Wissenschaftliche Informationen zur Pandemie

Autor: Dr. med. Michael Schön, zuletzt bearbeitet im Oktober 2021, 9. Fassung

Wichtiger Hinweis: Wichtige Quellen und weiterführende Informationen sind angegeben. Kommentare oder Fragen an michael.schoen@uni-ulm.de.

Die meisten Informationen stammen von den Veröffentlichungen auf der Homepage des Robert-Koch-Instituts (RKI), Deutsches Ärzteblatt, Ärzteblatt Baden-Württemberg und Pubmed-gelisteten Publikationen oder Preprints auf BioRxiv und MedRxiv.

Es ist die **Absicht des Verfassers**, Informationen zu COVID-19 – insbesondere medizinische und wissenschaftliche, auch solche mit alltäglicher Bedeutung – zur Verfügung zu stellen. Verlässliche Informationen (siehe Kapitel „Quellen und weiterführende Informationen") sind teils gerade für Laien schwer verständlich, aber auch für Mitarbeiter/innen des Gesundheitssystems meist nur verstreut verfügbar. Ich hatte – wie wir alle vermutlich – viele Fragen, die ich mir selbst stellte oder gestellt bekam. Gerade als es die eigene Familie betraf oder ich Fragen von besorgten Menschen bekam, merkte ich, dass ich verlässliche Informationen brauchte. Eine solche Situation ist für uns alle einzigartig bisher im Leben, sie betrifft uns alle und sie ist kompliziert. Es geht nicht nur um wissenschaftliche Fakten, sondern auch um gesellschaftliche und emotionale Dimensionen des Lebens. Vermutlich ist es nun wichtiger als früher, erst nachzudenken statt Meinungen unreflektiert weiterzugeben, Fakten von nicht gesicherten Informationen zu trennen. Dazu gehört im Moment leider auch einzugestehen, dass wir einiges noch nicht wissen, dass wir auch immer wieder bei schweren Entscheidungen und unsicherer Datenlage verschiedene Informationen abwägen müssen. Ich hoffe, diese Informationsschrift kann dem/r Leser/in dabei helfen.

Ich hatte keine Vorerfahrung zu infektiologischen oder virologischen Themen vor der Pandemie. Mittlerweile forsche ich auch selbst an SARS-CoV-2 (Effekte auf Nervenzellen) und untersuchte das Infektionsgeschehen bei Studierenden während des Wintersemesters (siehe Frage „Was kam bei der Ulmer Infektionsstudie mit Studierenden heraus?"). Das Schreiben ist aus der Sicht eines Wissenschaftlers und Arztes geschrieben. Ich bin Mitarbeiter am Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Ulm. Zwischenzeitlich bekam ich Einblick in die klinische Versorgung während der Pandemie durch einen Einsatz in der Notaufnahme der Universitätsklinik Ulm im Rahmen der Corona-Maßnahmen von März bis Mai 2020. Der Text entstand unter der Vorgabe, möglichst nur verlässliche, nachvollziehbare Quellen heranzuziehen. Meinungen oder Spekulationen sind als solche vermerkt. Die Information ist **nicht zu allen Aspekten vollständig** und es können auch – ich hoffe so wenige wie möglich – Fehler enthalten sein. Ich ermuntere zur **Korrektur oder Ergänzung** (bitte mit Quelle an michael.schoen@uni-ulm.de). Die Auswahl der Information erfolgte durch meine persönliche Einschätzung – was ich für Laien und auch für Fachpersonal als wichtig erachte. Immer wieder eingearbeitet im Text folgen Abschnitte, die ausdrücklich meine **persönliche Einschätzung** wiedergeben.

Das Dokument ist mittlerweile umfangreich, aber eine ausführliche interaktive Gliederung führt zu den gewünschten Kapiteln und Themen. Zu Beginn der „Fragen und Antworten" beschäftige ich mich mit **aktuellen Themen**. Die erste Fassung erschien am 30.03.2020.

Die hier enthaltenen Informationen sind möglichst **aktuell**, jedoch kann ich **keine Garantie** dafür geben. Weiterführende Informationen finden Sie auf den am Ende des Dokuments aufgelisteten Internetseiten. Ich **erlaube** ausdrücklich die Weitergabe der Informationsschrift oder die Verwendung für Zwecke der Aufklärung. **Verzerrungen** oder **Verfälschungen** der enthaltenen Informationen lehne ich selbstverständlich ab.

Diese Arbeit wurde von niemandem begutachtet. Viele der enthaltenen Literaturquellen sind Vorabveröffentlichungen (Preprints), die der Fachöffentlichkeit vor Begutachtung bereits vorgestellt wurden. Insbesondere ist diese Arbeit als ein „lebendes Dokument" zu verstehen, das immer wieder ergänzt und erweitert wird. Ich freue mich über jeden Austausch.

Informationen mit überwiegend Fachsprache sind farblich markiert.

Hinweise zu den Aktualisierungen:

Hinweise zur zweiten Fassung (13.04.2020): Es kamen einige Passagen hinzu, insbesondere beim Teil „Häufig gestellte Fragen" und es gibt positive Entwicklungen im Bereich „Therapie". Sie zeigen, dass das wissenschaftlich-medizinische System außerordentlich effektiv, offen und gut vernetzt auf die Herausforderungen reagiert. Ich war erfreut, dass sich die Informationen der ersten Ausgabe nicht grundlegend von der neuen Fassung unterscheiden. Für mich ein Hinweis auf die Verlässlichkeit der angegebenen Quellen.

Hinweis zur dritten Fassung (04.05.2020): Der Kern des Dokuments hat sich nicht verändert. In den meisten Kapiteln erfolgten aktuelle Ergänzungen. Bemerkenswerte Entwicklungen seit der letzten Version: 1) Ein antivirales Medikament, Remdesivir, zeigte in einer großen Studie positive Effekte, um schwere Verläufe abzumildern. 2) Masken tragen wird von den Seuchenschutzbehörden als sinnvoll gesehen, wenn korrekt benutzt und unter Einhaltung von Abstands- und Hygieneregeln. 3) Es verdichten sich Hinweise, dass bei schweren Verläufen eventuell eine Gefäßentzündung zu einer Gerinnung des Blutes führt. Das könnte die schwierige Beatmung erklären. Ein anderer Therapiefokus – anti-entzündlich und gerinnungshemmend – könnte dann entscheidend sein.

Hinweis zur vierten Fassung (30.06.2020): In allen Teilen kamen neue Informationen hinzu. Die Gliederung wurde deutlich erweitert für eine bessere Orientierung beim Lesen, ebenso kamen Illustrationen hinzu. Außerdem versteht man mittlerweile die Mechanismen der Übertragung deutlich besser (Superspreading) und kann dadurch gezielter Übertragungen gegenwirken. Gleiches gilt für die Pathomechanismen bei schweren Verläufen. Es gibt weiterhin rasche und positive Entwicklungen bei Therapien und Impfstoffentwicklung. Jedoch stehen durchschlagende Erfolge aus.

Hinweis zur fünften Fassung (01.08.2020): Ergänzungen erfolgten in allen Abschnitten. Zusätzlich finden sich weitere Illustrationen zu allgemeinen Aspekten einer Viruserkrankung am Ende des Dokuments im „Anhang". Dabei werden die Größenverhältnisse von Viren illustriert, wie SARS-CoV-2 sich vermehrt und von der Immunabwehr bekämpft wird. Darauf aufbauend werden Impfstrategien erklärt. Diese Grafiken sind selbst erstellt und können gerne verwendet werden.

Hinweis zur sechsten Fassung (25.10.2020): Ergänzungen erfolgten in allen Bereichen, insbesondere im Bereich „Fragen und Antworten". Eine neue Kategorie am Anfang beschäftigt sich mit aktuell wichtigen Fragen.

Hinweis zur siebten Fassung (30.01.2021): Es erfolgten insbesondere Ergänzungen im Bereich „Aktuelle Fragen" mit Fokus auf die Impfung. Viele der Grafiken sind nun selbst erstellt und dürfen zu Aufklärungszwecken verwendet werden.

Hinweis zur achten Fassung (25.05.2021): Ergänzungen und Aktualisierungen erfolgten in allen Bereichen, insbesondere bei „Aktuelle Fragen zur Impfung" und „Weitere aktuelle Fragen"-

Hinweis zu neunten Fassung (10.10.2021): Ergänzungen v. a. zur Impfung („Aktuelle Fragen zur Impfung") und unter „Weitere aktuelle Fragen". Bei längeren Antworten habe ich versucht, eine Kurzantwort an den Anfang zu stellen. Manche Aussagen betreffen bestimmte Zeitabschnitte

(z. B. Einschätzung notwendiger Infektionsschutzmaßnahmen vor der Impfkampagne oder Therapieempfehlungen). Es kann sein, dass die Gültigkeit der Aussagen nicht immer aktuell ist.

