 1980er-Jahren kritisierte eine Arbeitsgruppe der McMaster University in Hamilton (Kanada), dass die meisten Ärzt:innen ihr Handeln auf überholtes Wissen, ungeprüfte Therapien und falsche Theorien gründeten. Die Arbeitsgruppe machte es sich zur Aufgabe, den Ärzt:innen eine Haltung und Fertigkeiten zu vermitteln, die zur Aneignung und Anwendung von Studienwissen zum Nutzen der Patienten erforderlich sind. Daraus entwickelte sich ein Konzept, das die Entscheidungsfindung für individuelle Patient:innen auf eine wissenschaftliche Grundlage stellte. Gordon Guyatt prägte dafür im Jahr 1990 den Begriff „Evidence-based Medicine“ (Klemperer 2020, S. 103).

Evidenzbasierung für COVID-19-Medikamente und COVID-19-Impfstoffe erfordert randomisierte kontrollierte Studien (RCT, s. S. 275) oder systematische Übersichtsarbeiten (s. S. 276). Der Vergleich einer Interventionsgruppe (erhält das Medikament oder den Impfstoff) mit einer Kontrollgruppe (erhält Placebo) ist am besten geeignet, die Wirksamkeit zu untersuchen.

6.15 Evidenzbasierte Public Health

Evidenzbasierung in Public Health bedeutet, dass Public Health-relevante Entscheidungen durch die bewusste Integration der jeweils besten verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse, der Expertise relevanter Fachleute und Stakeholder und der Werte und Präferenzen der betroffenen Bevölkerung getroffen werden; zu den Grundprinzipien des evidenzbasierten Vorgehens zählen Systematik, Partizipation und Integration, Transparenz sowie ein reflektierter Umgang mit Interessenkonflikten (von Philipsborn und Rehfuess 2021, S. 303). Analog zur EBM determiniert somit auch in der EBPH die Evidenz nicht die Entscheidung.

Nicht-pharmakologische Interventionen (NPIs) sind Public Health-Interventionen, sie zielen auf die gesamte Bevölkerung oder auf Bevölkerungsgruppen. In evidenzbasierter Public Health (Evidence-based Public Health, EBPH) erfolgt die Untersuchung der Wirksamkeit nicht nur in RCTs, sondern auch in kontrollierten Vorher-Nachher-Studien, in unterbrochenen Zeitreihenstudien und in

Modellierungsstudien. Die Ergebnisse bewegen sich hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Absicherung innerhalb eines Spektrums, das von „deutlich und nachvollziehbar beschrieben“ über „Wirkung plausibel anzunehmen“ bis hin zu „kausale Wirkung nachgewiesen“ reicht (de Bock und Rehfues 2021, Abbildung 6–32).

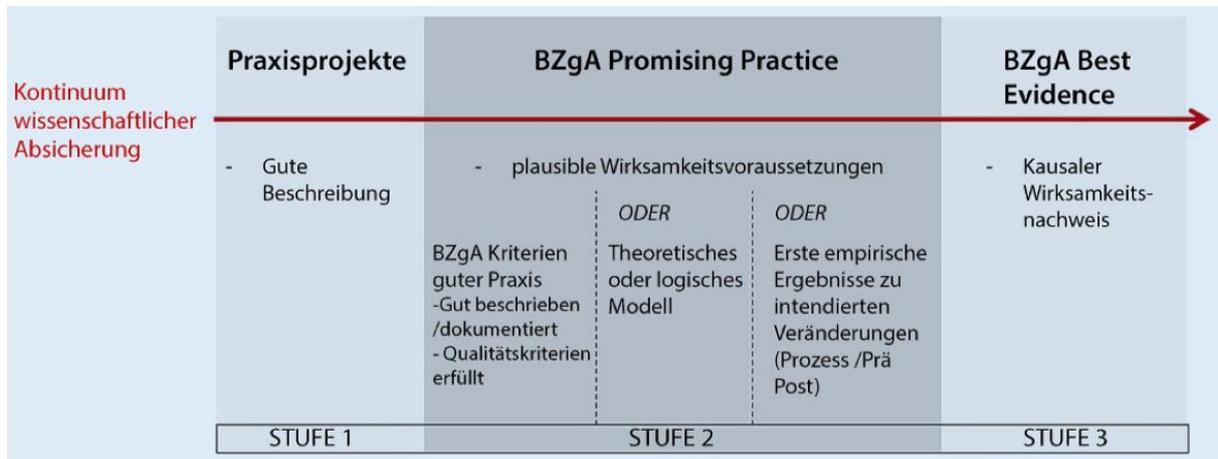


Abbildung 6–32: Einordnung von Maßnahmen der Prävention und Gesundheitsförderung (Public Health-Interventionen) in das Spektrum wissenschaftlicher Absicherung. Quelle: de Bock und Rehfues 2021

Die Entwicklung und Implementation von NPIs erfordert darüber hinaus die Expertise zahlreicher Disziplinen, zu denen neben Medizin, Virologie und Pharmakologie auch Soziologie, Psychologie, Ökonomie und Rechts- und Politikwissenschaft zählen. Das Methodenspektrum ist breit und umfasst auch qualitative Studiendesigns und Mixed-Methods-Ansätze.

Ein wesentliches Element einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung ist die kritische Bewertung von Studien. Eine Arbeitsgruppe um Muir Gray (https://en.wikipedia.org/wiki/Muir_Gray) hat englischsprachige Checklisten zur kritischen Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien, systematischen Übersichtsarbeiten, qualitativen Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien entwickelt (Website Critical Appraisal Skills Programme <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists>).

6.16 Ausgewählte Studienformen

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat eine große Zahl von Fragen aufgeworfen (Tabelle 6–3).

Tabelle 6–3: Kleine Auswahl von Fragen, für die dieses Buch wissenschaftlichen Antworten sucht

Ist das SARS-CoV-2-Virus gefährlicher als das Influenzavirus?
Ist die Deltavariante gefährlicher als die Alpha-Variante?
Wie verlässlich sind PCR-Tests und Antigen-Schnelltests?
Wie unterscheiden sich die Infektions- und Erkrankungsrisiken von Kindern und Erwachsenen?

Was ist das Post-COVID-Syndrom und wie häufig kommt es vor?
Wie wirksam sind Medikamente bei COVID-19?
Wie nützlich und schädlich sind die COVID-19-Impfstoffe?
Sind die von Impfstoffherstellern initiierten und finanzierten Studien vertrauenswürdig?
Wie wirksam sind die nicht-pharmakologischen Infektionsschutz-Interventionen?

Wissenschaftlich begründete Aussagen zu diesen und weiteren Fragen erfordern wissenschaftliche Studien mit einer klaren Forschungsfrage, angemessenem Untersuchungsdesign, wissenschaftlichen Datenerhebungsmethoden, und – wenn es um Personen geht – einer passenden Untersuchungspopulation (Döring und Bortz, 2016. S. 5).

Studienformen

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie werden vor allem folgende Studienformen genutzt:

Interventionsstudien

(auch: experimentelle Studien) sind dadurch gekennzeichnet, dass Probanden idealerweise 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. S. 152). Erfolgt zur besseren Vergleichbarkeit die Zuteilung mit einem Zufallsverfahren, handelt es sich um eine **randomisierte kontrollierte Studie** (RCT; engl. Random = Zufall). Um RCTs handelt es sich beispielsweise bei den Zulassungsstudien für Impfstoffe (Abschnitt 3.3, S. 143) und COVID-19-Arzneimittel (Abschnitt 3.8, S. 208). In **cluster-randomisierten Studien** werden nicht Individuen, sondern Gruppen, soziale oder geographische Einheiten randomisiert. Ein Beispiel ist die Studie zum Mund-Nase-Schutz, in der 600 Dörfer randomisiert wurden (Abaluck et al. 3.12.2021, s. S. 79).

Natürliche Experimente (Quasi-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

untersuchen Zusammenhänge von bestimmten Merkmalen der Probanden (z. B. Alter) und Outcomes (z. B. COVID-19-Krankheitsverlauf). **Kohortenstudien** und **Fall-Kontroll-Studien** zählen zu den Beobachtungsstudien. Ein Beispiel für eine Kohortenstudie ist die Studie von Lowe et al. (2021) über den Zusammenhang von Rauchen (Exposition) und schweren Verläufen von COVID-19 (Outcome; s. S. 46). In der COVID-19-Pandemie haben retrospektive Kohortenstudien an Bedeutung gewonnen, die auf den Daten von elektronischen Patientenakten oder Geburten-, Krankheits und Impfregistern

beruhen; mit dieser Studienform können Verläufe hoher Probandenzahlen verglichen werden, die sich z. B. im Impfstatus unterscheiden. Eines von zahlreichen Beispielen ist die Studie von Fell et al. (24.3.2022), in der gezeigt wurde, dass Geburtskomplikationen bei Frauen mit COVID-19-Impfung nicht häufiger sind als bei Frauen ohne COVID-19-Impfung.

Fragebogen- und Interviewstudien

zur SARS-CoV-2-Pandemie erfassen z. B. die Befolgung von präventiven Verhaltensweisen (SOEP-CoV-Studie, s. S. 298), COSMO-Studie s. S. 297), Angst und Besorgnis (COSMO-Studie s. S. 297) und zum Impfverhalten (COVIMO-Studie, s. S. 298, COSMO-Studie s. S. 297).

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. 226) (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. 84).

Systematische Übersichtsarbeiten

berichten zusammenfassend über mehrere Originalstudien zu einer Fragestellung, es handelt sich sozusagen um eine „Studie über Studien“. Recherche, Auswahl und Bewertung der Studien sollen transparent und nachvollziehbar sein, um die Verlässlichkeit bzw. Validität des zusammenfassenden Ergebnisses zu gewährleisten. Sind die Einzelstudien bezüglich der Probandenmerkmale und der Erhebung und Auswertung der Daten ähnlich, können die Ergebnisse zusammengefasst („gepoolt“) und mit statistischen Methoden gemeinsam analysiert („*Meta-Analyse*“) werden. Durch die Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Studien zur gleichen Frage sollen Aussagekraft und Ergebnissicherheit erhöht werden. Von der Cochrane Collaboration (s. S. 297) herausgegebene

systematische Übersichtsarbeiten werden als *Cochrane Reviews* bezeichnet und gelten wegen ihrer strengen Methodik als besonders vertrauenswürdig. Ein Beispiel ist die Cochrane Review von Jefferson et al. (2020; s. S. 78) über 67 randomisierte kontrollierte Studien zu Frage der Effektivität von nicht-pharmakologischen Interventionen.

Forschungsfragen

Ausgangspunkt jeder Studie ist ein Problem oder eine Frage. Unterschieden wird zwischen PICO- und PECO-Fragen.

P Problem

I Intervention / **E** Exposition, Merkmal

C Vergleich, Kontrolle, Comparison

O Outcome, Endpunkt, Ergebnis

PICO fragt nach dem Zusammenhang zwischen einer Intervention (z.B. Impfung) mit einem Outcome (z. B. Schutz vor Infektion), also dem Vergleich der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.

PECO fragt nach dem Zusammenhang eines oder mehrerer Merkmale mit einem Outcome.

Beispiele für Forschungsfragen nach dem PICO-Schema

COVID-19-Impfstoff (BioNTech/Pfizer)

P Gesunde ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion

I Impfstoff 18.198 Proband:innen

C Placebo 18.325 Proband:innen

O COVID-19-Fälle (Impfgruppe 8, Placebogruppe 162)

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

COVID-19-Medikament)

P an COVID-19 schwer erkrankte Patient*innen

I Arzneimittel

C kein Arzneimittel/Placebo

O Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen.

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

Wiedereröffnung einer Sportstätte

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

P Wiedereröffnung von Sportstätten, 3764 Personen wurden randomisiert

I 1896 Personen, die Sportstätten wieder besuchen dürfen

- C 1868 Personen, die Sportstätten noch nicht wieder besuchen dürfen
- O SARS-CoV-2-Inzidenz (Interventionsgruppe 0 / Kontrollgruppe 1).

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

Von den insgesamt 3016 PCR-Tests, die 2 Wochen nach Studienbeginn durchgeführt wurden, war einer positiv – der Teilnehmer kam aus der Vergleichsgruppe und hatte sich die Infektion am Arbeitsplatz zugezogen. Diese Studie ergab also keinen Anhalt dafür, dass sich die Infektion über den Besuch von Sportstätten (in denen natürlich Schutzmaßnahmen vorgeschrieben waren) weiterverbreitet.

Beispiele für Forschungsfragen nach dem PECO-Schema

- P Sozioökonomischer Status (SES) und Sterblichkeit an COVID-19 von beatmeten Patient:innen
 - E niedriger SES
 - C hoher SES
 - O Sterblichkeit (im unteren Fünftel um fast 80 % höher als im oberen Fünftel)

„Steht der sozioökonomische Status im Zusammenhang mit der Sterblichkeit von beatmeten Patient:innen?“ Diese Frage wurde von Lone et al. (2020) bearbeitet.



Zum Begriff Endpunkt

Endpunkt bezeichnet das Ergebnis einer Studie, an dem die Wirksamkeit bzw. der Erfolg der untersuchten medizinischen oder nicht-pharmakologischen Intervention (NPI) beurteilt wird. Die Begriff Outcome, Ergebnisvariable und abhängige Variable sind gleichbedeutend. Patientenrelevante Endpunkte beziehen sich auf die Lebensdauer, die Lebensqualität und ggf. die Belastung durch die Intervention. Patientenrelevante Endpunkte bei Impfungen sind Ansteckung, Hospitalisierung, schwere Krankheitsverläufe und Tod. Der genaue Blick auf die verschiedenen Endpunkte ist wichtig, weil z. B. bei den COVID-19-Impfstoffen die Wirksamkeit auf die Ansteckungsfähigkeit innerhalb von Monaten deutlich nachlässt, jedoch die sehr gute Wirksamkeit auf die bedeutsameren Endpunkte Hospitalisierung, schwere Krankheitsverläufe und Tod weitgehend erhalten bleibt. Bei NPIs beziehen sich die relevanten Endpunkte letztlich auf die Vermeidung von Krankheit und Tod. Dies soll über die Eindämmung der Erregerausbreitung erfolgen, die sich z.B. als 7-Tage-Inzidenz oder R-Wert messen lässt.

Studienqualität

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 9.9.2022 286.083 Veröffentlichungen.



Abbildung 6–33: **Monatliche Anzahl** von Veröffentlichungen in der LitCovid-Datenbank, **abgerufen 9.9.2022** <https://tinyurl.com/sytmvw2y>

Die Vertrauenswürdigkeit von Studienergebnissen kann nicht vorausgesetzt werden, vielmehr ist sie mit geeigneten Methoden zu überprüfen. Dabei stehen 2 Fragen im Vordergrund:

- Kann man den Ergebnissen vertrauen? Entsprechen Planung, Durchführung, Auswertung und Berichterstattung den wissenschaftlichen Standards? Dies wird als **interne Validität** bezeichnet.
- Sind die Ergebnisse verallgemeinerbar? Dies hängt u.a. von der Fragestellung, den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Setting ab. Dies wird als **externe Validität** bezeichnet.