Widmung

In Liebe, für meinen Bruder Johannes Schön, der mich für so vieles inspiriert hat (†05.08.2003)

Inhalt

Fragen und Antworten 16
Aktuelle Fragen zur Impfung 16
Welche Impfstoffe sind derzeit verfügbar und wie werden sie angewandt? 16
Wie wird die Wirksamkeit eines Impfstoffs angegeben und wie misst man die Verringerung der Schwere des Verlaufs nach Impfung? 18
Was bedeuten 95 % Wirksamkeit einer Impfung? 19
Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Comirnaty von Biontech/Pfizer heraus? (kurz) 19
Was kam bei der Zulassungsstudie mit Comirnaty bei 12- bis 15-Jährigen heraus? 19
Was sind die Ergebnisse der laufenden Comirnaty-Zulassungsstudie in einer weiteren Zwischenauswertung? 20
Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Spikevax von Moderna heraus? (kurz) 20
Was kam bei der Zulassungsstudie mit Spikevax bei 12- bis 17-Jährigen heraus? 20
Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Vaxzevria von Astrazeneca heraus? (kurz) 21
Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Janssen von Janssen-Cilag/Johnson & Johnson heraus? 21
Warum ist es wichtig, sich impfen zu lassen? 22
Wie funktionieren Impfungen und mit welchen weiteren Impfstoffzulassungen ist zu rechnen? 23
Kann man „sehen“, was die Impfstoffe in einer Zelle machen? 28
Welche Gründe haben Menschen, sich nicht impfen zu lassen? 28
Wie gut wirken die Impfungen? 29
Wirkt die Impfung in Deutschland? 29
Warum sollen vollständig Geimpfte sich weiterhin an die Infektionsschutzmaßnahmen halten? 30
Wie viele Menschen müssen geimpft sein, dass Herdenimmunität entsteht? 30
Wie groß ist die Gefahr, dass die Impfstoffe bei den mutierten Virusstämmen nicht mehr wirken? 31
Sind die Impfstoffe noch gegen die Delta-Variante wirksam? 34
Wie lange hält die Impfung? 34
Wer gilt rechtlich als vollständig geimpft oder genesen? 35
Müssen vollständig Geimpfte oder Genesene in eine Quarantäne nach einem Kontakt? 35
Werden wir Auffrischimpfungen gegen SARS-CoV-2 brauchen? 36

Was ist die Verträglichkeit einer dritten Dosis? 39
Wie verlaufen Durchbruchsinfektionen und was bedeuten sie? 39
Bei welchen Menschen wirkt die Impfung teilweise weniger gut? 41
Wie wirken die Impfungen bei älteren Menschen? 41
Haben Menschen mit Immunschwäche einen schlechteren Impfschutz? 42
Für wen ist die Impfung nicht geeignet oder nicht generell empfohlen? 42
Wie kam es zur Empfehlung für alle Kinder und Jugendlichen ab zwölf Jahren und warum wurden sie zunächst nicht geimpft? 42
Warum impften andere Länder Jugendliche als es bei uns noch nicht empfohlen war? 43
Welche Studien gibt es zu Impfungen bei Kindern? 44
Was ist mit der Impfung bei jüngeren Kindern? 45
Wie kam es zur Empfehlung für Schwangere und Stillende und warum wurden sie zunächst nicht geimpft? 45
Warum ist die Wirksamkeit des Astrazeneca-Impfstoffes geringer als bei den mRNA-Impfstoffen? 47
Ist es wichtig, dass man die zweite Dosis des Astrazeneca-Impfstoffes erst nach zwölf Wochen erhält? 48
Wie wirkt sich die Verzögerung der Zweitdosis aus? 48
Sollen Menschen nach Infektion geimpft werden? 49
Reicht auch schon eine Impfstoffdosis? 49
Warum sollen Menschen nach einer Erstdosis Vaxzevria mit einem mRNA-Impfstoff geimpft werden? 50
Was weiß man über die Anwendung eines anderen Impfstoffs bei der Zweitdosis (heterologe Impfung)? 51
Welche Impfreaktionen und Nebenwirkungen treten bei den neuen Impfstoffen auf? 52
Welche Möglichkeiten gibt es für Menschen mit Allergien? 55
Was weiß man zu den sehr seltenen Gerinnselbildungen bei Vektorimpfstoffen? 55
Was weiß man zu den sehr seltenen Herzmuskelentzündungen bei den mRNA-Impfstoffen? ... 59
Was steckt hinter den Befürchtungen, dass die neuen Impfstoffe die Fruchtbarkeit von Frauen vermindern? 60
Welchen Einfluss hat die Impfung auf den weiblichen Zyklus? 61
Darf ich fiebersenkende Mittel nach der Impfung einnehmen? 61
Darf ich zeitgleich auch mit einem anderen Impfstoff geimpft werden? 61
Wie können Antikörpertests die Impfkampagne unterstützen? 61

Wie könnten wir künftig noch schneller einen Impfstoff zur Zulassung bringen? 62
Wo bleibt der Impfstoff von Curevac? 62
Wie werden die Impfstoffe für den weiteren Verlauf der Pandemie angepasst? 62
Welche weiteren Impfstofftechnologien könnte vor künftigen Pandemien schützen? 63
Was könnte man tun, wenn die Impfung nicht funktioniert? 64
Was ist mRNA? 64
Sind Viren Lebewesen? 64
Wie wirken mRNA-Impfstoffe? 65
Können genbasierte Impfstoffe unser Erbgut verändern? 67
Warum werden Adenoviren als Vektorviren verwendet? 68
Können so schnell zugelassene Impfstoffe sicher sein? 68
Was ist die Voraussetzung für die Zulassung eines Impfstoffs? 69
Wer entscheidet über die Zulassung neuer Impfstoffe und wer gibt Empfehlungen für den Ablauf der Impfungen? 70
Wer überwacht die Sicherheit der Impfstoffe nach der Zulassung? 71
Mit welcher Strategie wurde die Impfkampagne in Deutschland bisher durchgeführt? 71
Wie kam es zur Priorisierung der Impfung? 72
Was weiß man noch zum Impfstoff Comirnaty (Tozinameran von Biontech/Pfizer)? 73
Welche wichtigen Erkenntnisse brachte uns die effiziente Impfkampagne in Israel? 77
Was weiß man noch zum Impfstoff Spikevax von Moderna? 78
Was weiß man noch nicht über die zugelassenen mRNA-Impfstoffe? 80
Was weiß man noch zum Impfstoff Vaxzevria von Astrazeneca? 80
Was weiß man noch zum Impfstoff Janssen von Janssen-Cilag/Johnson und Johnson? 83
Wo bekomme ich verlässliche Informationen zu den COVID-19-Impfstoffen? 84
Weitere aktuelle Fragen 85
Wie wird das Winterhalbjahr 2021/22? 85
Was kann ich gegen die Pandemie tun? 87
Wie kann ich Informationen zur Pandemie besser einschätzen? 87
Wie „gut“ kam Deutschland bisher durch die Pandemie? 89
Was kam bei der Ulmer Infektionsstudie mit Studierenden heraus? 90
Was kam bei der Gutenberg-Gesundheitsstudie heraus? 93
Gab es auch positive Effekte für die Gesundheit während der Pandemie? 93
Was wäre im letzten Winter passiert, wenn der R-Wert für zwei Monate auf 2 gestiegen wäre? 93
Warum werden die Virusgenome nun so häufig sequenziert? 95

Was weiß man über die neuen Virus-Mutationen? 96
Wie wehrt sich der Körper gegen eine Virusinfektion? 99
Welche Erkenntnisse gibt es zu Geruchs- und Geschmacksstörungen? 101
Was kann man gegen die Geruchsstörungen tun? 102
Wie häufig sind neurologische Symptome? 102
Wie kommt es zu den fatalen Gerinnungsstörungen bei COVID-19? 103
Kann COVID-19 zu einer Autoimmunreaktion führen? 103
Was versteht man unter Post-COVID-Beschwerden und was ist long COVID? 105
Haben Kinder long COVID? 105
Wie häufig haben junge Erwachsene long COVID? 106
Gibt es Langzeitfolgen einer COVID-19-Erkrankung? 106
Wie können Menschen mit Post-COVID-Beschwerden behandelt werden? 110
Was zeigen Fitnesstracker bei long COVID? 112
Warum wird empfohlen, nach jeder COVID-Erkrankung eine Untersuchung des Urins durchzuführen? 112
Woher weiß ich, ob sich der Verlauf der COVID-19-Erkrankung verschlechtert? 113
Ab wann muss man in die Klinik? 113
Wie kann man im Krankenhaus die Schwere der Krankheit abschätzen? 114
Wie ist die Immunabwehr bei einem schweren Verlauf von COVID-19? 114
Welche weiteren Erklärungen gibt es, dass manche Menschen schwerer erkranken? 118
Wie sind die Zeitintervalle bei verschiedenen Verläufen von COVID-19? 121
Woran sterben Menschen bei COVID-19? 121
Was passiert im Körper bei einem tödlichen Verlauf von COVID-19? 122
Woher kann man wissen, ob eine infizierte Person an COVID-19 starb? 122
Sind wir mittlerweile besser in der Behandlung schwerer Verläufe? 123
Wie ist die aktuelle Lage für die medikamentöse Behandlung von COVID-19 im Herbst 2021? 123
Welche medikamentösen Therapieoptionen stehen zur Verfügung? 125
Wie und wann können monoklonale Antikörper therapeutisch oder präventiv eingesetzt werden? 128
Wie könnte sich künftig die Behandlung schwer an COVID-19 Erkrankter verbessern? 129
Welche weiteren Behandlungsansätze könnte es künftig geben? 131
Warum ist es so schwierig, neue antivirale Mittel gegen SARS-CoV-2 zu finden? 135
Welche Rolle spielt Vitamin D? 136
Kann sportliche Aktivität vor einem schweren Verlauf schützen? 136

Kann gesunde Ernährung, den Verlauf der COVID-Erkrankung beeinflussen? 137
Warum infizieren britische Wissenschaftler/innen Menschen absichtlich? 137
Was ist so tückisch an Aerosolen? 137
Welche Menschen übertragen das Virus am häufigsten? 138
Was macht einen Superspreader aus? 138
Wie liefen Superspreader-Ereignisse ab? 139
Gibt es Menschen, die das Virus länger ausscheiden? 139
Warum haben sehr wenige Infizierte über Monate einen positiven Abstrich? 139
Wie häufig steckt man sich bei einer Person im gleichen Haushalt an? 140
Gibt es Muster, welche Bevölkerungsgruppen sich anstecken? 140
Bilde ich auch Immunität aus, wenn ich nur milde Symptome von COVID-19 hatte? 141
Wie testet man auf Infektion mit SARS-CoV-2? 141
Wie gut sind Antigen-Schnelltests? 144
Wie ist die aktuelle Teststrategie? 145
Was ist der Unterschied zwischen Isolierung und Quarantäne? 145
Wie sind „Kontakte“ definiert? 146
Wie geht das Gesundheitsamt bei der Kontaktnachverfolgung vor? 147
Halfen die Lockdowns bei der Begrenzung der Infektionszahlen? 148
Welche Maskentypen gibt es? 148
Was sollte man bei den Masken beachten und wie lüftet man richtig? 149
Gibt es sehr verlässliche Studien, dass Masken den/die Träger/in vor einer Infektion schützen? 151
Führt das Tragen einer Maske zu einer impfähnlichen Wirkung? 152
Was sollte man bei häufigerer Handhygiene beachten? 152
Was bringt die Corona-Warn-App? 152
Sind Fans in Stadien Treiber der Pandemie? 153
Wie unterscheidet sich die COVID-19-Pandemie von einer schweren Grippewelle? 154
Was spricht dafür, dass COVID-19 gefährlich ist? 155
Wie hoch ist die Sterblichkeit bei COVID-19? 156
Wie bedeutsam sind saisonale Effekte auf die Pandemie? 158
Wie verläuft eine Infektion mit SARS-CoV-2 bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen? 159
Gibt es eine Erklärung, weshalb Kinder selten schwer erkranken? 159
Wie sehr leiden Kinder unter der Pandemie? 160

Was haben wir bisher Wesentliches über COVID-19 gelernt und wo müssen wir mehr forschen? 161
Wie können wir besser miteinander und mit der Pandemie umgehen? 162
Kann uns Philosophie helfen? 163
Wie könnte die Zukunft mit SARS-CoV-2 aussehen? 166
Wie können wir uns vor künftigen Coronaviren-Pandemien besser schützen? 167
Allgemeine Fragen 168
Was bedeuten SARS-CoV-2 und COVID-19? 168
Wie viele Fälle gibt es in Deutschland, wie viele weltweit? 168
Wie ist ein Virus aufgebaut und was macht es? 168
COVID-19-Pandemie 169
Was ist eine Pandemie? 169
Warum ist COVID-19 anders als die Grippe? 169
Wie gefährlich ist COVID-19 im Vergleich zur Grippe? 171
Warum ist die Reproduktionszahl so wichtig? 175
Wie wird das Virus übertragen? 176
Was ist ein Superspreader-Event? 177
Wie lange ist man infektiös? 177
Ist Speichel infektiös? 179
Kann man sich erneut infizieren? 179
Übertragen Kinder das Virus sehr häufig? 182
Sind Schulen Treiber der Pandemie? 183
Wie können uns Kläranlagen als Frühwarnsystem dienen? 184
Wie hängen Pollen und Infektionen mit SARS-CoV-2 zusammen? 184
Worauf begründet sich die No-COVID-Strategie? 184
Wie kann man Gesellschaften vor der Pandemie schützen? 185
Wieso stiegen die Infiziertenzahlen im Herbst 2020 so rasant? 186
Wo steckten sich die Menschen zu Beginn der zweiten Welle an? 188
Wie erklärt sich, dass die Todeszahlen während der zweiten Welle verzögert stiegen? 189
Wie hoch war die Durchseuchung in Deutschland vor der Impfkampagne? 193
Warum ist/war die Fallsterblichkeit in den Ländern so unterschiedlich? 193
Warum ist in manchen Weltregionen, wie Afrika, die Fallsterblichkeit niedrig? 195
COVID-19-Erkrankung und Gesundheitssystem 195
Welche Symptome deuten auf COVID-19 hin? 195
Was soll ich tun, wenn ich COVID-19-typische Symptome habe? 196

Warum testet man auch Gesunde? ... 196
Können Menschen auch ohne Symptome das Virus übertragen? ... 197
Wie zuverlässig sind die Rachenabstriche mit PCR-Analyse? ... 197
Wie wurden verschiedene Teststrategien begründet? ... 198
Wann muss ich in Quarantäne und wie lange? ... 198
Welche Menschen sind besonders gefährdet und wie kann man diese Personengruppen schützen? ... 199
Wenn ich jung bin und nicht zu einer Risikogruppe gehöre, ist die Erkrankung dann nicht so gefährlich? ... 202
Wie gut ist das deutsche Gesundheitssystem auf die Pandemie vorbereitet? ... 203
Ist es problematisch, wenn ich Krankenhäuser oder Praxen wegen der Pandemie meide? ... 205
Welche Auswirkungen hatte COVID-19 auf die in Krankenhäusern behandelten Menschen mit anderen Erkrankungen? ... 205
Ist Ibuprofeneinnahme bei COVID-19 gefährlich? ... 206
Infektionsschutzmaßnahmen ... 206
Wie kann ich mich und andere schützen? ... 206
Was bringt die Reduzierung der direkten Kontakte? ... 207
Was bringt ein Mund-Nasen-Schutz? ... 209
Was bringt die Corona-Warn-App? ... 210
Können infizierte Mütter stillen? ... 211
Therapie und Immunität ... 211
Gibt es eine wirksame Behandlung gegen COVID-19 und wie gut ist die Impfung? ... 211
Ist es bedenklich, dass die Impfstoffentwicklung so schnell ablief? ... 212
Woher weiß ich, ob ich COVID-19 nicht doch schon hatte? ... 213
Ist man nach überstandener Krankheit immun? ... 213
Prognosen und Risikoumgang ... 218
Hätte man die steigenden Infiziertenzahlen im Herbst 2020 (zweite Welle) vorhersehen können? ... 218
Warum Probleme gibt es bei der Einschätzung der Schwere einer Infektionswelle? ... 219
Wie können wir künftige Ausbrüche eindämmen? ... 220
Können immer wieder Infektionswellen stattfinden? ... 223
Wie lange wird die Pandemie noch dauern? ... 223
Warum sind so weitreichende Maßnahmen notwendig? ... 225
Wie kann ich mit Ängsten zur Pandemie umgehen? ... 226

Gibt es eine Spaltung der Gesellschaft in Hinblick auf die Einschätzung und Maßnahmen gegen die Pandemie? ... 227
Was können wir aus der aktuellen Krise für diese und künftige Pandemien lernen? ... 230
Informationen und Hilfe ... 231
Wie wird die Erhebung wissenschaftlicher Daten zu COVID-19 beschleunigt? ... 231
Kann ich weiterhin Blut spenden? ... 232
Besteht eine Gefahr bei Haustieren? ... 232
Können wir Patienten aus anderen Ländern helfen? ... 232
Wie kann ich helfen? ... 233
An wen kann mich bei Fragen wenden? ... 234
Steckbrief zu COVID-19 ... 235
Kurzsteckbrief ... 235
Ausführlicher Steckbrief ... 236
Erreger ... 236
Übertragungswege ... 237
Übertragung durch asymptomatisch / präsymptomatisch und symptomatisch Infizierte ... 239
Superspreading ... 240
Erregernachweis ... 241
Nachweis einer abgelaufenen Infektion ... 244
Basisfall-Reproduktionszahl ... 245
Inkubationszeit ... 246
Serielles Intervall ... 246
Dauer der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität) ... 246
Manifestationsindex ... 248
Krankheitsverlauf, Symptome und demografische Einflüsse ... 249
Schwere Verläufe, Komplikationen und Langzeitfolgen ... 250
Risikogruppen für schwere Verläufe ... 256
Spezielle Gruppen ... 257
Untererfassung ... 259
Fall-Verstorbenen-Anteil ... 260
Letalität ... 261
Therapie ... 263
Impfung ... 263
Immunität ... 264
Tenazität ... 266