Zur Beurteilung der Studienqualität stehen eine Reihe von Prüfinstrumente zur Verfügung, wie z. B. GRADE (Sicherheit der Evidenz und Stärke der Empfehlungen in systematischen Übersichtsarbeiten), CONSORT und SIGN (Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse und Berichtsqualität randomisierter kontrollierter Studien), AMSTAR und PRISMA 2020 (Methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten), AGREE II (Entwicklungsprozess und Berichtsqualität von Leitlinien).

Vertiefung

- CEBM – Centre for Evidence-Based Medicine. Resources: Finding the evidence / Critical Appraisal tools / Study designs <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources>
- Cochrane Collaboration. Evidence Essentials (Videos). Modul 1: Evidenzbasierte Medizin, Modul 2: randomisierte kontrollierte Studien, Modul 3 Einführung in systematische Reviews, Modul 4: Systematische Reviews verstehen und nutzen. <https://training.cochrane.org/de/essentials>
- Klemperer D. Evidenzbasierte berufliche Praxis, Kapitel 3 in Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften, 4. Auflage 2020, S. 99-136

6.17 Sicherheit wissenschaftlicher Aussagen

Zu den Leitideen von Wissenschaftlichkeit zählt, dass alle wissenschaftlichen Erkenntnisse vorläufig und unvollständig sind und durch neue Erkenntnisse korrigiert oder modifiziert werden können.

Unterscheidbar ist jedoch ein jeweiliger Grad der Sicherheit. Die Beurteilung der Sicherheit beruht auf einer systematischen Bewertung der Qualität und Übereinstimmung der Studienevidenz. Die darauf

folgenden Grad der (Un-)Sicherheit zeigt Tabelle 6–3. Dieses Konzept wurde für den Weltklimarat (Intergovernmental Panel on Climate Change) erarbeitet.

Tabelle 6–4: (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 %

6.18 Querdenkertum

Querdenken hatte bis vor kurzem eine positive Bedeutung im Sinne von eigenständigem und originellem Denken. Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie bezeichnet Querdenker laut [duden.de](https://www.duden.de) jedoch Anhänger bzw. Sympathisanten der politischen Bewegung „Querdenken“, die sich insbesondere gegen staatliche Maßnahmen zur Eindämmung der Coronapandemie und gegen Impfungen richtet und dabei auch Verschwörungserzählungen verbreitet.

Als Querdenker werden in einer repräsentativen Befragung diejenigen kategorisiert, die die folgende Frage nach Verschwörungserzählungen bejahen: „Die sozialen Medien sind voll von Geschichten, die behaupten, die Corona-Pandemie sei ein einziger Schwindel und die Schutzmaßnahmen eine hysterische Überreaktion. Glauben Sie solche Geschichten?“. Während bei der ersten Erhebung im April/Mai 2020 noch 14 % der Befragten Verschwörungserzählungen Glauben schenkten, fiel der Anteil bei der zweiten Erhebung auf im Februar/März 2021 auf 9 % (Spöri und Eichhorn 2021).

Die Querdenker, soweit sie sich auf Demonstrationen, in Interviews und digitalen Kanälen wie YouTube und Telegram äußern, eint weder ein politisches Programm noch eine gemeinsame politische Ideologie. Gemeinsamer Nenner ist vielmehr die Ablehnung der Infektionsschutzmaßnahmen der Regierungen von Bund und Ländern sowie ein grundlegendes Misstrauen gegenüber den politisch Handelnden, ihren wissenschaftlichen Ratgeber:innen sowie den

etablierten Medien. Konzepte der Aneignung eines „Gegenwissens“ zur Coronapandemie beruhen im Wesentlichen auf der Orientierung an gruppenzugehörigen Autoritäten, zu denen Ärzt:innen, Jurist:innen und andere Akademiker:innen zählen. Die gruppenintern erfolgende wechselseitige Bestätigung vermittelt den Querdenker:innen das Gefühl, über ein höheres Wissen zu verfügen, das den fehlgeleiteten „Schlafschafen“ abgeht (Holzer et al. 2021).

In den ersten Wochen und Monaten der Corona-Pandemie lag wenig empirisches Wissen zu zahlreichen zentralen Fragen vor, wie z. B. der Gefährlichkeit des SARS-CoV-2 im Vergleich zum Influenzavirus, zum Stellenwert des PCR-Tests, zur Übersterblichkeit durch COVID-19 und zu Nutzen und Schäden der politisch verordneten Infektionsschutzmaßnahmen. Weltweite Forschungsaktivitäten erbrachten im Verlauf jedoch einen verbesserten Stand wissenschaftlichen Wissens. So dürfte beispielsweise die Sicherheit der Aussage, dass COVID-19 gefährlicher als die Influenza ist, im Bereich „sehr wahrscheinlich“ bis „praktisch sicher“ liegen (Tabelle 6–4).



Abbildung 6–34: Kritisches Hinterfragen?

Das Protestpotential in der Bevölkerung erfasst eine repräsentativen Online-Befragung vom Januar 2022. Dabei gaben 4,3 % der Befragten an, sich mindestens einmal an Protesten gegen staatliche Schutzmaßnahmen beteiligt zu haben, 11,1 % sind auf jeden Fall oder eher bereit, an diesen Protesten teilzunehmen, weitere 7,1 % gaben an, teilweise mit dem Gedanken zu spielen (Lamberty et al. 17.2.2022). Die Zuordnung zu den politischen Parteien zeigt Abbildung 6–35.

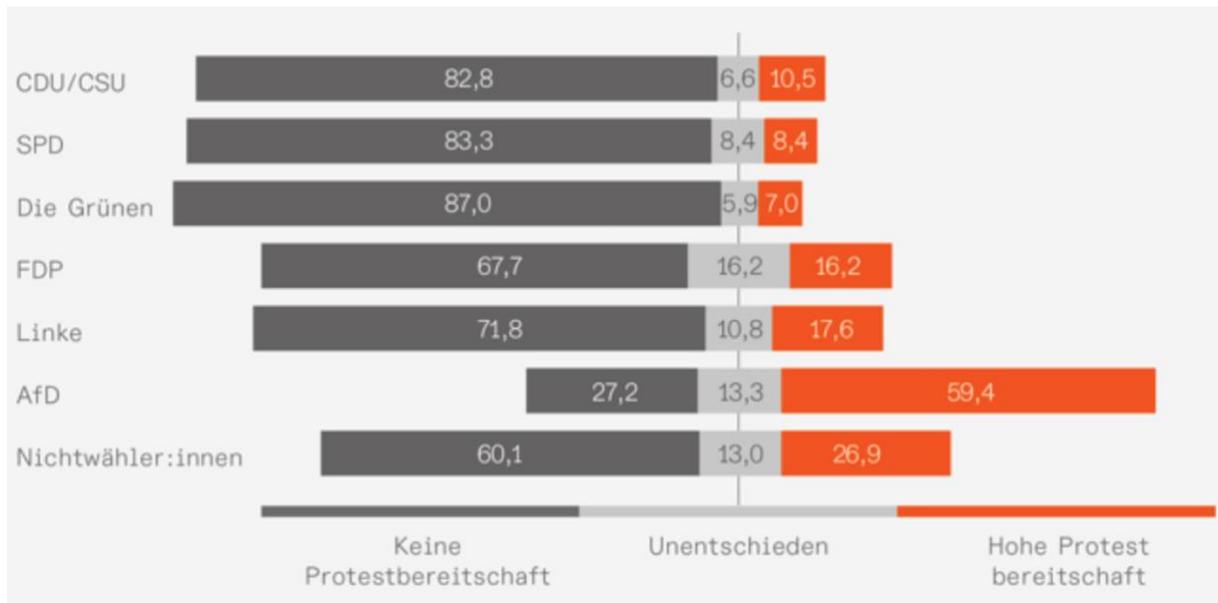


Abbildung 6–35: Protestbereitschaft und Wahlabsicht. Quelle: Lamberty 17.2.2022

Behauptungen von Querdenker:innen

Zur Grundausstattung der Querdenkerbewegung zählen eine Reihe von Aussagen, deren wissenschaftliche Widerlegung zwei Jahre nach Beginn der Pandemie leicht zu recherchieren ist. Auf einige dieser Aussagen geht dieses Buch explizit ein. Joseph Kuhn, Gesundheitswissenschaftler und Mitautor dieses Buches, hat 25 typische Behauptungen von Querdenker:innen mit einigen ironisch gemeinten Zusatzpunkten zusammengestellt.

Tabelle 6–5: 25 typische Behauptungen von Querdenker:innen.

Kuhn J. Blog Gesundheits-Check, 17.8.2021 <https://tinyurl.com/jf5rkxep>

1.	Es gibt keine Pandemie.
2.	Es gab keine zweite Welle (Zusatzpunkt in Kombination mit: Es gab noch bei keiner Epidemie eine zweite Welle).
3.	Der PCR-Test sagt gar nichts aus.
4.	Die Inzidenz hängt nur vom Testen ab.
5.	Corona ist nicht schlimmer als eine kleine Grippe (Zusatzpunkt in Kombination mit der Quellenangabe „Bolsonaro“).
6.	Es gibt keine Übersterblichkeit.
7.	Es sterben nur Menschen mit schweren Vorerkrankungen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Trump hat die Infektion auch überlebt).
8.	Für Kinder ist die Infektion gar nicht schädlich.
9.	Die Kontaktbeschränkungen helfen nichts.

10. Masken haben keinen Nutzen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Das Virus fliegt durch die Maschen).
11. Kinder sterben, weil sie Masken tragen müssen.
12. Die Impfstoffe sind nicht getestet (Zusatzpunkt in Kombination mit: Der „Stöcker-Impfstoff“ ist besser).
13. Die Impfung verhindert weder schwere Verläufe noch Sterbefälle.
14. Die Impfung wird alle krank machen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Sucharit Bhakdi hat es gesagt).
15. Der Impfstoff verursacht Covid-19.
16. In Ländern mit hohen Impfquoten steigt die Zahl der Infizierten bzw. der Impftoten.
17. Wer gesundheitsbewusst lebt, wird nicht krank (Zusatzpunkt in Kombination dem Verweis auf die eigene Gesundheit)
18. Mit der Impfung wird uns Gift gespritzt (Zusatzpunkt in Kombination mit: Gates will uns Chips einimpfen).
19. Die Impfung soll die Weltbevölkerung reduzieren.
20. Bei Corona darf man nur noch sagen, was Merkel will, sonst gilt man als Nazi.
21. Die amtlichen Statistiken sind alle gefälscht (Zusatzpunkt in Kombination mit: Gute Informationen gibt es bei Reitschuster/Tichy/Rubikon usw.).
22. Drosten, Wieler und Co. sind gekauft.
23. Hinter allem steht die Pharmaindustrie (alternativ: Gates/die jüdische Weltverschwörung ...).
24. Die Medien sind alle gleichgeschaltet.
25. Alles ist Teil des "Great-Reset"-Plans.

In mehr oder weniger modifizierter Form werden viele dieser Aussagen auch von Personen mit akademischem Hintergrund vertreten, teils in Büchern, die zu Bestsellern wurden (z. B. Reiss und Bhakdi 2020, 2021; Wodarg 2021). Deren – aus Sicht der Autoren dieses Buches – Fehleinschätzungen sind Ergebnis unzulänglicher Anwendung oder Missachtung wissenschaftlicher Prinzipien, wie sie im Konzept des Denialism (Diethelm und McKee 2009, McKee und Diethelm 2010) zusammengefasst sind. Wissenschaftlicher Konsens wird dabei als das Ergebnis einer Verschwörung dargestellt.

Die Fehleinschätzungen der Akademiker:innen unter den Querdenker:innen sind im Wesentlichen Folge von

- selektivem Zitieren von Studien, die eigene Standpunkte bestätigen
- Ignorieren von Studien, die den eigenen Standpunkten widersprechen
- unkritischem Einbezug von Studien minderer Qualität
- unzulässigen Verallgemeinerungen und Pauschalierungen

- Zitieren von Expertenmeinungen als alleinige Belege für Aussagen
- Darstellung kontroverser Aussagen als gesichert
- Angriffen auf Personen statt sachlicher Kritik ihrer Standpunkte.

Dies führt dazu, dass eine eigene Wirklichkeit, ein geschlossenes Gedankengebäude entsteht, in dem sich falsche Aussagen wechselseitig zu bestätigen scheinen. Es handelt sich um eine „antiautoritäre Revolte gegen die Wissenschaft“ (Bogner 2021, S. 17).



Abbildung 6–36: Querdenker: Die unpassende Realität abschaffen und eine eigene schaffen



The greatest obstacle to discovering the truth is being convinced that you already know it.

© Ashley Brilliant <https://tinyurl.com/ynays6br>

Psychologische Aspekte

Querdenkertum zeichnet sich dadurch aus, dass der auf Forschungsergebnissen beruhende wissenschaftliche Konsens im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 und der COVID-19-Pandemie nicht geteilt wird. Stattdessen werden Annahmen propagiert, die dem wissenschaftlichen Konsens widersprechen (s. Tabelle 6–5). Einem vorherrschenden wissenschaftlichen Konsens zu widersprechen, kann Wissenschaft entscheidend voranbringen. Voraussetzung dafür ist aber, den Widerspruch wissenschaftlich zu begründen.

Querdenkertum hingegen gründet im Wesentlichen auf der selektiven Würdigung wissenschaftlicher Evidenz in Mustern, die zu den Werten der Gruppe passen („kulturelle Kognition“, Kahan et al. 2011). Dies äußert sich als Opposition zu einem weitgehend vorhandenen wissenschaftlichen Konsens, z. B. in Fragen von Abstandsregeln und Maskentragen sowie zum Impfen. Das Teilen der oppositionellen Standpunkte stellt ein verbindendes Element dar und vermittelt die Zugehörigkeit zur Querdenker:innen-Gemeinschaft. Ein Abrücken von den geteilten Standpunkten dieser Gemeinschaft

dürfte stets mit dem Verlust der Gruppenzugehörigkeit einhergehen, was die Korrektur falscher Standpunkte erschwert.

Eine amerikanische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen oppositionellen Haltungen zu wissenschaftlichen Fragen im Zusammenhang mit Themen wie Klimakrise, Evolution und Homöopathie und auch COVID-19-Impfstoff und zu COVID-19-Schutzmaßnahmen. Gefragt wurde nach der (fehlenden) Übereinstimmung mit dem wissenschaftlichen Konsens, nach dem Faktenwissen zum jeweiligen Thema und nach der subjektiven Einschätzung des eigenen Wissens. Es zeigte sich, dass die Ablehnung des wissenschaftlichen Konsenses umso stärker war, je geringer das objektive Wissen war, jedoch einhergehend mit hoher subjektiver Überzeugtheit vom eigenen Wissen (Light et al. 20.7.2022).

Menschliche Informationsverarbeitung und ihre vielfältige Beeinflussbarkeit und Störanfälligkeit sind ein zentrales Arbeitsgebiet der Psychologie und ihres Teilbereichs Sozialpsychologie. Beim Verständnis von Querdenken und Wissenschaftsfeindlichkeit im Allgemeinen spielen Themen wie Vertrauen in Experten, Vertrauen in Institutionen, Gruppendenken, Bestätigungs-Bias und Reaktanz eine wichtige Rolle.