Fachinformation zu Zeitintervallen bei Krankenhausfällen 267
Hintergründe zum Virus und zum Ursprung der Krankheit 269
Basisdaten zum Virus 269
Zusammensetzung des Virus und Infektion von Zellen 270
Mutationen von SARS-CoV-2 272
Allgemeine Betrachtungen 272
Die neuen infektiöseren Virusstämme 272
Fachinformation zum Ausbruch in China 274
Der Weg des Virus nach Europa und Nordamerika 275
Übertragungen zwischen Tier und Mensch 276
Historische Bezüge zu früheren Pandemien 276
Die Umweltzerstörung als wesentliche Ursache für Pandemien 276
Wer wird getestet? 278
Testkriterien 278
Personen ohne Symptome 279
Schutz- und Hygienemaßnahmen 280
Wichtige Maßnahmen in Kürze 280
Maßnahmen zur Kontaktreduzierung 281
Masken 282
Apps 285
Lüften 287
Husten und Niesen 288
Händewaschen 288
Händedesinfektion 288
Reinigung von Oberflächen und Desinfektionsmittel 288
Isolierung Infizierter 288
Impfempfehlungen 289
Zusammenfassung 289
Information für medizinisches Personal 289
Therapie 291
Allgemeine Therapiehinweise 291
Gerinnungsstörung 292
Therapieansätze 293
Der medikamentöse „Standard“ bei schweren Verläufen 293
Antivirale Therapie 295

Immunmodulierende Therapie 297
Serumtherapie 299
Monoklonale Antikörper 300
Lösliche ACE2-Rezeptoren 301
Blutreinigung 301
Weitere Therapieansätze 301
Impfstoffe 302
Methoden 304
Studienergebnisse 305
Präventive Maßnahmen 308
Fortsetzung bisheriger Therapien von Grunderkrankungen 309
Persönliches Resümee 311
Quellen und weiterführende Informationen 315
Robert-Koch-Institut 315
Deutsches Ärzteblatt 317
Weitere Links zu Therapie und klinische Studien 317
Regierung und öffentliche Gesundheitseinrichtungen 317
Apps 319
Weitere Links zu Fachinformationen 319
Hinweis für Student/innen 320

Fragen und Antworten

(weitere Fragen auf https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/gesamt.html;jsessionid=2A72768768FA9C20F30FF7CA2C95DCC8.internet081?nn=2386228)

Hinweis des Verfassers: Es folgen Fragen und Antworten zur Impfung. Die Datenlage und Stellungnahmen von Fachgesellschaften wie dem Robert-Koch-Institut (RKI) oder der Ständigen Impfkommission (STIKO) werden laufen angepasst. Daher **können** Informationen **schnell veralten**. Es ist außerdem zu beachten, dass es wissenschaftlich betrachtet schwierig sein kann, Impfstoffstudien zu bewerten, gerade wenn es um Empfehlungen z. B. für eine bestimmte Altersgruppe aufgrund sehr seltener Nebenwirkungen geht. Außerdem können sich die Empfehlungen für einen Impfstoff aufgrund neuer Daten deutlich ändern, wie es bei Astrazeneca der Fall war. Gerade die STIKO zeigte durch ihre aktualisierten Empfehlungen, dass die Einschätzung zur Sicherheit von Impfstoffen und die ethischen Vorgaben bei der Priorisierung nach sehr hohem Standard beurteilt werden und sie sich politischem Druck widersetzte und auf wissenschaftlicher Basis entschied. Manche Informationen erscheinen, wenn passend zur Frage, mehrfach. Der Begriff Vakzin wird teils alternativ zu Impfstoff verwendet. Paul-Ehrlich-Institut (PEI), die Ständige Impfkommission (STIKO) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) werden auch in abgekürzter Form geschrieben. Die derzeit zugelassenen Impfstoffe werden im Text häufig nach dem vom Hersteller angegebenen Namen beschrieben: Comirnaty (Biontech/Pfizer), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (Astrazeneca), Janssen (Janssen-Cilag/Johnson & Johnson)

Aktuelle Fragen zur Impfung

Welche Impfstoffe sind derzeit verfügbar und wie werden sie angewandt?

Derzeit (14.10.2021) sind zwei mRNA-Impfstoffe und zwei vektorbasierte Impfstoffe in der EU zugelassen. Comirnaty (Biontech/Pfizer) ist ab zwölf Jahren zugelassen und empfohlen. Der Impfstoff Covid-19 Vaccine Moderna von Moderna ist ab 12 Jahren zugelassen und empfohlen. Die Vektorimpfstoffe Vaxzevria von Astrazeneca und Janssen von Janssen-Cilag/Johnson & Johnson werden Menschen ab 60 Jahren empfohlen. Bei Vaxzevria empfiehlt die STIKO mittlerweile eine Zweitdosis mit einem mRNA-Impfstoff nach mindestens vier Wochen, da die Wirksamkeit erhöht ist und der Abstand zur Zweitdosis verkürzt werden kann. Stillenden und Schwangeren wird die Impfung ab der 14. Schwangerschaftswoche empfohlen. Die Impfstoffe werden in zwei Dosen mit zeitlichem Abstand verabreicht, außer bei Janssen, hier war eine Einmaldosis ausreichend. Mittlerweile empfiehlt die STIKO eine zweite Dosis mit einem mRNA-Impfstoff nach vier Wochen. Die volle Wirkung ist zwei Wochen nach der jeweils letzten Dosis erreicht. Die Erstdosis erzeugt nur einen unvollständigen Schutz. Auffrischimpfungen („dritte“ Dosis) sind für einige Personengruppen sechs Monate nach der letzten Dosis empfohlen: Ältere, Immungeschwächte. Die Impfung ist freiwillig und kostenlos.

Alle Impfstoffe sind hoch wirksam, gehen häufig mit einer vorübergehenden Impfreaktion einher. Sie resultiert aus der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff und tritt lokal auf oder systemisch als grippeähnliche Zeichen. Schwere Nebenwirkungen treten nur sehr selten auf.

mRNA-Impfstoffe bringen Boten-RNA (messenger-RNA) in Zellen (Muskelzellen, Immunzellen). Dort werden daraus vorübergehend Spike-Proteine des Virus gebildet. Diese dienen als „Sparringspartner" für die spezifische Immunabwehr (Antikörper, T-Zellen) und der Körper bildet ein Immungedächtnis (für einige Zeit). Kommt die Person mit dem Erreger in Kontakt, kann dieser sehr schnell abgewehrt werden.

DNA-Vektorimpfstoffe verwenden nicht mehr vermehrungsfähige und harmlose Adenoviren als Träger (Vektor) für Information des Virus ähnlich den mRNA-Impfstoffen. Die DNA wird erst in RNA umgeschrieben, dann ähnelt der Prozess dem oben beschriebenen. Auch diese Eiweiße werden nur vorübergehend produziert und werden dann abgebaut. Wie auch die mRNA, wird die DNA nach wenigen Tagen abgebaut.

Das Erbgut des Geimpften wird nicht geschädigt oder verändert. Der natürliche biologische Vorgang in allen Körperzellen ist: DNA zu mRNA zu Eiweiß (Protein).

Die Impfreihenfolge erfolgte nach einer Priorisierung in vier Stufen. Derzeit sollen alle ohne Einschränkung geimpft werden, die eine Empfehlung (grundsätzlich die STIKO) haben. Hintergrund für die Priorisierung war einerseits der Mangel an Impfstoff und andererseits der besondere Schutz von Menschen mit höherem Risiko für einen schweren Verlauf oder aufgrund von beruflichen oder privaten Kontakten zu Hochrisikogruppen oder Infizierten. Beim Aufklärungsgespräch vor der Impfung wird derzeit geprüft, ob jemand bereits eine schwere allergische Reaktion nach Impfung hatte, schon mal ohnmächtig wurde bei der Impfung, eine schwere Krankheit oder Infektion hat, eine Störung der Blutgerinnung oder bei Frauen, ob sie schwanger sind oder stillen. Bei schwerer Immunschwäche wird die Gabe ebenfalls individuell bewertet.