Verschwörungserzählungen

Vorbemerkung: Wir benutzen den Begriff Verschwörungserzählung und nicht den Begriff Verschwörungstheorie. „Theorie bezeichnet – im Sinne des griechischen Wortes theoreo – die Tätigkeit des Anschauens, Betrachtens und Erwägens zu Erkenntniszwecken.“ (Gessmann, 2009, S. 713). Von „Anschauen, Betrachten und Erwägen zu Erkenntniszwecken“ kann bei den Verschwörungserzählungen im Zusammenhang mit COVID-19 keine Rede sein. Hier geht es nicht um das Erklären von Wirklichkeit, sondern um das Erzählen von mehr oder weniger fantasievollen und nicht selten absurden Geschichten.

Verschwörungserzählungen behaupten, dass „eine im Geheimen operierende Gruppe, nämlich die Verschwörer, aus niederen Beweggründen versucht, eine Institution, ein Land oder gar die ganze Welt zu kontrollieren oder zu zerstören.“ (Butter 2018, S. 13) Die Erzählungen beruhen auf Annahmen wie „nichts geschieht durch Zufall“, „nichts ist, wie es scheint“ und „alles ist miteinander verbunden“; Verschwörer:innen sind böse, handeln im Geheimen und verfolgen einen Plan, mit dem sie unschuldigen Menschen schaden wollen (Butter 2018, S. 13 ff.). Diese Art von Erzählung bezog sich im 18. Jahrhundert auf die Freimaurer und die Illuminati, im faschistischen Deutschland in vielfältiger Form auf die Juden und nach dem 2. Weltkrieg in den USA – befördert durch Senator McCarthy – auf die Kommunisten (Evans 2020, S. 2). In der Jetztzeit handelt es sich darüber hinaus u.a. um Erzählungen eines alles lenkenden „deep state“ oder um das geheime Wirken von Machteliten, zu denen Personen wie Bill Gates und George Soros zählen (s.a. The Great Reset, S. 288). Die Gruppe Qanon erzählt von weltweiten pädophilen Netzwerken von Luziferianern und Satansanbetern, die Kinder entführen, foltern, vergewaltigen und opfern (Qanon 2019, S. 39).

Im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Pandemie werden neue Desinformationen und Verschwörungserzählungen erschaffen und bekannte fortgeschrieben.

Relevante Minderheiten halten Verschwörungserzählungen zu COVID-19 für wahr. Einer repräsentativen Befragung in Großbritannien, Irland, Mexiko, Spanien und den USA im Frühjahr 2020 zufolge halten 13 % bis 22 % die Aussage, das Coronavirus sei Teil der weltweiten Bemühungen, eine Impfpflicht durchzusetzen, für eher zutreffend, 8 % bis 16 % meinen, das neue 5G-Netz mache uns möglicherweise anfälliger für das Coronavirus, und 22 % bis 37 % glauben, dass das Coronavirus von Forschern in einem Labor in Wuhan biotechnologisch erzeugt wurde. Besseres Abschneiden im Zahlenverständnis sowie Vertrauen in Wissenschaftler gehen in allen 6 Ländern mit einer geringeren Anfälligkeit für Falsch- und Fehlinformationen und Verschwörungserzählungen einher. Größere Empfänglichkeit für Falsch- und Fehlinformationen und Verschwörungserzählungen steht auch im Zusammenhang mit geringerer Befolgung von Public-Health-Maßnahmen und geringerer Impfbereitschaft (Roozenbeek et al. 14.10.2020).



Abbildung 6–37: Plakat auf einer Querdenkerdemonstration mit Aussagen, das neben politischen Forderungen auch Aussagen enthält, deren Grundlagen mit hoher Wahrscheinlichkeit ohne Substanz sind. Eigenes Foto, Querdenkerdemonstration in Berlin am 29.8.2020.

Die Attraktivität von Verschwörungserzählungen besteht darin, dass sie Erklärung und Handlungsfähigkeit bieten, Sinn und Identität stiften und – gerade auch wegen ihrer Stigmatisierung – das Gefühl von Opposition und Überlegenheit gegenüber der breiten Masse erzeugen, die nichts von der angenommenen Verschwörung ahnt (Butter 2018, S. 83). Anhänger*innen von Verschwörungserzählungen betrachten sich als Teil einer Wissenselite, die – anders als die große Mehrheit der „Schlafschafe“ – die „wahren“ Ursachen z. B. der SARS-CoV-2-Pandemie kennt.

Die jeweilige Verschwörungserzählung wird somit zu einem Teil des Selbstbildes, was durch die Zugehörigkeit zu der Gruppe Gleichgesinnter noch verfestigt wird. Gespräche können am ehesten bei denjenigen zur Minderung des Vertrauens in Verschwörungserzählungen führen, die in ihrer Überzeugung noch nicht verfestigt sind. Gesprächstechnisch ist eine respektierende Haltung mit einer eher fragenden Vorgehensweise sinnvoll. Anklagende und beleidigende Bezeichnungen („Covidioten“,

„Corona-Leugner“) sind hingegen nicht zielführend. Der Schwerpunkt sollte auf wenigen Argumenten einer Gegenerzählung liegen. Die Verschwörungserzählung sollte eher kurz angesprochen werden, weil das ausführliche Gespräch darüber zu einer Verfestigung der falschen Überzeugungen führen kann.

Einen Eindruck der Verbreitung des Glaubens an Verschwörungserzählungen unter den Protestierenden und Protestbereiten gibt Abbildung 6–38 (s. a. 281).



Abbildung 6–38: Zustimmung zu Verschwörungserzählungen und Protestbereitschaft.

Quelle: Lamberty et al. 17.2.2022



Abbildung 6–39: Viele von ihnen vergleichen die staatlichen Corona-Maßnahmen mit der Zeit des Nationalsozialismus und glauben an dunkle Mächte. Querdenkerprotest Berlin, Prenzlauer Berg am 12.3.2022. Eigenes Foto

The „Great Reset“ (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 vom Generaldirektor der WHO unterstützte Forderung nach vorübergehender Aufhebung der Vorschriften zum Schutz des geistigen Eigentums für alle COVID-19-Technologien, die von philanthropischen Stiftungen und Organisationen (GAVI, Bill and Melinda gates Foundation) und großen Pharmafirmen abgewehrt wurde (Wecke 16.8.2021). Die Richtung geben in diesem Beispiel privatwirtschaftliche Akteure ohne demokratische Legitimation an, während die demokratisch legitimierte WHO machtlos ist.

Diese gezielte Übereignung von Entscheidungsmacht weg von demokratisch legitimierten staatlichen und zwischenstaatlichen Akteuren hin zu demokratisch nicht legitimierten TNCs und philanthropischen Stiftungen geschieht nicht im Geheimen, wie es bei einer Verschwörung zu erwarten wäre, sondern programmatisch ganz offen, z. B. in der 600-seitigen Publikation zum „Global Redesign“ (WEF 2010) wie auch in „The Great Reset“ (Schwab 2020). Die Entwicklung erfolgt seit Jahrzehnten – teils – unter den Augen der Weltöffentlichkeit. Krisensituationen, wie die globale Finanzkrise ab 2007 und die Corona-Pandemie ab 2020, sieht die WEF als Beschleuniger für die Umsetzung ihrer Agenda. Die Diskussionen, wie man Machterweiterung des Einflusses der WEF-Mitgliedsfirmen und ihrer Einflussnetzwerke eindämmt, dauern an, werden aber wegen ihrer Komplexität oft nicht ausreichend wahrgenommen (Gleckman 2018).

„Global Redesign“ und „The Great Reset“ sind Anknüpfungspunkte für ein buntes Spektrum von Verschwörungserzählungen. Der Kern dieser Erzählungen lautet, dass es sich bei der COVID-19-Pandemie um die Verschwörung einer globalen Elite von Milliardären, TNCs und philanthropischen Stiftungen handelt, die die Pandemie irgendwie geplant und gesteuert haben („Plandemie“), mit der

Absicht, eine Krise herbeizuführen, in der sie ihre Macht, ihren Reichtum und ihre Kontrolle dramatisch ausweiten.

Die Erzählungen sind teils widersprüchlich, so wird beispielsweise in der einen Erzählung die Abschaffung der freien Marktwirtschaft als Ziel des Reset behauptet, in anderen Erzählungen geht es dagegen um die Durchsetzung neoliberaler Reformen mit Reprivatisierungen öffentlicher Einrichtungen und Organisationen.

In Deutschland verbreiten in erster Linie rechtsgerichtete Journale (z. B. compact) und Verlage (z. B. Kopp) Great-Reset-Verschwörungserzählungen. Die AfD bezeichnet die Great-Reset-Agenda in ihrem Programm zur Bundestagswahl 2021 als Anleitung zum radikalen, freiheitsbedrohenden Umbau von Industrie und Gesellschaft (AfD 2021, S. 174). Auch Personen, die sich als dem linken politischen Lager zugehörig bezeichnen, verbreiten „The Great Reset“ als Verschwörungserzählung, in der die Bevölkerung, durch Angst gelähmt, keinen Widerstand gegen die Machtübernahme einiger Reicher und Geldmächtiger leistet, die eine „plutokratischen Weltherrschaft“ errichten wollen (Wodarg 2021).



Abbildung 6–40: 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 den The Great Reset auf. So sieht der US-amerikanische Erzbischof Carlo Maria Viganò den Great Reset als einen im Gange befindlichen globalen Plan einer globalen Elite, die die gesamte Menschheit einer Gesundheitsdiktatur unterwerfen will und dabei die westliche Kultur und ihre christliche Seele morden wolle, wie er am 30.10.2020 in einem Offenen Brief, der auch als „Vigano-Appell“ bezeichnet wird“, an den damaligen Präsidenten der USA, Donald Trump, schreibt, den er mit seinen Anhängern als letzte Garnison gegen die Welt diktatur 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>). Vigano 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).

Verschwörungserzählungen enthalten unaufgelöste Widersprüche , wie z. B. das Veröffentlichen von Bestsellerbüchern zur Nichtexistenz der Pandemie bei gleichzeitiger Behauptung, die Meinungsfreiheit werde unterdrückt, oder auch die Durchführung großer Demonstrationen gegen Infektionsschutzmaßnahmen, auf denen das Vorhandensein einer Diktatur und die Beseitigung der Meinungsfreiheit in Deutschland behauptet wird. Erwähnenswert ist auch der Umstand, dass Donald Trump in seiner Ablehnung von Infektionsschutzmaßnahmen Teilen der Querdenkerbewegung als natürlicher Verbündeter erschien, ohne dass sie erwähnen, dass gerade er derjenige war, der die schnellstmögliche Entwicklung von Impfstoffen förderte, um ihre Entwicklung noch als Erfolg in den Präsidentschaftswahlen im Herbst 2020 verbuchen zu können.

Problematisch ist daran nicht allein die – als Teil der Meinungsfreiheit selbstverständlich – zulässige Verbreitung „mit hoher Sicherheit“ falscher Standpunkte. Gefährlich erscheint vielmehr die Diskreditierung demokratischer Institutionen sowie das Untergraben wissenschaftlicher Prinzipien. Die Leugnung der Gefährlichkeit von COVID-19 wie auch der Wirksamkeit von COVID-19-Impfungen und von Schutzmaßnahmen, wie z.B. Mund-Nase-Schutz, dürfte für nicht wenige Personen, nicht nur aus der Querdenkerszene, zu Erkrankung und Tod geführt haben.

Problematisch sind natürlich auch die rechtsradikalen, rassistischen, antisemitischen, antidemokratischen und verfassungsfeindlichen Tendenzen, die Teil der 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>

Vertiefung Verschwörungserzählungen

- Butter M. »Nichts ist, wie es scheint« - Über Verschwörungstheorien. Kindle. Berlin: Suhrkamp; 2018.
- Kuhn J. Der „Fall Corona“: Annäherungen an eine notwendige Differenzierung zwischen Gesellschaftskritik und Obskurantismus. Forum Wissenschaft. Heft 4/2020. <https://tinyurl.com/y5wfgfrfm>
- U.S. Surgeon General. Confronting Health Misinformation: The U.S. Surgeon General's Advisory on Building a Healthy Information Environment. U.S. Department of Health & Human Services / HHS.gov; 2021 July 15, 2021 <https://tinyurl.com/2kfhabaj>

6.19 **Berichterstattung in den Nachrichtenmedien**

Im Pressekodex verpflichten sich Verleger, Herausgeber und Journalisten, ihre publizistische Aufgabe fair, nach bestem Wissen und Gewissen, unbeeinflusst von persönlichen Interessen und sachfremden Beweggründen wahrzunehmen. Oberste Gebote seien die die Achtung vor der Wahrheit, die Wahrung der Menschenwürde und die wahrhaftige Unterrichtung der Öffentlichkeit. Recherche sei ein unverzichtbares Instrument journalistischer Sorgfalt, Informationen seien mit der nach den Umständen gebotenen Sorgfalt auf ihren Wahrheitsgehalt zu prüfen und wahrheitsgetreu wiederzugeben (Deutscher Presserat 2019).

Die SARS-CoV-2-Pandemie stellte die Medien vor große Herausforderungen. Zum Verständnis der Pandemie und zur Beurteilung der Infektionsschutzmaßnahmen ist ein vertieftes Wissen in Bereichen wie Virologie, Public Health, Psychologie, Ökonomie und Verfassungsrecht erforderlich, das zu Beginn der Pandemie sicherlich nicht allen Redaktionen in ausreichender Tiefe zur Verfügung stand. Darüber hinaus war die Studienlage zu Nutzen und Schäden der Infektionsschutzmaßnahmen schmal, widersprüchlich und somit unsicher. In solchen Krisensituationen neigen Medien dazu, sich an offiziellen Quellen und der Ausrichtung anderer Medien zu orientieren, was zu einer „medienübergreifende Konsonanz der Berichterstattung“ führen kann. Dieser anfängliche Gleichklang löst sich erfahrungsgemäß im Verlauf einer Krise auf. Für die Medien kann es dann attraktiv werden, gegenläufigen Positionen publikumswirksam Raum zu geben (Reimann et al. 2021, S. 14).

Der Corona-Berichterstattung der Medien wurde ein eigener Gegenstand öffentlicher Debatten, ihr wurde mangelnde Meinungs- und Expertenvielfalt, fehlende analytische Tiefe, mangelnde Einordnung von Zahlen bis hin zu Regierungs- und Expertenhörigkeit, Hofberichterstattung zugunsten der Regierungen, Dramatisierung, Panikmache und mediale Konsonanz, und pauschal eine weitgehende Einheitlichkeit in der Berichterstattung vorgeworfen (Reinemann et al. 2021, S. 5).

Die Studie „Einseitig, unkritisch, regierungsnah?“ zur Qualität der journalistischen Berichterstattung über die Corona-Pandemie (Reinemann et al. 2021) zeichnet ein differenziertes Bild. Ausgewertet wurden die Beiträge von 11 Leitmedien, davon 7 Online-Nachrichtenangebote (faz.net, sueddeutsche.de, welt.de, bild.de, piegel.de, focus.de, t-online.de) und 4 Fernsehnachrichtenformate (ARD Tagesschau, ARD Extra zur Corona-Pandemie, ZDF heute, RTL aktuell) von Januar 2020 bis April 2021. Die Inhaltsanalyse wurde mit mithilfe von 50 inhaltlichen Merkmalen zur Messung von Medienqualität auf den Dimensionen Relevanz, Vielfalt, Sachlichkeit/Neutralität, Richtigkeit/Sachgerechtigkeit, Ausgewogenheit und Einordnung/Kontextualisierung durchgeführt. Die Intensität der Berichterstattung war in der ersten Welle am höchsten, in Welle 2 und 3 niedriger trotz höherem Infektionsgeschehen. 5295 Beiträgen befassten sich mit der Bewertung der Corona-Maßnahmen, 44 % bezeichneten sie als angemessen, 31 % als nicht weitgehend genug und 26 % als zu weitgehend. Die Kompetenz der Politiker wurde in 70 % der Beiträge negativ, die der Wissenschaft in 75 % der Beiträge positiv bewertet. Die Haltung der Bevölkerung zu den Corona-Maßnahmen („Meinungsklima“) wurde in 1030 Beiträgen als befürwortend und in 583 Beiträgen als ablehnend dargestellt. Mit dem Spannungsfeld von Sicherheit und Freiheit befassten sich 6171 Beiträge, von denen etwa 2/3 die Sicherheitsperspektive einnahmen, 14 % die Freiheitsperspektive und etwa 20 %

eine Abwägung beider Perspektiven vornahmen. Eine mangelnde Einbeziehung der negativen Folgen ist über den gesamten Untersuchungszeitraum zu verzeichnen, besonders stark jedoch in der ersten Phase. Die Berichterstattung war überwiegend sachlich, jedoch waren Unterschiede zwischen den Medien feststellbar (Abbildung 6–41).

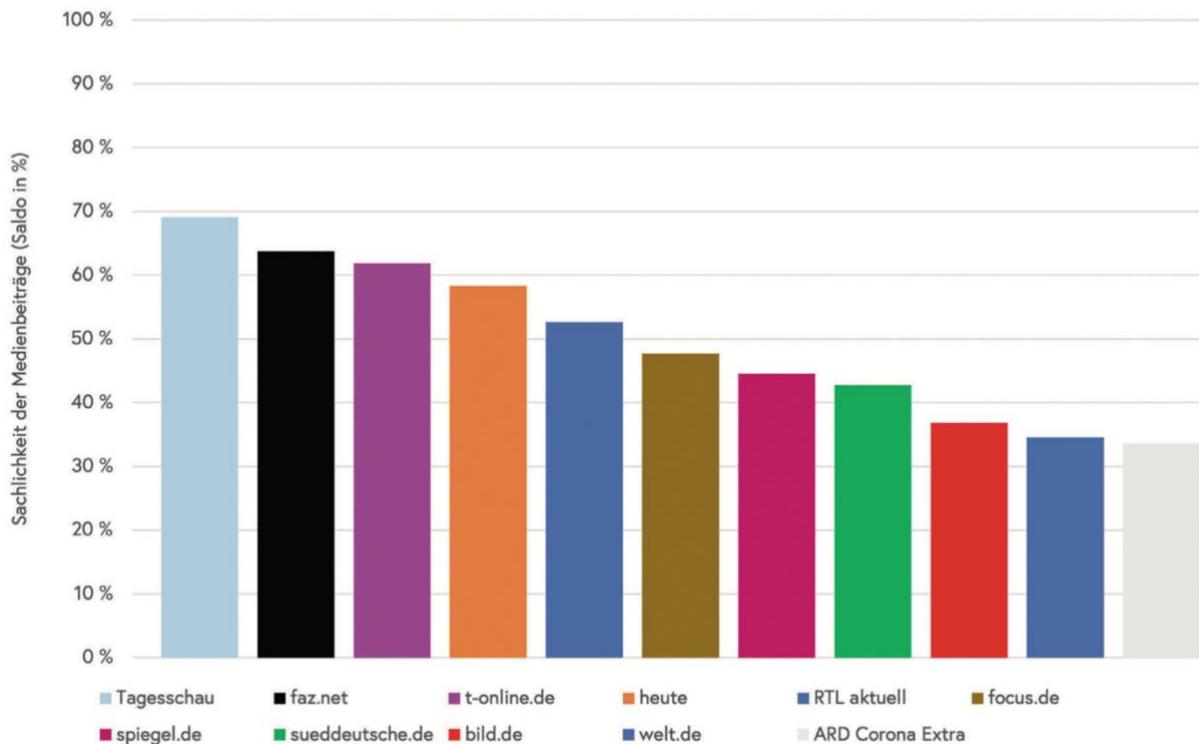


Abbildung 6–41: Sachlichkeit im Medienvergleich (Saldo %). Ausgewiesen ist der Saldo des Anteils emotionaler und sachlicher Beiträge. Ein positiver Saldo bedeutet einen Überhang sachlicher Beiträge, ein negativer Saldo einen Überhang emotionaler Beiträge. Basis: Alle Beiträge mit sachlichem oder emotionalem Sprachstil (N=15.834, gewichtet).

Quelle: Reinemann et al. 2021, S. 34

Zwei im April 2020 und im Februar 2021 zusätzlich durchgeführte Befragungen von Medien-Nutzer:innen zielten auf die Bewertung der Corona-Berichterstattung hinsichtlich Verständlichkeit, Vollständigkeit, Glaubwürdigkeit, Richtigkeit, Vielfalt und Sachlichkeit. Abbildung 6–42 zeigt, dass die Mehrheit die genannten Aspekte der Berichterstattung zu beiden Zeitpunkten positiv bewertet, eine Minderheit jedoch negativ.

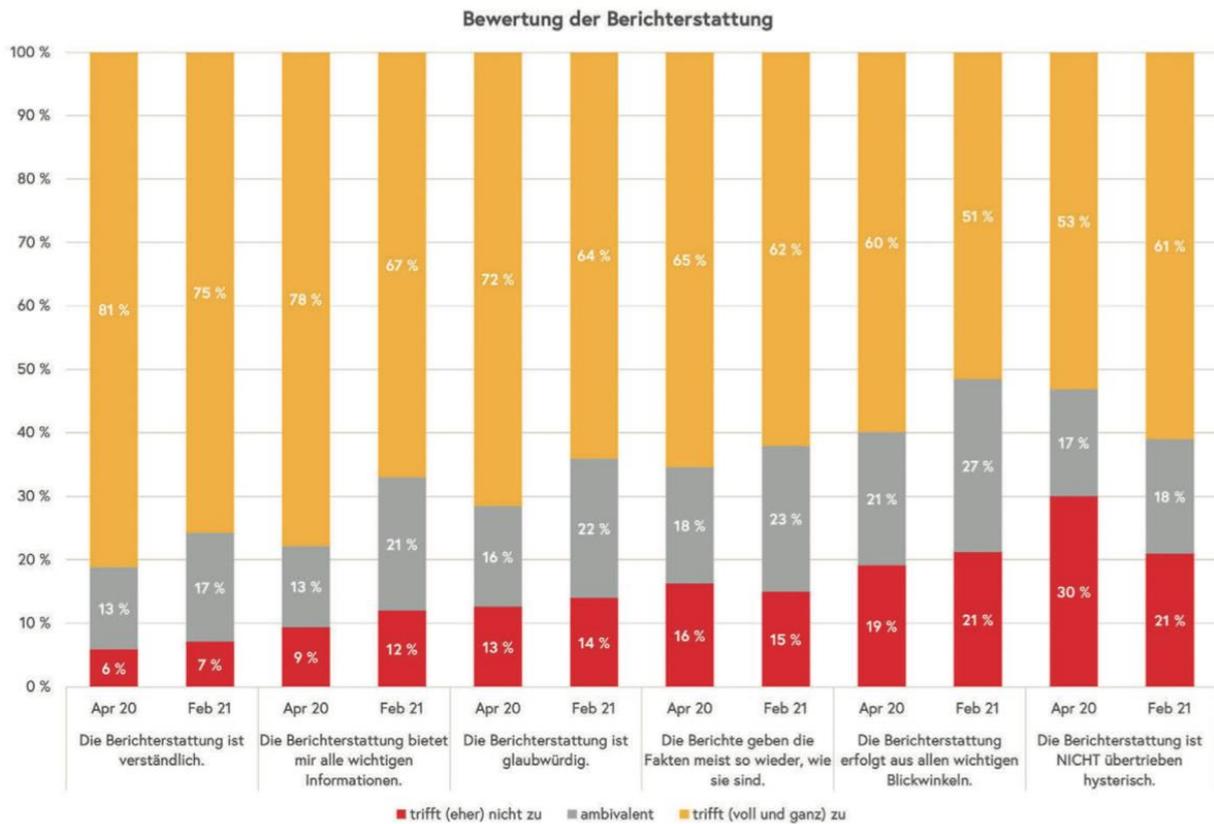


Abbildung 6–42: Bewertung der Pandemie-Berichterstattung der Nachrichtenmedien, die die Befragten nutzen, im April 2020 und Februar 2021. Ausgewiesen sind die Bewertungen der vorgelegten Aussagen auf einer fünfstufig Skala von „trifft nicht zu“ bis „trifft voll und ganz zu“.
Quelle: Reinemann et al. 2021, S. 18

Die seit März 2020 in zweiwöchentlichen und seit Juni 2022 in monatlichen Abständen durchgeführte Befragung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) im Rahmen des BfR-Corona-Monitors zeigt, dass durchgehend seit April 2020 die Hälfte bis zwei Drittel der Befragten die Medienberichterstattung über die Pandemie als angemessen wahrnimmt, etwas mehr als ein Drittel als übertrieben und bis zu 9 % als verharmlosend (Abbildung 6–43).

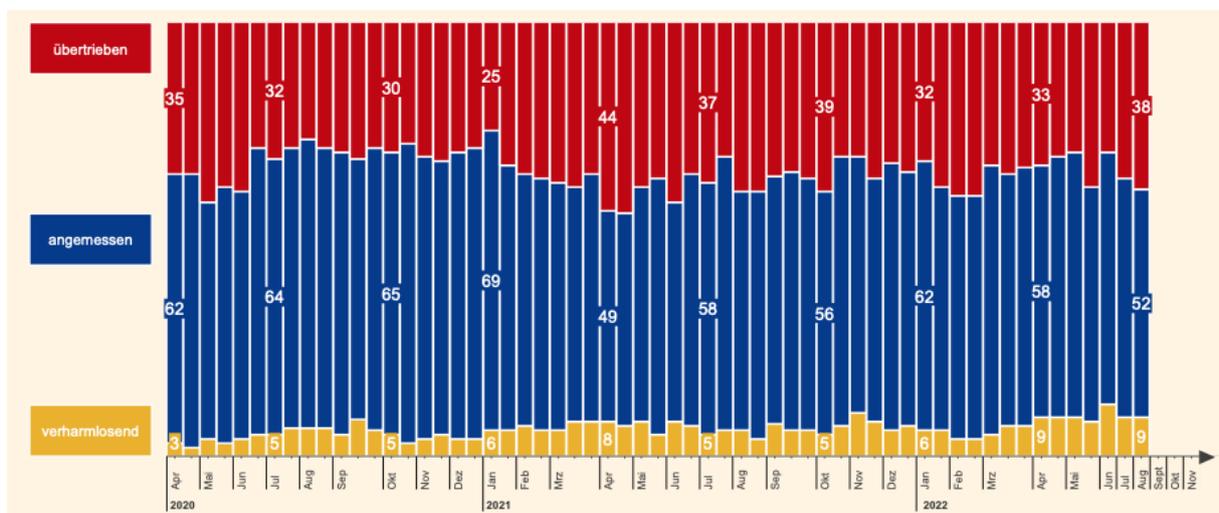


Abbildung 6–43: Einschätzung der Medienberichterstattung. Angaben in Prozent.

Quelle: BfR-Corona-Monitor 2.-3.8.2022, 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 keine 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 6–44: Mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zutreffend: Behauptung des Journalisten Boris Reitschuster. Eigenes Foto

6.20 Vertrauenswürdige Informationsquellen zu COVID-19

Im Folgenden wird eine Auswahl journalistischer und wissenschaftskommunikativer Informationsquellen sowie von Quellen für kritische Darstellungen und Stellungnahmen genannt, die dazu beitragen, ein differenziertes Bild der Pandemie und der Maßnahmen zu ihrer Beherrschung zu zeichnen.

Wissenschaftskommunikation und Wissenschaftsjournalismus

- Quarks <https://www.quarks.de> – Suchfunktion: Corona
- maiLab (YouTube-Kanal von Mai Thi Nguyen-Kim) <https://www.youtube.com/c/mailab>
Suchfunktion: Corona
- Die Sendung mit der Maus <https://tinyurl.com/y9sgqjbg>
- Science Media Center <https://www.sciencemediacenter.de/>
- Correctiv (insbesondere “Faktencheck”) www.correctiv.org
- Riffreporter <https://www.riffreporter.de/corona-virus/>
- Coronavirus-Update, NDR mit Christian Drosten (ab 26.2.2020) und Sandra Ciesek (zusätzlich ab 1.9.2020) <https://tinyurl.com/teobh6p>
- Link zu den im Drosten/Ciesek-Podcast besprochenen Corona Studien <https://tinyurl.com/ywtbnet>
- Kuhn J. Blog Gesundheits-Check. *Zahlreiche Einträge zur Corona-Krise*
<https://scienceblogs.de/gesundheits-check/?s=corona>
- Forum Gesundheitspolitik www.forum-gesundheitspolitik Suchfunktion: SARS
- Schön M. Wissenschaftliche Informationen zur Pandemie. *Umfangreiche Informationen im Frage- und Antwort-Stil* 9. Fassung, Oktober 2021 Download <https://tinyurl.com/2p92htc6>
- Janos Hegedüs (Dr. med.): YouTube-Kanal „Sprechstunde mit Dr. Hegedüs“
<https://tinyurl.com/3m329k55>, z. B.
 - o Wodarg debunked: <https://www.youtube.com/watch?v=sbgD6pSIIC4>

- o Bhakdi debunked: <https://www.youtube.com/watch?v=syhHRXGXPbw>

Kompetenznetz Public Health zu COVID-19

Das Kompetenznetz bietet wissenschaftliche Stellungnahmen zu einem breiten Themenspektrum

Website <https://www.public-health-covid19.de>

- Indirekte Gesundheitsfolgen von Maßnahmen des Infektionsschutzes,
- Wirksamkeit und Nebenwirkungen von nicht-pharmakologischen Interventionen (NPI),
- Risikokommunikation und -wahrnehmung: Gesundheitliche Aspekte der sozialen Isolation,
- Gesundheit und Arbeit: Übergangsstrategien,
- Gesundheitskompetenz,
- Vulnerabilität,
- Modellierung,
- Anforderungen an das deutsche Gesundheitssystem,
- Ethik.

Arbeitsgruppe um Matthias Schrappe (Prof. Dr. med.)