Die Datenlage zu allen Impfstoffen wächst ständig, daher können sich die Empfehlungen ändern. Die Impfstoffe scheinen sich bis auf wenige Ausnahmen (oder es fehlen noch die Erkenntnisse oder Daten zur Wirksamkeit in einer geimpften Bevölkerung) auch gegen die mutierten, besorgniserregenden Varianten zu bewähren. Außerdem zeigen zumindest einige Studien, dass manche der Impfstoffe auch Übertragungen des Virus vermindern. Alle Impfstoffe sind wirksam in Bezug auf die Verringerung der Anzahl COVID-19-Erkrankter. Die deutlichste und über Monate stabilste Wirkung aller Impfstoffe ist, dass sie die Schwere der Krankheit deutlich verringern und es bei Geimpften kaum noch Todesfälle gibt.

Persönliche Anmerkung: Allen Beteiligten der Impfstoffentwicklung gebührt aus meiner Sicht allerhöchster Dank: den Forschenden, den Firmen und allen die die Impfung organisieren und durchführen. Ganz besonderer Dank gilt den „Pionieren" der Impflinge: alle Studienteilnehmer/innen. Ich war gerührt, als ich meine Erstdosis erhielt – die Bedeutung dieser Kampagne kann individuell und für die Bevölkerung nicht hoch genug eingeschätzt werden. Leider wird es jedoch als zu selbstverständlich hingenommen.

Wie wird die Wirksamkeit eines Impfstoffs angegeben und wie misst man die Verringerung der Schwere des Verlaufs nach Impfung?

Die Endpunkte der Zulassungsstudien (man nennt diese auch Phase-III-Studien mit mehreren Tausend Teilnehmer/innen) waren unter anderem, wie viele Erkrankungen (positiver PCR-Test und Symptome von COVID-19, allerdings gleich ob mild oder schwer) in einer Scheinmedikamentgruppe (Placebo) und in der Impfstoffgruppe auftraten. Die Reduktion wird in Prozent angegeben (bei Biontech/Pfizers Comirnaty 95 % z. B.). Jedoch darf bei 60 % Wirksamkeit nicht geschlossen werden, dass der gesamte Schutz um ein Drittel geringer ist. Denn alle Impfstoffe zeigten, dass fast alle Erkrankten deutlich mildere Verläufe haben. Ein schwerer Verlauf war definiert, wenn Sauerstoffbedarf notwendig war, bzw. eine Behandlung auf Intensivstation oder Tod.

Man muss sich vorstellen, dass die wichtigste Wirkung darin besteht, dass sich Immunsystem und Erreger schon mal „kennen" – ein sogenanntes Immungedächtnis bildet sich aus. Wird man dann infiziert, ist die Immunantwort entscheidend schneller und 1.) wehrt die Infektion schon früh ab (dann ist man auch weniger infektiös) oder 2.) zumindest nicht zu spät (dann ist der Verlauf milder). Aktuelle Studien zeigen, dass alle Impfstoffe die erste Wirkung kontinuierlich verlieren. Die zweite Wirkung scheint aber nach wie vor meist in hohem Ausmaß gegeben (auch bei der Delta-Variante) und ist auch stabil über viele Monate.

Quelle: RKI (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/19/Art_03.html)

Impfwirksamkeit der COVID-19- Impfstoffe

Alle Impfstoffe reduzieren COVID-19-Erkrankungen (symptomatisch) und dabei insbesondere schwere Verläufe (Hospitalisierung = Krankenhausbehandlung und Tod). Auch asymptomatische Infektionen werden reduziert und dadurch ist man auch weniger ansteckend. Diese Wirkung ist bei der Delta-Variante reduziert und nimmt über die Zeit ab. Eine Wirkung auf die Schwere der noch stattfindenden Erkrankungen nach Impfungen wurde in den Zulassungsstudien nicht untersucht, da die Teilnehmer/innenzahl zu gering war, jedoch zeigen die Anwendungen

in großen Bevölkerungsgruppen bzw. gezielte Studien mittlerweile auch diese Wirkung. Der Schutz vor einem schweren Verlauf hält über viele Monate.

Was bedeuten 95 % Wirksamkeit einer Impfung?

Es bedeutet nicht, dass 19 von 20 Geimpften vor einer Infektion gefeit sind. Beim Biontech/Pfizer-Impfstoff gab es circa 200 COVID-19-Fälle bei den 20.000, die Placebo erhielten und circa 10 Fälle bei den 20.000, die den Impfstoff erhielten, also 95 % weniger. Bei dieser Angabe wird nicht auf die Schwere der Erkrankung geachtet (wobei man nun auch weiß, dass die Impfstoffe die Schwere von COVID-19 ebenfalls stark verringern).

Ein gutes Beispiel ist Folgendes. Kommen in einer Gemeinde mit 1.000 Einwohnern 20 neue COVID-19-Fälle vor, so hätten bei einer Impfung der Bewohner/innen 19 der 20 Erkrankungen verhindert werden können.

Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Comirnaty von Biontech/Pfizer heraus? (kurz)

Eine ausführliche Antwort erfolgt am Ende des Kapitels. Diese Studie gehört zu den größten Impfstoffstudien der Geschichte. Über 20.000 Menschen erhielten den Impfstoff, mehr als 20.000 ein Scheinmedikament (Placebo). Zwei Monate nach der letzten Dosis wurden in der Impfstoffgruppe 95 % weniger COVID-19-Erkrankungen verzeichnet. Die Impfreaktionen waren überwiegend milde oder moderat, traten meist im Zusammenhang mit der Impfstoffgabe auf und waren kurz (ein bis zwei Tage). Es gab sehr seltene Fälle von allergischen Reaktionen.

Der Impfstoff ist seit Dezember 2020 ab 16 Jahren und seit Mai 2021 ab zwölf Jahren zugelassen. Die STIKO empfiehlt seit August 21 die Anwendung ab zwölf Jahren und auch Schwangere und Stillende können geimpft werden. Er wird in zwei Dosen in den Muskel in einem Abstand von drei bis sechs Wochen verabreicht.

Was kam bei der Zulassungsstudie mit Comirnaty bei 12- bis 15-Jährigen heraus?

Biontech und Pfizer veröffentlichten im Mai 2021 eine Studie mit circa 2.000 Jugendlichen, denen verblindet entweder Comirnaty oder Placebo verabreicht wurde. Sie verglichen außerdem die Immunantworten mit 16- bis 25-Jährigen. Der Impfstoff wurde vergleichbar gut vertragen wie bei Erwachsenen. Die Immunantwort war in Bezug auf Antikörperspiegel sogar deutlich höher als bei den jungen Erwachsenen. Mehr als sieben Tage nach der Zweitdosis trat in der Wirkstoffgruppe kein COVID-Fall auf, in der Placebogruppe waren es 16. Die Wirksamkeit liegt damit bei 100 % (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107456, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124216). Die 100 % sind aufgrund der geringen Anzahl an Erkrankungen insgesamt vermutlich eine Überschätzung (**persönliche Einschätzung**).

Was sind die Ergebnisse der laufenden Comirnaty-Zulassungsstudie in einer weiteren Zwischenauswertung?

Alle Impfstoffe sind nur bedingt zugelassen, da die Phase-III-Studien noch nicht abgeschlossen sind. Die Wirkung von Comirnaty wurde im März 21 in der Studie, die zur Zulassung führte, weiter beurteilt. Die Wirkung war immer noch hoch, aber leicht vermindert: bis zwei Monate nach der Zweitdosis waren es noch 96 %, bis zum vierten Monat 90 %, nach dem vierten Monat 84 %. Der Hersteller untersucht bereits die Impfung mit einer dritten Dosis. Die Schutzwirkung vor einem schweren Verlauf liegt aber immer noch bei 97 %. Sehr positiv ist außerdem, dass keine Sicherheitsprobleme aufgetreten sind. Keine/r der Teilnehmer/innen hatte beispielsweise eine Herzmuskelentzündung. Die Wirkung der Impfung löste eine stärkere Immunantwort aus, wenn Teilnehmer/innen zuvor einen unbemerkten Infekt mit SARS-CoV-2 hatten. Gegen die Beta-Variante schien der Impfstoff gut wirksam (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126003).

Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Spikevax von Moderna heraus? (kurz)

Eine ausführliche Antwort erfolgt am Ende des Kapitels. Hier wurden circa 30.000 Menschen in Impfstoff- und Placebogruppe aufgeteilt. Auch dieser Impfstoff zeigte eine Wirksamkeit von über 90 %. Das Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil war ähnlich wie bei Comirnaty von Biontech/Pfizer. Impfreaktionen wie kurzzeitige Schmerzen an der Einstichstelle, Abgeschlagenheit, Temperaturerhöhung u. a. zeigen die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff. Bei dieser Studie gab es außerdem Hinweise, dass COVID-19-Erkrankungen nach einer Impfung nicht nur seltener sind, sondern auch milder verlaufen. Wie Comirnaty ist dieser Impfstoff auch für ältere Menschen geeignet.

Der Impfstoff ist seit Januar 2021 ab 18 Jahren zugelassen (seit Juli ab zwölf Jahren) und wird in zwei Dosen in den Muskel in einem Abstand von vier bis sechs Wochen verabreicht.