Website <http://schrappe.com/ms2/akt24.htm>

- Thesenpapier 1.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren 5.4.2020.
- Thesenpapier 2.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren. 3.5.2020.
- Thesenpapier 3.0 Eine erste Bilanz 28.6.2020
- Thesenpapier 4.0 Der Übergang zur chronischen Phase 30.8.2020
- Thesenpapier 5.0 Spezifische Prävention als Grundlage der „Stabilen Kontrolle“ der SARS-CoV-2-Epidemie – 25.10.2020
- Thesenpapier 6.1 Zur Notwendigkeit eines Strategiewechsels 22.11.2020
- Thesenpapier 7.0. Sorgfältige Integration der Impfung in eine umfassende Präventionsstrategie. Impfkampagne resilient gestalten und wissenschaftlich begleiten. Aufklärung und Selbstbestimmung beachten. 10.1.2021
- 5. Adhoc-Stellungnahme. Die Entwicklung durch Omikron. Jetzt den Übergang in die Endemie aktiv gestalten und die gesellschaftliche Diskussion öffnen. 21.1.2022
- 6. Adhoc-Stellungnahme. Corona: Integration in die Routineversorgung – Genuine Aufgabe medizinischer Differentialdiagnose und –therapie, Symptom-orientiertes statt anlassloses Testen, Beendigung der Quarantäneregel. 27.03.2022
- 7. Adhoc-Stellungnahme. Die Pandemie durch SARS-CoV-2/CoViD-19: Fehlende medizinische Evidenz: Impfkampagne bei Kindern aus politischer Motivation? Zur geänderten STIKO-Impfempfehlung für 5-11jährige Kinder ohne Vorerkrankungen. 23.6.2022.

EbM-Netzwerk. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin

Das EBM-Netzwerk hat mehrere Stellungnahmen abgegeben. Auf kritische Einwände hat es mit einer Erwiderung reagiert.

- COVID-19: Wo ist die Evidenz?
 - o 20.03.2020 <https://tinyurl.com/tq6ydf4>
 - o Update 15.4.2020 <https://tinyurl.com/ykloae>
 - o Update 8.9.2020 <https://tinyurl.com/y6fvovgd>
 - o Erwiderung auf Kritik an der Stellungnahme „COVID-19: Wo ist die Evidenz? 13.10.2021 <https://tinyurl.com/y3wjukf>
 - o Risikokommunikation zu COVID-19 in den Medien, 20.08.2020 <https://tinyurl.com/y57d8yex>

Cochrane Collaboration

Ressourcen der Cochrane Collaboration zu COVID-19 <https://tinyurl.com/2supx2v2>

MMK-Benefits

Bei den MMK-Benefits handelt es sich um einen persönlichen Newsletter des Internisten und Allgemeinmediziners Michael M. Kochen (Wikipedia <https://tinyurl.com/y6x8vfu3>) zu hausärztlich relevanten Studienergebnissen. Kochen ist emeritierter Allgemeinmedizinprofessor und Mitherausgeber der Zeitschrift für Allgemeinmedizin. Seit 2020 kommentiert er in seinem Newsletter schwerpunktmäßig nationale und internationale Studien zur SARS-CoV-2-Pandemie.

Anmeldung Benefit-Verteiler: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Befragungen

COSMO — COVID-19 Snapshot Monitoring

COSMO war von der ersten Welle am 03.03.2020 bis zur 61. Befragungsrunde am 15./16.03.2022 eine Panelbefragung, also eine mehrfache Befragung einer ausgewählten Personengruppe zu den Kernthemen Risikowahrnehmung, Schutzverhalten und Vertrauen im Hinblick auf die SARS-CoV-2-Pandemie. Die Befragung wurde erst wöchentlich und zuletzt vierwöchentlich an einer Stichprobe von ca. 1000 Personen im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einem elektronischen Fragebogen im Internet durchgeführt. Die erhobenen Längsschnittdaten zeigen Entwicklungen und Veränderungen auf. Es handelte 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. COSMO erbrachte tiefe Einblicke in die Wahrnehmung der Pandemie in der Bevölkerung sowie über Denk- und Verhaltensweisen von Gruppen nach Alter, Geschlecht, Schulbildung, Impfstatus und einer Reihe weiterer Merkmale.

Studienwebsite: www.corona-monitor.de

BfR-Corona-Monitor

Das Bundesamt für Risikobewertung führt seit dem 24.3.2020 eine wiederkehrende repräsentative telefonische Befragung von etwa 1000 Personen zur Risikowahrnehmung in der Bevölkerung durch.

Themen sind u. a. die Beunruhigung über die Auswirkung des neuartigen Coronavirus, Einschätzung der Medienberichterstattung, genutzte Informationskanäle, Angemessenheit der Maßnahmen zur Eindämmung und die ergriffenen Schutzmaßnahmen der Befragten.

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

COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland

Die COVIMO-Studie des Robert Koch-Instituts befasst sich mit dem Thema Impfverhalten sowie möglicher Barrieren der Inanspruchnahme. Deutschlandweit werden seit Januar 2021 etwa 1.000 Personen ab 18 Jahren alle 3 bis 4 Wochen telefonisch befragt.

Link: <https://tinyurl.com/case5v3v>

SOEP-CoV: Sozio-ökonomische Faktoren und Folgen der Verbreitung des Coronavirus in Deutschland

Untersuchung der akuten, mittelfristigen und langfristigen sozio-ökonomischen Faktoren und Folgen der Verbreitung des Coronavirus in Deutschland. Themen: Prävalenz, Gesundheitsverhalten und Gesundheitliche Ungleichheit; Arbeitsmarkt und Erwerbsarbeit; Soziales Leben, Netzwerke und Mobilität; Psychische Gesundheit und Wohlbefinden; Gesellschaftlicher Zusammenhalt. Datenerhebung April bis Juni 2020 und Januar bis Februar 2021.

Studienwebsite: <https://www.soep-cov.de>

7 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, 2021

Abbasi J. Researchers Tie Severe Immunosuppression to Chronic COVID-19 and Virus Variants. *JAMA* 2021;325 (20):2033–2035. Online first May 5, 2021.

Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis*. 2022;116:38-42. Epub. December 28, 2021

Abela IA, Pasin C, Schwarzmüller M, Epp S, Sickmann ME, Schanz MM, et al. Multifactorial seroprofiling dissects the contribution of pre-existing human coronaviruses responses to SARS-CoV-2 immunity. *Nature Communications*. 2021;12(1):6703. November 18, 2021

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* 2021;385 (2):187–189. Online first May 5, 2021.

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N Engl J Med* . 2022;386(19):1804–16. Epub March 9, 2022.

Aburto JM, Schöley J, Kashnitsky I, Zhang L, Rahal C, Missov TI, et al. Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries. *International Journal of Epidemiology*. 2021;1:63–74..

Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA* 2022;327(7):639–51. Epub January 21, 2022.

Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszynski J, Spong CY. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA* 2022;327(15):1500–2. Epub March 24, 2022.

Adriaans J, Eisnecker P, Kroh M, Kühne S, DIW SOEP. Corona-Pandemie: Vertrauensvolle Menschen sind eher zur Impfung bereit und halten sich eher an AHA-Regeln. DIW aktuell. 24.6.2021(66).

<https://tinyurl.com/j4pkf3w5>

AfD / Alternative für Deutschland (AfD). Deutschland. Aber normal. Programm der Alternative für Deutschland für die Wahl zum 20. Deutschen Bundestag. 2021 <https://tinyurl.com/256yxzay>

Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021052089.

Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2022;28:1461–7. Epub May 25, 2022.

Alejo JL, Mitchell J, Chang A, Chiang TPY, Massie AB, Segev DL, et al. Prevalence and Durability of SARS-CoV-2 Antibodies Among Unvaccinated US Adults by History of COVID-19. *JAMA* 2022;327(11):1085–7. Epub February 3, 2022

Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. 2021;385 (24):2241–51. Published online August 8, 2021.

Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(1):35-45. Published online May 26, 2021.

Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. Published 1 September 2020

Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous 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.

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

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

Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;8:Cd014962.

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/mvmmtr2>

Armann JP, Blankenburg J, Czyborra P, Doehardt M, Horst T, Schneider J, et al. SARS-CoV-2-Immunitätslücke bei Schülerinnen und Schülern und Lehrkräften im Sommer 2022. *Dtsch Arztebl International*. 2022;0(OnlineFirst):1-. Epub 19.8.2022

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.COVID.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.

Augurzyk B, Busse R, Haering A, Nimptsch U, Pilny A, Werbeck A. Leistungen und Erlöse von Krankenhäusern in der Corona-Krise. In: Klaubert J, Wasem J, Beivers A, Mostert C. *Krankenhaus-Report 2022*. Berlin: Springer; 2022. S. 36.61

Autorengruppe Corona-KiTa-Studie (2021). Monatsbericht Juni der Corona-KiTa-Studie (Ausgabe 05/2021). München 5.8. 2021 <https://tinyurl.com/rb8xpjwn>.

AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 28.2.2022 <https://tinyurl.com/4hnsjn7t>

AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen. Lebende Leitlinie. Version 1.1; 25.11.2021 <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. Published online 30.12.2020.

Bagheri G, Thiede B, Hejazi B, Schlenczek O, Bodenschatz E. An upper bound on one-to-one exposure to infectious human respiratory particles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(49):e2110117118. Published online December 2, 2021

Baker AT, Boyd RJ, Sarkar D, Teijeira-Crespo A, Chan CK, Bates E, et al. ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Sci Adv*. 2021;7(49):eabl8213. December 3, 2021

Bakhit M, Krzyzaniak N, Scott AM, Clark J, Glasziou P, Del Mar C. Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(2):e044364. Published online 22 February 2021.

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

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. August 31, 2022.

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (BLGL). Suchtmonitoring Bayern 2: Alkohol. Juni 2022. <https://tinyurl.com/vpmm5bp4>

Bednarz L. Christen mit Rechtsdrill. Corona oder die Legende von der großen Weltverschwörung. *Blätter*, Heft 2/2022, S. 53-64

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.

Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA pediatrics*. 2021;175(8):837-45.

Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007;147(2):260-71.

Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab – a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends in Immunology*. 2013;34(9):431-9.

Benn CS, et al. Preprint. Randomised Clinical Trials of COVID-19 Vaccines: Do Adenovirus-Vector Vaccines Have Beneficial Non-Specific Effects? SSRN. **Posted: 5 Apr 2022**

Berger E, Winkelmann J, Eckhardt H, Nimptsch U, Panteli D, Reichebner C, et al. A country-level analysis comparing hospital capacity and utilisation during the first COVID-19 wave across Europe. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2022;126:373-81. Online December 16, 2021.

Bergmann C, Dimitrova N, Alaslani K, Almohammadi A, Alroqi H, Aussems S, et al. Young children's screen time during the first COVID-19 lockdown in 12 countries. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2015. 7.2.2022

Betsch C, Schmid P, Korn L, Steinmeyer L, Heinemeier D, Eitze S, et al. Impfverhalten psychologisch erklären, messen und verändern. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):400-9.

Betsch C, Korn L, Felgendreff L, Eitze S, Schmid P, Sprengholz P, et al. German COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO) – Welle 15 2020. Stand: 26.06.2020. <https://doi.org/10.23668/psycharchives.3142>

BKA / Bundeskriminalamt. Auswirkungen von COVID-19 auf die Kriminalitätslage in Deutschland; Betrachtungszeitraum: 2020/2021. 9.8.2022.

Blümle A, von Elm E, Antes G, Meerpohl JJ. Messung und Bewertung der Studienqualität und Berichtsqualität. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2014;108(8–9):495-503.

Bogner A. Die Epistemisierung des Politischen. Wie die Macht des Wissens die Demokratie gefährdet. Stuttgart: Reclam; 2021.

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.

Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Euro surveillance : European communicable disease bulletin. 2021;26(50).

Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavenčiak T, et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. Science. 2021;371(6531):eabd9338. Published online 15.12.2020

Brewster RCL, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, 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

Brown CM, Vostok J, Johnson H, al. e. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings Barnstable County, Massachusetts, July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(21). Early Release 30.7.2021

Bruckner T, Vidal J. COVID-19 Clinical Trial Integrity: Impact on global health and the future European regulatory agenda. TranspariMed, Health Action International (HAI). May 2022.

Bucci E. Note of concern. Cattivi Scienziati 7.9.2020. <https://tinyurl.com/8ect8tws>

Bucci E. More concerns on the "Sputnik" vaccine. Cattivi Scienziati 9.2.2021 <https://tinyurl.com/ymybrp97>

Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, et al. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. JAMA Network Open. 2022;5(6):e2218505-e. June 24, 2022

Buchter H. Fünf vor acht / The Great Reset: Die Davoser Gutmenschenverschwörung. ZEIT ONLINE, 1.2.2021. <https://tinyurl.com/2p92vx49>

Budzyn SE, Panaggio MJ, Parks SE, Papazian M, Magid J, Eng M, et al. Pediatric COVID-19 Cases in Counties With and Without School Mask Requirements — United States, July 1–September 4, 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2021;70(39):1377–8. Published online Sept. 24, 2021.

Bujard M, von den Driesch E, Ruckdeschel K, Laßa I, Thönnissen C, Schumann A, et al. Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie. Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB); 2021. <https://tinyurl.com/nvm6hbtz>

Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, et al. Post-COVID conditions among adult covid-19 survivors aged 18–64 and ≥65 years — United States, March 2020–November 2021. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 2022;71. May 24, 2022

Bundesverfassungsgericht. Beschluss des Ersten Senats vom 19. November 2021 – 1 BvR 781/21 -, Rn. 1-306 <https://tinyurl.com/34536bdn>

Bundesverfassungsgericht. Leitsätze zum Beschluss des Ersten Senats vom 21. Juli 2022 (Impfnachweis Masern). 21.7.2022. <https://tinyurl.com/muycj7cu>

Business Roundtable. Statement on Corporate Governance. Washington, DC1997.

Butter M. »Nichts ist, wie es scheint« - Über Verschwörungstheorien. Kindle. Berlin: Suhrkamp; 2018

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

Chemaitelly H, Nagelkerke N, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Preprint. Duration of immune protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection in Qatar. *medRxiv.* 2022. July 7, 2022

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10242):1973-87.

Citu IM, Citu C, Gorun F, Sas I, Bratosin F, Motoc A, et al. The Risk of Spontaneous Abortion Does Not Increase Following First Trimester mRNA COVID-19 Vaccination. *J Clin Med.* 2022;11(6): 1689. March 18, 2022

Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S, Group I-HtVW. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA Network Open.* 2022;5(8):e2224657-e. August 2, 2022

Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science.* 2022;375:331-6. Online November 4, 2021

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

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. *medRxiv.* 2022:2022.08.09.22278385. August 9, 2022

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

De Bock F, Rehfuess E. Mehr Evidenzbasierung in Prävention und Gesundheitsförderung: Kriterien für evidenzbasierte Maßnahmen und notwendige organisationale Rahmenbedingungen und Kapazitäten. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.* 2021;64(5):524-33.

DEGAM / Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. S2k-Leitlinie Schutz vor Über- und Unterversorgung. Düsseldorf, 2019.

DEGAM / Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2 / Covid-19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. Version 22, Stand 4.2.2022

Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell.* 2021;184(11):2939-54.e9.

Deutscher Bundestag. Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012. Drucksache 17/12051; 2013

Deutscher Bundestag, Wissenschaftliche Dienste. Reichweite der Gesetzgebungskompetenz des Bundes im Infektionsschutzrecht. Berlin 30.3.2021. <https://tinyurl.com/576n89bn>

Deutscher Bundestag Wissenschaftliche Dienste. Verfassungsrechtliche Bewertung der neuen Infektionsschutzgesetzgebung. Berlin 15.4.2021. <https://tinyurl.com/zwkpsmza>

Deutscher Ethikrat. Zur Impfpflicht gegen Covid-19 für Mitarbeitende in besonderer beruflicher Verantwortung. Berlin, 11.11.2021

Deutscher Ethikrat. Ethische Orientierung zur Frage einer allgemeinen gesetzlichen Impfpflicht. Ad-hoc-Empfehlung. Berlin, 22.12.2021.

Deutscher Presserat. Pressekodex. Berlin; 2019 <https://www.presserat.de>

Dewald F, Horemheb-Rubio Quintanares G, Steger G, Suárez I, Joachim A, Di Cristanziano V, et al. Lollimethode als Grundlage einer SARS-CoV-2- Surveillance in Kitas und Schulen. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(32):3-10. Online first 12.8.2021

DGfI / Deutsche Gesellschaft für Immunologie. S2k-Leitlinie – Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts. Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten. 2017 <https://tinyurl.com/rkcjzxs>

DGP / Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. Stand 12.07.2021. <https://tinyurl.com/cf3n3sp4>

DGPI / Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH). Hospitalisierung und Sterblichkeit von COVID-19 bei Kindern in Deutschland. 21.4.2021. <https://tinyurl.com/46ch6zwt>

DGPM / Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, et al. Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen. 3.5.2021. <https://tinyurl.com/sxj8w9vj>

DHS / Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. Jahrbuch Sucht 2022. Lengerich: Pabst; 2022 26.4.2022.

Diethelm P, McKee M. Denialism: what is it and how should scientists respond? *Eur J Public Health*. 2009;19(1):2-4.

Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(7). July 22, 2022

Dinnon KH, Leist SR, Okuda K, Dang H, Fritch EJ, Gully KL, et al. SARS-CoV-2 infection produces chronic pulmonary epithelial and immune cell dysfunction with fibrosis in mice. *Science Translational Medicine*. July 7, 2022.

Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, Baker AL, Powell AJ, Prakash A, et al. Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children. *JAMA Cardiology*. 2021;6(12). Published online August 8, 2021.

Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(1):e6-e9.

DIW SOEP, Robert Koch Institut (RKI). Ergebnisse der SARS-CoV-2-Antikörper-Studie Corona-Monitoring bundesweit – Welle 2. 21.7.2022. <https://tinyurl.com/2p9xkatx>

Doblhammer G, Reinke C, Kreft D. Social disparities in the first wave of COVID-19 incidence rates in Germany: a county-scale explainable machine learning approach. *BMJ Open*. 2022;12(2):e049852. February 16, 2022; Preprint December 20, 2020

Doblhammer G, Kreft D, Reinke C. Regional Characteristics of the Second Wave of SARS-CoV-2 Infections and COVID-19 Deaths in Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20). October 12, 2021

Dorabawila V, Hoefer D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. Risk of Infection and Hospitalization Among Vaccinated and Unvaccinated Children and Adolescents in New York After the Emergence of the Omicron Variant. *JAMA*. 2022;327:2242–4. Online May 13, 2022.

Döring N, Bortz J. *Forschungsmethoden und Evaluation: in den Sozial- und Humanwissenschaften*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.

Dorigatti I, Lavezzo E, Manuto L, Ciavarella C, Pacenti M, Boldrin C, et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics and transmission from community-wide serological testing in the Italian municipality of Vo'. *Nature Communications*. 2021;12(1):4383. Veröffentlicht 19.7.2021

Doshi P. Covid-19 vaccine trial protocols released. *BMJ*. 2020;371:m4058. October 21, 2020

Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604:697–707. Online March 7, 2022.

Dowell AC, Butler MS, Jinks E, Tut G, Lancaster T, Sylla P, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(1):40-9. .

Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med*. 2021;386:531–43. Published online December 15, 2021

ECDC / European Centre for Disease Prevention and Control. Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update – 15 December 2021. ECDC: Stockholm; 2021.

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

Eisenegger M, Oehmer F, Udris L, Vogler D. Die Qualität der Medienberichterstattung zur Corona-Pandemie. 2020. <https://tinyurl.com/2ym8vmbh>

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>

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>

Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol.* 1993;22(4):742-6.

Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet* 2022;399:924-44. Online. February 21, 2022.

Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, Török E, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA.* 2022;327(15):1478–87. Online March 24, 2022.

Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(7):255-63. Online February 11, 2022

Ferguson NM, Ghani A, Hinsley W, Volz E. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England. London; 2021 December 22, 2021. <https://tinyurl.com/5a758bmc>

FG COVRIIN, STAKOB, DGI. Gemeinsame Stellungnahme der FG COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von inhalativen Steroiden bei ambulanter COVID-19 Infektion. Robert Koch-Institut; 21.4.2021 <https://tinyurl.com/r972eap9>

Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd immunity”: a rough guide. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):911-6.

Fink G, Tediosi F, Felder S. Burden of Covid-19 restrictions: National, regional and global estimates. *eClinicalMedicine.* 2022;45:101305.

Fischer EP, Fischer MC, Grass D, Henrion I, Warren WS, Westman E. Low-cost measurement of facemask efficacy for filtering expelled droplets during speech. *Science Advances.* 2020;6(36):eabd3083.

Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ.* 2021;193(42):E1619-e25.

Flanagan EW, Beyl RA, Fearnbach SN, Altazan AD, Martin CK, Redman LM. The Impact of COVID-19 Stay-At-Home Orders on Health Behaviors in Adults. *Obesity* (Silver Spring). 2021;29(2):438-45.

Fleck L. Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache: Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv: Suhrkamp; 1980.

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

Galler A, Röbl M, Prinz N, Dannemann A, Gellhaus I, Kapellen T, et al. Gewichtsentwicklung bei adipösen Kindern und Jugendlichen während der COVID-19-Pandemie. *Dtsch Arztebl International*. 2022;119(17):302-3. Online 1.4.2022

Garner P. For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion. *BMJ Opinion*. 5 May 2020 <https://tinyurl.com/yc5hejav> .

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

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 306 hospitalization 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>

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

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 PD C. Impfen – Für und Wider. Die Wahrheit über unsere Impfstoffe und ihre Zulassung - inklusive der neuen Corona-Impfstoffe. München: riva; 2021 Februar 2021.

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.

Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. American Journal of Obstetrics and Gynecology 225 (3), 303.e1-303.e17.

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

Guroi-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremaux 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. August 18, 2022.

Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Boom JA, et al. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged <6 Months – 17 States, July 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(7):264-70. February 15, 2022,

Hale T, Anania J, Angrist N, Boby T, Cameron-Blake E, Di Folco M, et al. Variation in government responses to COVID- 19. Blavatnik School of Government Working Paper. Version 12.0, Oxford, June 11, 2021. <https://tinyurl.com/2p8at37n>

Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. The Journal of experimental medicine. 1977;146(1):201-17.

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-408. Online February 16, 2022

Hanewinkel R, Hansen J, Neumann C, Petersen FL. Präventionsradar. Ergebnisbericht 2020/2021. Kiel 2021.

Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, Bakshi N, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink. JAMA Netw Open. 2022;5(4):e228879. April 27, 2022

Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Scholz S, Pilic A, Reda S, et al. Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und -Transmission ? Epidemiologisches Bulletin. 2021(19):13–23. 6.5.2021 <https://edoc.rki.de/handle/176904/8191>

Hartley, G. E., Edwards, E. S. J., Aui, P. M., Varese, N., Stojanovic, S., McMahon, J., . . . van Zelm, M. C. (2020). Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. *Science Immunology*, 5(54), eabf8891. doi:10.1126/sciimmunol.abf8891. Online first December 22, 2020

Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(2):133-41.

Hause AM, Baggs J, Marquez P, Abara WE, Olubajo B, Myers TR, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Persons Aged 12-17 Years — United States, December 9, 2021-February 20, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(9):347-51. April 3, 2022

Havers FP, Pham H, Taylor CA, Whitaker M, Patel K, Anglin O, et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Internal Medicine*. September 8, 2022.

He Z, Ren L, Yang J, Guo L, Feng L, Ma C, et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. *The Lancet*. 2021;397(10279):1075-84. Published online: 20 March 2021

Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385:1172-83. Published online June 30, 2021

Heaton PM. The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1986-8.

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 - a 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

Holm M, Espenhain L, Glenthøj J, Schmidt LS, Nordly SB, Hartling UB, et al. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. *JAMA pediatrics*. 2022;176(8):821–3. Epub June 8, 2022.

Hertwig R, Liebig S, Lindenberger U, Wagner GG. Wie gefährlich ist COVID-19? Die subjektive Risikoeinschätzung einer lebensbedrohlichen COVID-19-Erkrankung im Frühjahr und Frühsommer 2020 in Deutschland. *SOEPpapers*. 2020

Hill A, Wang J, Levi J, Heath K, Fortunak J. Minimum costs to manufacture new treatments for COVID-19. *Journal of Virus Eradication*. 2020;6(2):61-9.

Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Retracted: Meta-analysis of Randomized Trials of Ivermectin to Treat SARS-CoV-2 Infection. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(11). July 6, 2021

Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for COVID-19: Addressing Potential Bias and Medical Fraud. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(2)ofab645. January 17, 2022

Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.

Hillmann KH. *Wörterbuch der Soziologie*. 5. Aufl. Kröner: Stuttgart. 2007

Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshyla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1255-65. Online August 12, 2021

Hippich M, Holthaus L, Assfalg R, Zapardiel-Gonzalo J, Kapfelsperger H, Heigermoser M, et al. A Public Health Antibody Screening Indicates a 6-Fold Higher SARS-CoV-2 Exposure Rate than Reported Cases in Children. *Med*. 2021;2(2):149-63.

Ho FK, Pell JP. Thromboembolism and bleeding after covid-19. *BMJ*. 2022;377:o817. April 6, 2022

Hoebel J, Michalski N, Wachtler B, Diercke M, Neuhauser H, Wieler LH, et al. Soziökonomische Unterschiede im Infektionsrisiko während der zweiten SARS-CoV-2-Welle in Deutschland. *Dtsch Arztebl International*. 2021;118(15):269-70.

Hof H, Schlüter D. Medizinische Mikrobiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019.

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

IAB / Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung. Ergebnisse aus Welle 19 der Studie «Betriebe in der COVID-19-Krise», 3.12.2021 <https://tinyurl.com/3wzjdk4w>

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

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

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, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. The Cochrane database of systematic reviews 2020 Nov 20;11(11):CD006207.

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/5yue4nzz>

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)

- 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.
- 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.
- Kartushina N, Mani N, Aktan-Erciyas A, Alaslani K, Aldrich NJ, Almohammadi A, et al. COVID-19 first lockdown as a window into language acquisition: Associations between caregiver-child activities and vocabulary gains. *Language Development Research*. 2022;2:1-36. 6.2.2022
- Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022;377:e069590.
- Kegler SR, Simon TR, Zwald ML, et al. Vital Signs: Changes in Firearm Homicide and Suicide Rates — United States, 2019–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:656–663. May 12, 2022
- 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
- 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, Oda Y, Mitoma S, et al. Preprint. Virological characteristics of the novel SARS-CoV-2 Omicron variants including BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *bioRxiv*. 2022:2022.05.26.493539. May 26, 2022
- 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.
- Kofman A, Kantor R, Adashi EY. Potential COVID-19 Endgame Scenarios: Eradication, Elimination, Cohabitation, or Conflagration? *JAMA*. 2021;326(4):303-4.
- Kojima N, Klausner JD. Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(1):12–14. Published online November 8, 2021
- Koletzko B, Holzapfel C, Schneider U, Hauner H. Lifestyle and Body Weight Consequences of the COVID-19 Pandemic in Children: Increasing Disparity. *Annals of nutrition & metabolism*. 2021;77(1):1-3. Published online: January 26, 2021
- Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, Baca S, Alvarez P, Hong K, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(31):993-9. August, 5, 2022.
- Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLOS ONE*. 2022;17(1):e0260733. January 21, 2022
- Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. *Modern Infectious Disease Epidemiology : Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health*. Statistics for Biology and Health. New York, NY: Springer; 2010.

Krickeberg K, Klemperer D. Social Risk Factors. In: Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology : Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health. New York, NY: Springer; 2010. p. 101-15.

Kriegel M, Hartmann A, Buchholz U, Seifried J, Baumgarte S, Gastmeier P. SARS-CoV-2 Aerosol Transmission Indoors: A Closer Look at Viral Load, Infectivity, the Effectiveness of Preventive Measures and a Simple Approach for Practical Recommendations. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):220.

Krishnaratne S, Pfadenhauer LM, Coenen M, Geffert K, Jung-Sievers C, Klinger C, et al. Measures implemented in the school setting to contain the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(12). December 17, 2020; Aktualisierung *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(1).

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):262-7.

Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, Batke M, Dreveton L-S, Geurts B, et al. Facing the Omicron variant – How well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review. *medRxiv*. 2022:2022.05.25.22275516. Posted May 27, 2022

Kuhbandner C. Der Anstieg der Übersterblichkeit im zeitlichen Zusammenhang mit den COVID-Impfungen. 2022. <https://osf.io/5gu8a/>

Kuhn J. Stichwort „Falsch positive Testergebnisse“. *Blog. Gesundheits-Check* 21.5.2020. <https://tinyurl.com/y5tdn2bt>

Kuhn J. Annäherung an eine nötige Differenzierung. *Der ‚Fall Corona‘ zwischen Gesellschaftskritik und Obskurantismus. Forum Wissenschaft* 2020 (4):4-8.

Lamberty P, Holnburger J, Goedeke Tort M. Das Protestpotential während der COVID-19-Pandemie. *Center für Monitoring, Analyse und Strategie (CeMAS)* 17.3.2022. <https://tinyurl.com/5fktjwes>

Lange M, Happel C, Hamel J, Dördelmann M, Bangert M, Kramer R, et al. Ausfall der RSV-Saison 2020/21 im Verlauf der COVID-19-Pandemie. *Dtsch Arztebl International*. 2021;118(33-34):561-2. Online first March 11, 2021

Larremore, D. B., Wilder, B., Lester, E., Shehata, S., Burke, J. M., Hay, J. A., . . . Parker, R. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv*. 2021; 7(1):eabd5393.

Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ*. 2022;376:e069761. Published 09 March 2022

Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ, et al. Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(4):e226269-e. April 6, 2022

Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*. 2020;5(10):1185-91.

Lenzen-Schulte M. RSV und respiratorische Infekte: Der Virenwinter beginnt schon im Sommer. *Dtsch Arztebl International*. 2021;118(35-36):A-1574. 6.11.2021

Lenzen-Schulte M. Immunstatus nach SARS-CoV-2-Infektion: Genesene offenbar gut geschützt. *Dtsch Arztebl International*. 2022;119(5):A-184.

León TM, Dorabawila V, Nelson L, Lutterloh E, Bauer UE, Backenson B, et al. COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis – California and New York, May–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):125-31. Published first January 19, 2022

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.

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*. June 8, 2022.

Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Shi Y, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nature Communications*. 2022;13(1):460.

Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Review of Vaccines*. 2016;15(3):313-29.

Light N, Fernbach PM, Rabb N, Geana MV, Sloman SA. Knowledge overconfidence is associated with anti-consensus views on controversial scientific issues. *Science Advances*. 2022;8(29):eabo0038.

Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB, et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2022;182(4):426-35. Online February 18, 2022.