Was kam bei der Zulassungsstudie mit Spikevax bei 12- bis 17-Jährigen heraus?

In einer Phase II/III-Studie wurden mehr als 3.700 Jugendliche untersucht, davon waren 2.500 geimpft. Die Wirksamkeit lag bei 93 % und die Impfung wurde ähnlich gut wie bei Erwachsenen vertragen. Auch diese Studie läuft noch weiter (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124456).

Die EMA empfiehlt den Impfstoff für diese Altersgruppe seit Juli 21, die STIKO seit August 21. Die Impfung löste eine ähnlich starke Immunantwort wie bei 18- bis 25-Jährigen aus. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar. Die EMA sehen mehr Nutzen als Risiko.

Sehr seltene Nebenwirkungen konnten aufgrund der geringen Teilnehmer/innenzahl nicht ausgeschlossen werden.

Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Vaxzevria von Astrazeneca heraus? (kurz)

Eine ausführliche Antwort erfolgt am Ende des Kapitels. Dieser Impfstoff wird auch COVID-19 Vaccine Astrazeneca (später Vaxzevria) genannt. Dieser vektorbasierte Impfstoff wurde in Studien mit circa 24.000 Teilnehmer/innen getestet. Bei einer Zwischenauswertung wurden jeweils circa 5.000 Geimpfte mit 5.000 Personen, die ein Scheinmedikament (Placebo, teils eine Meningokokkenimpfung) erhielten, verglichen. Zwei Monate nach der zweiten Dosis traten in der Impfstoffgruppe circa 60 % (bei der von der STIKO empfohlenen zunächst empfohlenen Altersgruppe der 18- bis 64-Jährigen 71 %) weniger COVID-19-Erkrankungen auf. Ende März gab die STIKO bekannt, dass sie nur noch über 60-Jährigen die Impfung empfiehlt. Sie begründet es mit der später nachgewiesenen hohen Wirksamkeit auch im Alter und den sehr seltenen Fällen von Blutgerinnseln, die aber fast nur bei Jüngeren auftraten. Die Impfreaktionen waren überwiegend milde, vorübergehend und mit denen anderer Impfstoffen vergleichbar. Nebenwirkungen traten selten auf und nicht häufiger als in der Vergleichsgruppe.

Persönliche Einschätzung: Die STIKO-Empfehlung, unter 60-Jährige nicht mehr mit Vaxzevria zu impfen, hat vermutlich mehrere Begründungen. Erstens der Sicherheitsaspekt, wobei in anderen Ländern nicht immer auf „Nummer Sicher" gegangen wurde. Auch das kann begründet werden, da die Blutgerinnsel sehr selten auftraten. Deutschland hatte jedoch die Aussicht auf baldige hohe Impfstofflieferungen von Biontech/Pfizer. Da Astrazeneca bereits nach der ersten Dosis hohe Wirksamkeit hat und insbesondere schwere Verläufe verhindert, ist die Entscheidung nachvollziehbar.

Der STIKO-Vorsitzende Mertens sieht keinen Widerspruch darin, dass die europäische Arzneimittelagentur das Mittel für alle Altersklassen freigibt. Für Europa sei eine solche Empfehlung gerechtfertigt, da das Mittel bei Weitem mehr Nutzen als Schaden anrichtet. Allerdings habe Deutschland durch andere Impfstoffe die Möglichkeit auch extrem seltene Nebenwirkungen fast auszuschalten.

Der Impfstoff ist seit Januar 2021 ab 18 Jahren zugelassen. Seit April wird er allen ab 60 Jahren empfohlen und wird in zwei Dosen in den Muskel in einem Abstand von neun bis zwölf Wochen verabreicht. Die Wirksamkeit ist bei längerem Abstand erhöht, daher empfiehlt die STIKO die zweite Dosis nach zwölf Wochen. Jüngere können ihn ebenfalls nach individueller Risikoabwägung erhalten.

Was kam bei der Zulassungsstudie zum Impfstoff Janssen von Janssen-Cilag/Johnson & Johnson heraus?

Eine ausführliche Antwort erfolgt am Ende des Kapitels. Die STIKO empfiehlt die Gabe allen ab 60 Jahren. Ähnlich dem Impfstoff von Astrazeneca wird auch hier ein nicht mehr vermehrungsfähiges Adenovirus als Vektor verwendet. Besonders bei diesem Impfstoff ist, dass er bereits ausreichend immunisierend nach einer Dosis wirksam ist. In der Phase III-Zulassungsstudie mit mehr als 40.000 Teilnehmer/innen lag die Schutzwirkung bei 67 %, d. h.

es traten 67 % weniger symptomatische Infektionen auf. Auch bei älteren Personen über 60 Jahren war die Wirkung ähnlich gut. Die Wirkung war bei der Beta-Variante minimal vermindert (64 %, in den USA mit anderen Virus-Varianten 72 %). Auch gegen die Gamma-Variante ist dieser zu 68 % wirksam. Gegen die Alpha-Variante kann die Studie keine Aussage machen. 14 Tage nach der Impfung tritt die Schutzwirkung ein. Das Vakzin schützt auch vor schweren Verläufen: so waren diese nach 28 Tagen um 85 % verringert (nach 14 Tagen bereits um 77 %), nach sieben Wochen gab es keinen einzigen schweren Verlauf mehr. Kein/e einzige/r Studienteilnehmer/in, der/die den Impfstoff erhielt, verstarb. In der etwa gleich großen Plazebogruppe waren es sieben Todesfälle. Neun Prozent zeigten als Impfreaktion vorübergehendes Fieber (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034201, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120680, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121943).

Das Vakzin ist ähnlich dem von Astrazeneca oder Sputnik V. Es wird sogar der gleiche Adenovirusstamm verwendet wie bei der Erstdosis von Sputnik V. Auch der Astrazeneca-Impfstoff war ursprünglich mit dem Ziel entwickelt worden, dass eine Einmaldosis ausreicht. Jedoch zeigten erste Studien eine gesteigerte Wirksamkeit bei zwei Gaben. Janssen-Cilag/Johnson & Johnson setzte zunächst auf eine Einmaldosis und daher gibt es für diese Variante robuste Daten, die zur Zulassung führten. Der Hersteller prüfte jedoch auch, ob eine zweite Dosis sinnvoll ist, was später bestätigt werden konnte. Daher empfiehlt die STIKO mittlerweile eine Auffrischungsimpfung mit einem mRNA-Impfstoff. Da das Vakzin auch in Brasilien und Südafrika ähnlich wirksam war, wird davon ausgegangen, dass der Impfstoff gegen die dort vorherrschenden Varianten wirksam ist. Ein weiterer Vorteil des Impfstoffs neben der Einmalgabe ist die einfache Lagerung – so kann der Impfstoff für Monate bei Kühlschranktemperaturen gelagert werden. Neben typischen Impfreaktionen sind schwere Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen sehr selten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121576).

Der Impfstoff ist seit März 2021 ab 18 Jahren zugelassen. Er wird allen ab 60 Jahren empfohlen und als Einmaldosis in die Muskulatur verabreicht. Jüngere können ihn ebenfalls nach individueller Risikoabwägung erhalten. Mittlerweile empfiehlt die STIKO eine Zweitdosis mit einem mRNA-Impfstoff, da es vermehrt Durchbruchsinfektionen gab, Vier Wochen nach der Impfung darf man diese erhalten.

Warum ist es wichtig, sich impfen zu lassen?

Die Impfung bietet einen hohen individuellen Schutz (Individualschutz) und schützt die Gesellschaft (Gemeinschaftsschutz), damit die Gesundheitsversorgung insgesamt stabilisiert wird und sich das öffentliche Leben wieder normalisieren kann. Eine sehr wirksame Eindämmung der Pandemie wird aber erst bei einer Impfquote von vermutlich mindestens 85 % der Bevölkerung erwartet. Herdenimmunität ist vermutlich nicht möglich, da auch Geimpfte das Virus weitergeben können, auch wenn sie nur selten und dann meist milde erkranken.

COVID-19-Erkrankungen verlaufen sehr variabel, von symptomlos oder milde bis zu schweren Verläufen mit Lungenentzündung/-versagen und einer Reihe von Organbeteiligungen (Herz, Niere, Gehirn), die zum Tod führen können. Schwere Verläufe und Todesfälle sind deutlich

häufiger als bei der Grippe. Außerdem können die Organschäden und die lebensnotwendige Intensivbehandlung teils zu Langzeitschäden führen. Ein Teil der Erkrankten erholt sich auch nach Wochen oder Monaten nicht von der Infektion. Sie leiden an unterschiedlichen Allgemeinbeschwerden wie starke Abgeschlagenheit, Luftnot, Konzentrationsstörungen, Depressionen u. a. In einer britischen Studie wiesen 40 % der im Krankenhaus behandelten Menschen und 10 % der nicht hospitalisierten Menschen auch länger als einen Monat Beschwerden auf. Das Beschwerdebild wird als long COVID bezeichnet. SARS-CoV-2 ist außerdem deutlich ansteckender als die Grippe und es besteht vor einer Infektion meist keine Teilimmunität. Weltweit sind bereits mehr als 4,8 Millionen Menschen bestätigt an oder mit COVID-19 verstorben, in Deutschland mehr als 94.000 Menschen (Oktober 2021).

Die beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe zeigten in großen Zulassungsstudien an mehreren Zehntausend Menschen, dass eine Impfung zu einer 95-prozentigen Reduktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit führt im Vergleich zu ebenso großen Gruppen, denen ein Scheinmedikament gegeben wurde. Proband/in und Behandelnde/r wussten nicht, was gespritzt wurde. Auch der Vektorimpfstoff von Astrazeneca reduzierte die Anzahl von COVID-19-Erkrankungen deutlich (60 %). Alle Impfstoffe vermindern deutlich die Schwere der Erkrankung. Unklar ist, wie lange die Impfwirkung hält und wie sehr Geimpfte das Virus auch seltener übertragen. Man hofft und es zeigt sich bereits, dass die Impfung das entscheidende Mittel ist, um das individuelle und öffentliche Leben wieder zu normalisieren.

Wie funktionieren Impfungen und mit welchen weiteren Impfstoffzulassungen ist zu rechnen?

Kurzantwort: Grundsätzlich gibt es zwei mögliche Strategien: 1) Die Information für Virus-Eiweiße wird als RNA (mRNA-Impfstoffe) oder DNA (DNA-Impfstoffe) in den Körper gebracht oder 2) Teile des Virus (Peptid-Impfstoffe) oder inaktivierte Viren (Totimpfstoffe) werden verabreicht. Alle derzeit zugelassenen Impfstoffe gehören der ersten Kategorie an. Die aussichtsreichsten Kandidaten für die nähere Zukunft sind die Vakzine von Curevac (mRNA-Impfstoff), Novavax (Peptid-Impfstoff).

Impfstoffansätze gegen SARS-CoV-2

Allen Impfstrategien ist gemein, dass sie zum Ziel haben, die spezifische Immunabwehr zu „trainieren". Ein neuartiger Ansatz wird bei **Impfmethode 1** verfolgt. DNA oder mRNA (mRNA ist die Übersetzung von DNA) eines Erbgutabschnitts von SARS-CoV-2 wird ins Gewebe gespritzt. Zellen (nur am Ort der Injektion und den örtlichen Lymphknoten) nehmen diese Bauanleitungen auf und bilden damit Eiweiße. Man verwendet hier die Bauanleitung für das Spike-Protein, da es für die Immunität bedeutsam ist. Antikörper, die gegen das Spike-Protein gerichtet sind, „neutralisieren" das Virus. Die produzierende Zelle präsentiert das Eiweiß an die Immunzellen, woraufhin spezifische T-Zellen aktiviert werden. Gleiches gilt für B-Zellen, die Antikörper produzieren. mRNA wird nicht in das eigene Erbgut eingebaut oder kann es verändern. Die mRNA wird nach kurzer Zeit abgebaut. Bei **Impfmethode 2** wird ein harmloses Virus, z. B. ein Adenovirus als Vehikel verwendet, das Teile des SARS-CoV-2-Erbgutes effizient in Körperzellen bringt. Die Information für den Bau eines vollständigen Virus, wie auch bei **Impfmethode 1**, fehlt. Auch die DNA wird nur lokal aufgenommen und danach wieder abgebaut. **Impfmethode 3** umgeht alle diese Schritte und es wird das Spike-Eiweiß, das zuvor im Labor hergestellte wurde, direkt injiziert. Die Immunantwort ist in der Regel nicht so stark wie bei anderen Ansätzen, setzt jedoch früher ein. **Impfmethode 4** ist die „klassische Variante", bei der ein abgeschwächtes oder inaktiviertes Virus (Totimpfstoff) verabreicht wird. Dabei wird das Virus chemisch derart zerstört, dass es vom Immunsystem noch erkannt wird, jedoch nicht mehr vermehrungsfähig ist. Bei einer Impfung kommt es immer zu einer Aktivierung des Immunsystems, die sich in vorübergehenden infektähnlichen Nebenwirkungen äußern können, wie Abgeschlagenheit, Fieber, Schmerzen an der Einstichstelle. Die durch die Impfung bedingte Immunantwort muss manchmal mehrfach hintereinander aktiviert werden (mehrere Impfdosen) und hält idealerweise Monate bis Jahre. Eine Alternative zu dieser aktiven Immunisierung ist die passive Impfung. Dabei wird das Serum von Genesenen oder zuvor produzierte neutralisierende Antikörper (monoklonale Antikörper) verabreicht. Die Immunität hält dann aber kürzer, da kein Immungedächtnis gebildet wird. Die Antikörper werden prophylaktisch nach einem möglichen Infekt angewendet oder im Verlauf einer schweren Erkrankung verabreicht.

Nach den beiden bedingten Marktzulassungen für mRNA-Impfstoffe und für die beiden Vektorimpfstoffe wird es 2021 weitere Impfstoffzulassungen geben. Insgesamt sind laut WHO (Stand 27. Mai 2021) 285 Impfstoff-Kandidaten in der Entwicklung, davon 101 Impfstoffkandidaten in klinischen Prüfungen (https://www.who.int/publications/m/item/draft-

landscape-of-covid-19-candidate-vaccines). Davon wurden in der EU bisher vier Impfstoffe zugelassen. Sie hat mit weiteren Pharma-Unternehmen Verträge abgeschlossen: Biontech/Pfizer, Johnson & Johnson und Astrazeneca, Moderna, Curevac und Sanofi – insgesamt mehrere Milliarden Impfdosen. Die EU verhandelt außerdem mit einem weiteren amerikanischen Hersteller (Novavax) und einem französischen Impfstoffproduzenten (Velneva, der einzige Totimpfstoff, der derzeit in Europa entwickelt wird). Zu den beiden Vertragspartnern der EU ohne Zulassung: Curevac (mRNA, frühestens zweites Quartal; kooperiert mit Novartis, Bayer, Tesla), Sanofi (proteinbasierter (mit GlaxoSmithKline) und mRNA-Impfstoff (mit Translate Bio) – diese Entwicklung wurde eingestellt, gab der Hersteller im Herbst 21 bekannt; neueren Meldungen zufolge plant Sanofi wegen des zögerlichen Fortschritts neben den eigenen Impfstoffen, Biontech/Pfizer mit Produktionskapazitäten zu unterstützen, wie auch der Schweizer Pharmakonzern Novartis). Sanofi reichte einen Antrag auf Zulassung bei der EMA im Sommer 21 ein. Der Peptid-Impfstoff Vidprevtyn zeige laut Hersteller eine gute Wirkung.

Es bestand lange die Hoffnung, dass auch der zweite deutsche mRNA-Impfstoff-Entwickler Curevac nach der abgeschlossenen Phase III-Studie ein wichtiger Impfstofflieferant wird. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie mit „nur" knapp 50-prozentiger Verminderung von Erkrankungen wurden im Vergleich zu den anderen Herstellern als enttäuschend interpretiert. Der Hersteller argumentiert, dass schwere Verläufe sehr effektiv verhindert werden und die Studie, anders als bei den zugelassenen Impfstoffen, bei Infektionen mit Varianten stattfand, die bei den anderen Impfstoffen auch zu mehr Infektionen führten. Der große Vorteil beim Curevac-Impfstoff wäre, dass er auch bei Kühlschrank-Temperaturen über Monate stabil ist. Damit ist er auch für Arztpraxen und weniger entwickelte Länder geeignet. Curevac veröffentlichte im November die Ergebnisse einer Phase-I-Studie mit dem mRNA-Vakzin CVnCoV. Die Impfreaktionen waren überwiegend milde oder mäßig und vorübergehend. Es gab keine Komplikationen. Die Antikörperreaktion war nach zwei Dosen ähnlich der nach einer natürlichen Infektion. Dabei wurde auch untersucht, ob der Impfstoff auch bei Menschen, die nach einer Infektion bereits Antikörper aufweisen, wirkt. Auch dann wurde der Impfstoff gut vertragen und nach der ersten Dosis kam es sogar zu einem starken Antikörperanstieg, was als Boosterwirkung interpretiert wurde bei bereits vorhandenem Immungedächtnis – die eigentliche Infektion schien dabei ähnlich wie die erste Impfdosis zu wirken (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.20228551v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118229). Curevac kündigte außerdem an, mit Bayer und dem britischen Pharmakonzern Glaxosmithkline (GSK) zusammenarbeiten zu wollen, um mRNA-Impfstoffe gegen mutierte Varianten des Virus zu entwickeln. Außerdem kündigten sie an, eng mit der britischen Regierung arbeiten zu wollen. Die britische „Vaccines Taskforce" habe durch die vermutlich umfangreichste Erfassung von Virusvarianten eine wichtige Wissensbasis für die gemeinsame Entwicklung von Impfstoffen der zweiten Generation. Curevac hat außerdem einen Vertrag mit einer Tochterfirma von Tesla abgeschlossen. Das Unternehmen arbeitet an einer autarken Minifabrik, die theoretisch an jedem Ort der Welt vollautomatisiert und individuell angepasste RNA-Moleküle drucken kann.