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*. 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, randomised, 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.

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 randomised 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-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Scientific Reports*. 2022;12(1):9950. June 23, 2022.

Loske J, Röhmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nature Biotechnology*. 2021;40:319–24.

Lowe KE, Zein J, Hatipoğlu U, Attaway A. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. *JAMA Internal Medicine*. 2021;181 (5):709–11. Published online: January 25, 2021

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.

Luján, José Luis, and Oliver Todt. "Evidence, What Evidence?" *Issues in Science and Technology* (June 10, 2020).

Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Preprint. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. medRxiv. 2022.

Mach KJ, Mastrandrea MD, Freeman PT, Field CB. Unleashing expert judgment in assessment. *Global Environmental Change*. 2017;44:1-14.

Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1885–98. Published online March 16, 2021

Magnus MC, Örtqvist AK, 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. 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. Preprint. Estimating the distribution of COVID-19-susceptible, -recovered, and -vaccinated individuals in Germany up to April 2022. medRxiv. 2022:2022.04.19.22274030. April 23, 2022

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*. August 31, 2022.

Mallett S, Allen AJ, Graziadio S, Taylor SA, Sakai NS, Green K, et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. *BMC Med*. 2020;18(1):346. Published online 4.11.2020

Maneck M, Günster C, Meyer HJ, Heidecke CD, Rolle U. Influence of COVID-19 confinement measures on appendectomies in Germany—a claims data analysis of 9797 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(2):385-91. Online first December 4, 2020

Mangiapane S, Zhu L, Kretschmann J, Czihal T, von Stillfried D. Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsanspruchnahme während der COVID-Krise. Tabellarischer Trendreport für das Jahr 2020. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, 16.4.2021. <https://tinyurl.com/328ra8k7>

Mangiapane S, Zhu L, Kretschmann J, Czihal T, von Stillfried D. Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsanspruchnahme während der COVID-Krise. Tabellarischer Trendreport bis zum Ende des 1. Halbjahres 2021. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI). 20.10.2021 <https://tinyurl.com/463tz2kh>

Manthey J, Kilian C, Schomerus G, Kraus L, Rehm J, Schulte B. Alkoholkonsum in Deutschland und Europa während der SARS-CoV-2 Pandemie. *SUCHT*. 2020;66(5):247-58.

Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(8):e192-e197.

Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Network Open*. 2022;5(2):e2143151-e. February 8, 2022

Martinez R, Soliz P, Caixeta R, Ordunez P. Reflection on modern methods: years of life lost due to premature mortality—a versatile and comprehensive measure for monitoring non-communicable disease mortality. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(4):1367-76.

Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, Hulme WJ, Schultze A, MacKenna B, et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related 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

Maxmen A. Wuhan market was epicentre of pandemic's start, studies suggest. *Nature News* February 27, 2022. <https://tinyurl.com/48r4rcss>

McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA* 2022;327(20):1983-91. Online May 2, 2022.

- McKee M, Diethelm P. How the growth of denialism undermines public health. *BMJ*. 2010;341:1309-11.
- Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature Immunology*. 2022;23(2):194-202. February 1, 2022
- 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
- Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren aus Deutschland. *Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut bis zum 03.03.2022. Arzneimittel im Blick*. 2022(1).
- 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.
- 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
- Mönch K, Streit R, Keller-Stanislawski B. Nuvaxovid® – gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten seit Beginn der Impfungen mit diesem Impfstoff. *Paul-Ehrlich-Institut. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2022(2):27-30.
- Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(10):708-18. Published online August 3, 2021.
- Momin T, Kansagra K, Patel H, Sharma S, Sharma B, Patel J, et al. Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. *EclinicalMedicine*. 2021;38:101020. 17.7.2021
- 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*. 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.
- 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
- 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.
- Naranbhai V, Nathan A, Kaseke C, Berrios C, Khatri A, Choi S, et al. T-cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant is preserved in most but not all individuals. *Cell* 185:1041-1051.e6. Online February 3, 2022.
- Nattino G, Castiglioni S, Cereda D, Della Valle PG, Pellegrinelli L, Bertolini G, et al. Association Between SARS-CoV-2 Viral Load in Wastewater and Reported Cases, Hospitalizations, and Vaccinations in Milan, March 2020 to November 2021. *JAMA*. 2022;327(19):1922-4. Epub April 1, 2022.

Neil MF, Norman. et. al. Latest statistics on England mortality data suggest systematic mis-categorisation of vaccine status and uncertain effectiveness of Covid-19 vaccination. Queen Mary London University. United Kingdom. 2022. <https://tinyurl.com/57he5vft>

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. Epidemiologisches Bulletin. 2021(37):3-12. 16.9.2021

NICE / National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. Version 1.13, 1.3.2022. <https://tinyurl.com/2p8peywr>

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.

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*. July 13, 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> https://www.oecd-ilibrary.org/education/the-state-of-school-education_201dde84-en

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*. 2021(Aug 23):ciab721. Preprint posted June 7, 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

Paproupa M, Schröder AS, Braunsteiner J, Addo MM, Lütgehetmann M, Roedel 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;0(OnlineFirst):1-. 27.6.2022

Papier, H.-J. Umgang mit der Corona-Pandemie: Verfassungsrechtliche Perspektiven. *Aus Politik und Zeitgeschichte (ApuZ)* 2020;70(35-37), 4-8 <https://tinyurl.com/y2rws6xh>

Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *BMJ*. 2020;371:m4509.

PEI / Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsbericht. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und 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*.0(0):eabp8337. 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, S. 303–329

Pifarré i Arolas H, Acosta E, López-Casasnovas G, Lo A, Nicodemo C, Riffe T, et al. Years of life lost to COVID-19 in 81 countries. *Scientific Reports*. 2021;11(1):3504. Published online February 18, 2021

Piller C. Official inaction. *Science*. 2020;370(6512):24-9.

Pirkis J, John A, Shin S, DelPozo-Banos M, Arya V, Analuisa-Aguilar P, et al. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *The Lancet Psychiatry*. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(7):579–88. Published Online April 13, 2021

Piroth L, Cottenet J, Mariet A-S, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(3):251–9. Online first December 17, 2020

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.

Prabhala A, Alsahlani 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/2xsb7zn>

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.

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*. September 5, 2022.

Qanon: *An Invitation to The Great Awakening*. Kindle. Dallas, Texas: Relentlessly Creative Book; 2019.

Qaseem A, Yost J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Abraham GM, Jokela JA, Forcica MA, et al. Should Remdesivir Be Used for the Treatment of Patients With COVID-19? Rapid, Living Practice Points From the American College of Physicians (Version 2, Update Alert 3). *Ann Intern Med*. 175; W55-W57. Online March 1, 2022.

Qu P, Faraone J, Evans JP, Zou X, Zheng Y-M, Carlin C, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants. *N Engl J Med* 2022;386(26):2526–8. Epub June 16, 2022.

Radeloff D, Papsdorf R, Uhlig K, Vasilache A, Putnam K, von Klitzing K. Trends in suicide rates during the COVID-19 pandemic restrictions in a major German city. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2021;30:e16. <https://tinyurl.com/y4d8uhpv>

Radeloff D, Genuneit J, Bachmann CJ. Suizide in Deutschland während der COVID-19-Pandemie. *Dtsch Arztebl International*. 2022;0(OnlineFirst):1-. 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, Kaman A, Devine J, Löffler C, Reifl F, Napp A-K, et al. Seelische Gesundheit und Gesundheitsverhalten von Kindern und Eltern während der COVID-19-Pandemie. *Dtsch Arztebl International*. Online 21.4.2022

U, Erhart M, Devine J, Gilbert M, Reiss F, Barkmann C, et al. Preprint. Child and Adolescent Mental Health During the COVID-19 Pandemic: Results of the Three-Wave Longitudinal COPSY Study. SSRN. February 2, 2022

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

Reich R. *Just Giving: Why Philanthropy Is Failing Democracy and How It Can Do Better*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 2018.

Reichardt S (Hrsg.). *Die Misstrauensgemeinschaft der «Querdenker»*. Frankfurt / New York: Campus 2021

Reif J, Heun-Johnson H, Tysinger B, Lakdawalla D. Measuring the COVID-19 Mortality Buren in the United States: A Microsimulation Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(12):1700-9. Published online September 21, 2021

Reif-Leonhard C, Lemke D, Holz F, Ahrens KF, Fehr C, Steffens M, et al. Changes in the pattern of suicides and suicide attempt admissions in relation to the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. July 4, 2022.

Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386:1721-1731. Epub March 30, 2022

Reiss K, Bhakdi S. *Corona Fehlalarm? Daten, Fakten, Hintergründe*. Berlin, Wien: Goldegg Verlag; 2020.

Reiss K, Bhakdi S. *Corona unmasked. Neue Zahlen, Daten, Hintergründe*. Berlin, Wien: Goldegg Verlag; 2021 April 2021. 160 p.

Renaud M, Thibault C, Le Normand F, McDonald EG, Gallix B, Debry C, et al. Clinical Outcomes for Patients with Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2115352-e.

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.

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.

Download: <https://tinyurl.com/2p955pf8>

Riley S, Atchison C, Ashby D, Donnelly C, Barclay W, Cooke G, et al. Real-time Assessment of Community Transmission (REACT) of SARS-CoV-2 virus: Study Protocol. *Wellcome Open Research*. 2021;5(200). April 21, 2021

RKI / Robert Koch-Institut. Ergänzung zum Nationalen Pandemieplan – COVID-19 – neuartige Coronaviruserkrankung. Berlin; 2020a. <https://tinyurl.com/y5r596l7>

RKI / Robert Koch-Institut. COVID-19: Jetzt handeln, vorausschauend planen. Strategie-Ergänzung zu empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen und Zielen (2. Update). *Epidemiologisches Bulletin* 2020b;12:3-6.

RKI / Robert Koch-Institut 2020d. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2; 2020e <https://tinyurl.com/sop593x>

RKI / Robert Koch-Institut. Rahmenkonzept: Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen. Berlin; 2019. <https://tinyurl.com/y2ouo3aj>

RKI / Robert Koch-Institut. Nationaler Pandemieplan Teil 1: Strukturen und Maßnahmen. Berlin; 2017. <https://tinyurl.com/tkcaacy>

RKI / Robert Koch-Institut. *RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie*. Berlin; 2015.

RKI / Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlung des Robert Koch-Instituts. Konzept zur Umsetzung frühzeitiger Impfungen bei Asylsuchenden nach Ankunft in Deutschland. *Epid Bull*. 2015(4):339-444. 15.10.2015

RKI / Robert Koch-Institut. Welche Impfungen sollten Geflüchtete (z.B. aus der Ukraine) jetzt erhalten, um ihre Gesundheit zu schützen und Ausbrüche zu verhindern? 31.3.2022. <https://tinyurl.com/2p8px48j>

RKI / Robert Koch Institut. Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland. Monatsbericht des RKI. 4.8.2022. <https://tinyurl.com/2p95455p>

RKI / Robert Koch-Institut, LGL / Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Evaluation komplexer Interventionsprogramme in der Prävention: Lernende Systeme, lehrreiche Systeme? Berlin: Robert Koch Institut; 2012.

Robra B-P. Harms and Benefits of Cancer Screening. In: Bauer AW, Hofheinz R-D, Utikal JS. Ethical Challenges in Cancer Diagnosis and Therapy, Recent Results in Cancer Research. Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2021, S. 85-104.

Röhrle B. Die psychosozialen Folgen von Desastern: Möglichkeiten zur Bewältigung. 2020. <https://tinyurl.com/j9asv7dj>

Rommel A, Lippe E, Plaf D, Ziese T, Diercke M, Heiden Mad, et al. COVID-19-Krankheitslast in Deutschland im Jahr 2020. Dtsch Arztebl International 2021;118(9):145–51. Published online February 12, 2021

Rommel A, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S, von der Lippe E. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. Journal of Health Monitoring. 2021;6(S2):1–15. 24. Februar 2021

Roozenbeek J, Schneider CR, Dryhurst S, Kerr J, Freeman ALJ, Recchia G, et al. Susceptibility to misinformation about COVID-19 around the world. Royal Society Open Science. 2020;7(10):201199.

Roth PH, Gadebusch-Bondio M. The contested meaning of "long COVID" - Patients, doctors, and the politics of subjective evidence. Soc Sci Med. 2022;292:114619.

Ruderman RS, Mormol J, Trawick E, Perry MF, Allen EC, Millan D, et al. Association of COVID-19 Vaccination During Early Pregnancy With Risk of Congenital Fetal Anomalies. JAMA pediatrics 2022;176(7):717– 9. Epub April 5, 2022.

Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. JAMA. 2020;324(21):2161-2.

Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Jr., Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. The Lancet. 2021;397(10273):452-5. Published Online January 27, 2021

Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming. N Engl J Med 2022;386(10):951–63. Epub January 19, 2022.

Sachverständigenausschuss nach § 5. Abs. 9 IfSG. Evaluation der Rechtsgrundlagen und Maßnahmen der Pandemiepolitik. Bericht des Sachverständigenausschusses nach § 5. Abs. 9 IfSG. Berlin, 30.6.2022.

Sadarangani M, Soe P, Shulha HP, Valiquette L, Vanderkooi OG, Kellner JD, et al. Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. The Lancet Infectious Diseases. August 11, 2022.

Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(23):2187–201. Published online April 21, 2021

SAGE / Scientific Advisory Group for Emergencies. Covid-19 Medium-Term Scenarios – February 11, 2022. <https://tinyurl.com/2p93r84h>

Said D, Suwono B, Schweickert B, Schönfeld V, Eckmanns T, Haller S. SARS-CoV-2-Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt international 2022;119:486-7. Epub May 3, 2022

Scannell Bryan M, Sun J, Jagai J, Horton DE, Montgomery A, Sargis R, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) mortality and neighborhood characteristics in Chicago. Annals of epidemiology. 2021;56:47-54.e5

Schentzer S, Hurrelmann K. Jugend in Deutschland - Trendstudie Winter 2021/22. Kempten: Datajockey Verlag; 2022

Schiffner J, Backhaus I, Rimmel 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).

Schilling J, Buda S, Tolksdorf K. Zweite Aktualisierung der „Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland“. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022(10):3–5. 10.3.2022

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.

Schrapppe M, François-Kettner H., Gruhl M, Knieps F, Pfaff H, Glaeske G. (2020a). Thesenpapier 1.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren. <http://schrapppe.com/ms2/akt24.htm>

Schrapppe M, François-Kettner H, Gruhl M, Hart D, Knieps F, Manow P, . . . Glaeske G. (2020b). Thesenpapier 6.1. Spezifische Prävention als Grundlage der „Stabilen Kontrolle“ der SARS-CoV-2-Epidemie. <http://schrapppe.com/ms2/akt24.htm>

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

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

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2273-82. Published online April 21, 2021

Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, Fasano A, Gray KJ, Alter G, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA* 2022;327(11):1087–9. February 7, 2022.

Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nature medicine*. 2021;27(7):1290-7.

Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(2). February 12, 2021

Sinyor M, Zaheer R, Webb RT, Knipe DW, Eyles E, Higgins JPT, et al. SARS-CoV-2 Infection and the Risk of Suicidal and Self-Harm Thoughts and Behaviour: A Systematic Review. *Canadian Journal of Psychiatry*. *Revue 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

Spinicci M. SARS-CoV-2 variants may induce different long COVID phenotypes. Meeting abstract, March 23, 2022. <https://tinyurl.com/378yscpv>

Spöri T, Eichhorn J. Wer glaubt (nicht mehr) an Corona-Verschwörungsmymen? Eine Analyse der Verbreitung derartiger Mythen in Deutschland 2020 – 2021. 2021.

STAKOB / Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 6.4.2022. <https://tinyurl.com/32ce5wrp>

Stanat P, Schipolowski S, Schneider R, Sachse KA, Weirich S, Henschel S. IQB-Bildungstrend 2021. Kompetenzen in den Fächern Deutsch und Mathematik am Ende der 4. Jahrgangsstufe: Erste Ergebnisse nach über einem Jahr Schulbetrieb unter Pandemiebedingungen. Berlin: Institut zur Qualitätsentwicklung im Bildungswesen. 1.7.2022.

Statistisches Bundesamt. Sonderauswertung. Sterbefälle – Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen und Bundesländern für Deutschland 2016 – 2021, Aktualisierung monatlich <https://tinyurl.com/ybdxvykh>

Statistisches Bundesamt. Grunddaten der Krankenhäuser. Fachserie 12 Reihe 6.1.1. Wiesbaden: 7.4.2022

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):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

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

STGMP / Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Erster bayerischer Psychiatriebericht. 2021 <https://tinyurl.com/43k9dy7s>

STGMP / Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Kindergesundheit in Zeiten einer Pandemie. Ein Überblick in Schlaglichtern. Februar 2022. <https://tinyurl.com/mkbp98f>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2022. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022(34):2-62. 27.1.2022

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung 12.3.2021

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Aktualisierung vom 10.6.2021. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(19):24-32 <https://tinyurl.com/28xnuz56>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(27):14-31. 8.7.2021

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 10. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(38):3-9. 17.9.2021 <https://tinyurl.com/pssuh4ds>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(43):3-9. 18.10.2021 <https://tinyurl.com/2p8ca3zd>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 13. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(46):3-9. 18.11.2021 <https://tinyurl.com/2p978yrb>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021(48):3-14. Epub 29.11.2021 <https://tinyurl.com/45amtbsc>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 15. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022 (1):3-15. Epub 17.12.2021 <https://tinyurl.com/577ujay3>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 16. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022 (2):3-15. Epub 21.12.2021 <https://tinyurl.com/4352y6n2>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 17. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022:3-15. 20.1.2022 <https://tinyurl.com/473j9pm7>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022 (7):3-57. 17.2.2022 <https://tinyurl.com/ycknarbm>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 19. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2022(13):3-18. 31.3.2022 <https://tinyurl.com/3dksmbvu>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin. 2022(21):3-19. 25.5.2022 <https://tinyurl.com/2uwd3n7h>

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiologisches Bulletin. 2022(13):3-18. 18.8.2022 <https://tinyurl.com/58nkvuek>

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.

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

Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;8(12):1167–8. Published online September 29, 2020

Suthar AB, Wang J, Seffren V, Wiegand RE, Griffing S, Zell E. Public health impact of covid-19 vaccines in the US: observational study. *BMJ*. 2022;377:e069317

Suwono B, Steffen A, Schweickert B, Schönfeld V, Brandl M, Sandfort M, et al. SARS-CoV-2 outbreaks in hospitals and long-term care facilities in Germany: a national observational study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;14:100303. February 20, 2022

Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e068302. Published online November 18, 2021

Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 2021;398(10296):213-22. Published online July 8, 2021

Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, Jefferson T, Doshi P. Transparency of COVID-19 vaccine trials: decisions without data. *BMJ Evidence-based Medicine*. 2021;27(4):199–205. Epub August 9, 2021

Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773. September 28, 2021

Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *The Lancet Psychiatry*. August 17, 2022.

Taylor CA, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H, et al. COVID-19–Associated Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variant Predominance, by Race/Ethnicity and Vaccination Status — COVID-NET, 14 States, July 2021–January 2022. *MMWR*. 2022;71(12):466–73. March 25.2022

Taylor L. Covid-19: Hong Kong reports world's highest death rate as zero covid strategy fails. *BMJ*. 2022;376:o707. March 17, 2022

Tebas P, Yang S, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;31

Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Continued Emergence and Evolution of Omicron in South Africa: New BA.4 and BA.5 lineages. *medRxiv*. 2022:2022.05.01.22274406. May 2, 2022

Teglia F, Angelini M, Astolfi L, Casolari G, Boffetta P. Global Association of COVID-19 Pandemic Measures With Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. July 7, 2022

Tenbusch M, Schumacher S, Vogel E, Priller A, Held J, Steininger P, et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1212-3. Published Online July 29, 2021

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.

TI / Transparency International Global health. For Whose Benefit? Transparency in the development and procurement of COVID-19 vaccines. London; May 25, 2021. <https://tinyurl.com/473hrtjk>

Tikkinen KAO, Malekzadeh R, Schlegel M, Rutanen J, Glasziou P. COVID-19 clinical trials: learning from exceptions in the research chaos. *Nat Med*. 2020;26(11):1671-2.

Tober-Lau P, Schwarz T, Hillus D, Spieckermann J, Helbig ET, Lippert LJ, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage after Vaccination in Long-Term Care Facility, Germany, February-March 2021. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(8). 9.6.2021

Tobler K, Ackermann M, Fraefel C. *Allgemeine Virologie*. Stuttgart: UTB 2016.

UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report Week 5. February 3, 2022 <https://tinyurl.com/4xt5hc8n>

UNFPA / United Nations Population Fund. State of World Population 2021. My body is my own. Claiming the right to autonomy and self-determination. New York: United Nations Population Fund,; 2021 <https://www.unfpa.org/SoWP-2021>. deutsche Kurzfassung, Hg.: Deutsche Stiftung Weltbevölkerung (DSW) <https://tinyurl.com/yn9m9pb6>

van Tulleken C. Covid-19: Sputnik vaccine rockets, thanks to Lancet boost. *BMJ*. 2021;373:n1108. 6.5.2021

Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10285):1646-57. Preprint posted 19 Feb 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, 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.

Wahrendorf M, Rupprecht CJ, Dortmann O, Scheider M, Dragano N. Erhöhtes Risiko eines COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthaltes für Arbeitslose: Eine Analyse von Krankenkassendaten von 1,28 Mio. Versicherten in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2021;64(3):314-21.

Walker MJ, Meggetto O, Gao J, Espino-Hernández G, Jembere N, Bravo CA, et al. Measuring the impact of the COVID-19 pandemic on organized cancer screening and diagnostic follow-up care in Ontario, Canada: A provincial, population-based study. *Prev Med*. 2021;151:106586.

Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022;386(1):35–46. Published online November 9, 2021

Waltz E. How nasal-spray vaccines could change the pandemic. *Nature*. September 6, 2022

Waltz E. China and India approve nasal COVID vaccines — are they a game changer?. *Nature*. 2022;609(7926):240-2. September 7, 2022

Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *The Lancet* 2022;399(10334):1513–36. Epub March 10, 2022.

Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection With the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. *JAMA pediatrics*. April 1, 2022.

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

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

Weingart P. Wissenschaftliche Politikberatung in Krisenzeiten. *Aus Politik und Zeitgeschichte*. Bundeszentrale für politische Bildung. 3-4 2021:28-32. 18.1.2021

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(21):497–511. Preprint published October 15, 2020,

WHO / World Health Organisation. 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 Organisation. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA). Genf, 2016. <https://tinyurl.com/y2tczcyq>
- WHO / World Health Organisation (2013). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. Genf, 2013. <https://tinyurl.com/1hvhd2ew>
- WHO / World Health Organisation . Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 — conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(21):221-36. <https://tinyurl.com/5ddjhtk3>
- WHO / World Health Organisation WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. 30.3.2021.
- WHO / World Health Organisation. Global excess deaths associated with COVID-19 (modelled estimates). Geneva, May 5, 2022.
- Wichmann O, Scholz S, M W, Schmid-Küpke N, Hamouda O, Wieler L, et al. Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren? *Epidemiologisches Bulletin.* 2021(27):3-13. Online first July 8, 2021
- 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). January 21, 2022
- Windeler J. Externe Validität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ).* 2008;102(4):253-9.
- Wissenschaftliche Dienste, des Deutschen Bundestags. Allgemeine COVID-19-Impfpflicht Verfassungsrechtlicher Rahmen. 22.12.2021 <https://tinyurl.com/bh24z8ch>
- Wodarg W. Falsche Pandemien. München: Rubikon; 2021.
- Wößmann L, Freundl V, Grewenig E, Lergetporer P, Werner K, Zierow L. Bildung erneut im Lockdown: Wie verbrachten Schulkinder die Schulschließungen Anfang 2021? München: ifo Institut; 20.4.2021. <https://www.ifo.de/node/62918>
- Wolter N, Jassat W, von Gottberg A, Cohen C. Clinical severity of Omicron sub-lineage BA.2 compared to BA.1 in South Africa. *Lancet* 2022;400(10346):93–6 July 9, 2022
- Worobey M, Levy JI, Serrano LM, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, et al. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science.* 2022;0(0):abp8715. July 26, 2022
- Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *The Lancet.* 2021;397(10278):1023–34. Online first February 12, 2021
- 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
- Wyper GMA, Fletcher E, Grant I, Harding O, de Haro Moro MT, McCartney G, et al. Widening of inequalities in COVID-19 years of life lost from 2020 to 2021: a Scottish Burden of Disease Study. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2022;76(8):746-9.
- Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ.* 2020;371:m4677. Veröffentlicht 15.12.2020

Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28(3):583–90. Epub February 7, 2022.

Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. *BMJ*. 2022;376:e068993. February 16, 2022

Yong JH, Mainprize JG, Yaffe MJ, Ruan Y, Poirier AE, Coldman A, et al. The impact of episodic screening interruption: COVID-19 and population-based cancer screening in Canada. *J Med Screen*. 2021;28(2):100-7.

Yule GU. Why Do We Sometimes Get Nonsense-Correlations between Time-Series?--A Study in Sampling and the Nature of Time-Series. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1926;89(1):1–63.

Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med*. 2021;385:1533-5. Online first September 9, 2021

Zeng S, Pelzer KM, Gibbons RD, Peek ME, Parker WF. Association of Zip Code Vaccination Rate With COVID-19 Mortality in Chicago, Illinois. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2214753 May 28, 2022

Zhang N-N, Li X-F, Deng Y-Q, Zhao H, Huang Y-J, Yang G, et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell*. 2020;182(5):1271-83.e16.

Zhang J, Xiao T, Cai Y, Lavine Christy L, Peng H, Zhu H, et al. Membrane fusion and immune evasion by the spike protein of SARS-CoV-2 Delta variant. *Science*. 2021;374(6573):eabl9463.. October 26, 2021

Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(2):181-92.

Zick A, Küpper B. Die geforderte Mitte. Rechtsextreme und demokratiegefährdende Einstellungen in Deutschland 2020/21. Friedrich-Ebert-Stiftung, editor. Bonn: J.H.W. Dietz Nachf.; 2021.

<https://tinyurl.com/cu2a2pzj>

Zok K, Roick C. Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf die psychische Gesundheit von Kindern. *WIdO-monitor* 2022;19(1):1-12.

Versionsgeschichte

1.0	31.8.2020	15.0	28.3.2021	43.0	20.12.2021
1.1	31.8.2020	15.1	31.3.2021	44.0	26.12.2021
1.2	1.9.2020	15.2	4.4.2021	44.1	29.12.2021
1.3	2.9.2020	16.0	11.4.2021	45.0	10.1.2022
2.0	5.10.2020	16.1	12.4.2021	46.0	17.1.2022
3.0	15.10.2020	16.2	13.4.2021	47.0	24.1.2022
3.1	19.10.2020	17.0	25.4.2021	48.0	31.1.2022
3.2	19.10.2020	18.0	3.5.2021	49.0	7.2.2022
4.0	30.11.2020	19.0	10.5.2021	49.1	8.2.2022
4.1	1.12.2020	20.0	16.5.2021	50.0	14.2.2022
4.2	2.12.2020	21.0	25.5.2021	51.0	21.2.2022
5.0	16.12.2020	22.0	1.6.2021	52.0	28.2.2022
5.1	17.12.2020	22.1	2.6.2021	53.0	7.3.2022
6.0	27.12.2020	23.0	11.6.2021	54.0	14.3.2022
6.1	12.1.2021	24.0	21.6.2021	55.0	21.3.2022
6.2.	13.1.2021	24.1	28.6.2021	56.0	28.3.2022
7.0	17.1.2020	25.0	3.7.2021	57.0	11.4.2022
7.1	18.1.2020	26.0	13.7.2021	58.0	19.4.2022
7.2	21.1.2021	27.0	26.7.2021	59.0	2.5.2022
7.3	26.1.2021	28.0	2.8.2021	60.0	9.5.2022
8.0	28.1.2021	28.1	3.8.2021	61.0	23.5.2022
8.1	30.1.2021	29.0	14.8.2021	62.0	6.6.2022
8.2	31.1.2021	29.1	16.8.2021	63.0	20.6.2022
8.3	31.1.2021	30.0	24.8.2021	64.0	4.7.2022
9.0	6.2.2021	30.1	25.8.2021	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		
12.0	28.2.2021	34.0	28.9.2021		
12.1	1.3.2021	34.1	1.10.2021		
12.2	4.3.2021	35.0	11.10.2021		
13.0	14.3.2021	35.1	16.10.2021		
13.1	14.3.2021	36.0	26.10.2021		
13.2	15.3.2021	37.0	1.11.2021		
13.3	15.3.2021	38.0	8.11.2021		
13.4	17.3.2021	39.0	22.11.2021		
14.0	20.3.2021	40.0	29.11.2021		
14.1	24.3.2021	41.0	6.12.2021		
14.2	25.3.2021	42.0	13.12.2021		

Danksagung

Bernard Braun, Corinna Schaefer danke ich für kritisches Gegenlesen und wertvolle Anmerkungen. Johanna L'age-Stehr danke ich für Unterstützung beim Thema Impfung. Jürgen Windeler danke ich für einen kritischen Kommentar zum Abschnitt Wissenschaftlichkeit. Wolfgang Wodarg danke ich für sehr anregende Gespräche und Diskussionen, bei denen wir selten einer Meinung waren, die mir aber geholfen haben, Aussagen und Bewertungen mit Studien zu belegen oder zu widerlegen. Christian Löser danke ich für das Korrekturlesen des gesamten Textes. Judith Richter danke ich für die Unterstützung bei dem Abschnitt „The Great Reset“.

Alle verbliebenen Fehler und Mängel verantworte ich allein.

Hinweis



Hinweis

In diesem Buch werden Krankheitsbilder und Therapien beschrieben. Dies dient der allgemeinen Information. Die Informationen aus diesem Buch sind nicht als Grundlage für gesundheitsbezogene Entscheidungen oder Selbstdiagnosen vorgesehen. Die Autoren gehen davon aus, dass bei gesundheitlichen Beschwerden ein Arzt konsultiert wird und Medikamente nur nach Absprache mit einem Arzt oder Apotheker eingenommen werden. Nur eine individuelle Untersuchung kann zu einer Diagnose und Therapieentscheidung führen.