Der US-Hersteller Novavax arbeitet an einem proteinbasierten Impfstoff. Dieser zeigte in einer Phase-III-Studie, die zur Zulassung führen kann, eine Wirksamkeit von 90 %, jedoch war sie

etwas geringer bei der Alpha- (86 %) und deutlich bei der Gamma-Variante (50 %) vermindert. Auch gegen die Beta-Variante bestand eine nur 55 %-ige Wirksamkeit. Die etwas geringere Wirksamkeit könnte auch daher rühren, dass sich zum Zeitpunkt der Studie gerade die Alpha-Variante ausbreitete: gegen den Ursprungsstamm war der Impfstoff zu 96,4 % wirksam. Bereits 14 Tage nach der ersten Dosis war die Schutzwirkung bei 83,4 %. Schwere oder tödliche Verläufe wurden komplett verhindert. Anders als mRNA- oder Vektorimpfstoffe verwendet Novavax für das Vakzin NVX-CoV2373 nicht den Bauplan (mRNA oder DNA), sondern das Spike-Protein selbst für die Immunisierung. Vorteilhaft ist die Lagerung bei Kühlschranktemperaturen. Die EU steht in Verhandlungen mit dem Hersteller und die Europäische Arzneimittelagentur EMA prüft den Impfstoff bereits.

Entwicklungen weiterer Vektor-Impfstoffe: Das russische Vektor-Vakzin Sputnik V (auch Gam-COVID-Vac genannt) rückte früh in den Blickpunkt. 2021 wurde eine Phase-III-Studie mit dem russischen Impfstoff an mehr als 20.000 Teilenehmer/innen in der Fachzeitschrift The Lancet veröffentlicht (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext). Dabei erhielten circa 75 % den Impfstoff, 25 % ein Scheinmedikament (Placebo). Die Schutzwirkung wird mit über 90 % verhinderten COVID-19-Erkrankungen angegeben und ähnelt somit den mRNA-Impfstoffen. Auch im höheren Alter zeigte sich der Impfstoff als hochwirksam. Angeblich sollen schwere Verläufe gar nicht mehr auftreten. Eventuell ist eine einmalige Dosis bereits ausreichend. Das Vakzin ähnelt dem Impfstoff von Astrazeneca, verwendet jedoch zwei unterschiedliche Adenoviren als „Fähren" für den Impfstoff. Der STIKO-Chef Mertens meinte, „Sputnik V ist clever gebaut". In der Theorie ist das die bessere Strategie, da dann Antikörper nach der ersten Dosis, die gegen das Vektorvirus selbst gerichtet sind, nicht die Wirkung durch die Zweitdosis verringern. Sputnik V wird laut Studie gut vertragen. Typische Impfreaktionen traten häufig auf. Russland strebt eine Zulassung auch in der EU an. Aktuell gilt die Wirkung durch Studien jedoch als zu unzureichend belegt und auch im Ausland mit Sputnik Geimpfte werden nicht anerkannt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120782). Eine Studie aus Argentinien zeigte bei Geimpften bereits nach der ersten Dosis eine robuste Immunantwort (https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(21)00208-1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125555). Die Veröffentlichung einer Phase-III-Studie (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext), die für eine Zulassung benötigt wird, wird jedoch von der Fachwelt kritisch beurteilt. So seien manche Ergebnisse auffällig und könnten manipuliert worden sein. Außerdem waren die Rohdaten nicht veröffentlicht, so dass die Auswertung nicht von anderen Expert/innen überprüft werden können (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124172). Der Hersteller hat bereits ein an die Delta-Variante angepasstes Vakzin erzeugt, was meines Wissens nach noch nicht am Menschen getestet wird. Russland kündigte im Januar die Massenproduktion eines weiteren Impfstoffs (EpiVacCorona) an. Sputnik V und der chinesische Impfstoff Ad5-nCoV von CanSino Biologicals (CanSinoBIO) sind wie Vaxzevria vektorbasierte Adenovirus-Vakzine. CanSinoBIO veröffentlichte eine Studie, in der gezeigt wurde, dass die Impfung eine robuste Immunantwort erzeugt (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext).

Entwicklungen von Totimpfstoffen und Sonstige: Sinopharm setzt mit BBiBP-CorV und Vero auf klassische inaktivierte SARS-CoV-2-Viren (wie bei Diphtherie, Hepatitis B, Polio, Keuchhusten oder Tetanus). Der chinesische Hersteller gab eine Wirksamkeit von 86 % nach Impfung mit Vero bekannt – eine wissenschaftliche Publikation dazu gibt zu dem Zeitpunkt nicht. Die WHO erteilte dem Vakzin bereits eine Notfallzulassung. Der chinesische Hersteller Sinovac entwickelte ebenfalls einen Totimpfstoff mit Namen CoronaVac. Die Immunreaktion fiel eher gering aus (https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30843-4/fulltext), außerdem teilte der Hersteller mit (eine wissenschaftliche Publikation steht aus), dass die Wirksamkeit nur bei 50 % verhinderten COVID-19-Erkrankungen liegt. Jedoch würden Fälle, die einer Behandlung bedürfen, um 84 % vermindert werden, schwere Fälle um 100 %. Der Impfstoff scheint auch gegen die Gamma-Variante wirksam zu sein. In Manaus kam es trotz einer hohen Durchseuchung (circa drei Viertel hatten Antikörper) zu einer schweren Welle mit dieser Variante. In einer Fall-Kontroll-Studie zeigte sich die Impfung bereits 14 Tage nach der Erstdosis wirksam. Daten nach der zweiten Dosis und eine große kontrollierte Studie mit einer Placebogruppe (ein Teil der Teilnehmer/innen erhält dann ein Scheinmedikament) fehlen jedoch (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.07.21255081v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122884). Auch in der Türkei wurden Daten einer Phase-III-Studie ausgewertet, allerdings mit geringer Aussagekraft, da aufgrund einer Notfallzulassung die Studie abgebrochen werden musste. Die Schutzwirkung lag bei knapp 90 %. Es traten keine schweren Verläufe oder Todesfälle in der Impfstoffgruppe auf, aber die Anzahl war in der Placebogruppe zu gering, um einen deutlichen Beleg zu haben. Die Verträglichkeit war gut. In Chile wurde ebenfalls nach mehreren Millionen Impfungen ausgewertet. So wurden Erkrankungen um circa 65 % verhindert. Schwere Verläufe und Todesfälle zwischen 85 und 90 % (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125463). Im Sommer 2021 erteilte die WHO diesem Impfstoff eine Notfallzulassung. Auch Kuba hat zwei Impfstoffe entwickelt und wendet sie teils schon vor Beendigung der Studien an (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124912, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125445). Merck und das französische Pasteur-Institut mussten eine Impfstoffentwicklung einstellen, da die Wirkung unter der einer Immunitätsentwicklung nach Infektion lag. Beide verfolgen nach eigenen Angaben jedoch weitere Impfstoffentwicklungen.

Totimpfstoffe und Vektorimpfstoffe scheinen bisher etwas weniger wirksam als mRNA-Impfstoffe zu sein, um COVID-19-Erkrankungen zu verhindern. Jedoch kann daraus nicht abgeleitet werden, dass sie generell weniger gut sind. Denn alle Impfstoffe reduzieren neben der Anzahl an COVID-19-Erkrankungen auch die Zahl der Menschen, die einen schweren oder tödlichen Verlauf haben, deutlich. Die Herstellung von Totimpfstoffen ist aufwendiger (nach der Züchtung müssen die Viren inaktiviert und gereinigt werden). In der Theorie ist der Wirkeintritt schneller, da die Viruseiweiße nicht erst gebildet werden müssen und es kann eine breite Immunantwort entstehen, da das ganze Virus verabreicht wird und nicht nur das Spike-Protein als immunauslösendes Agens verwendet wird. So können Totimpfstoffe in der Theorie auch bei Varianten eines Virus oder ähnlichen Viren (wie anderen Coronaviren) wirksam sein (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120982). Ein weiterer europäischer Hersteller, der französisch-österreichische Pharmakonzern Valneva,

verhandelt mit der EU und plant eine Zulassung für die zweite Jahreshälfte. Das Vakzin ist ein Totimpfstoff, ähnlich denen einiger chinesischer Hersteller.

Je nach Wirkungsprofil kann es sein, dass die EMA, das PEI und die STIKO für weitere Impfstoffe Zulassungen oder Empfehlungen für einzelne Bevölkerungsgruppen aussprechen, wenn ein Impfstoff in einer Altersgruppe deutlich wirksamer ist (wie es beim Astrazeneca-Impfstoff der Fall war). Manche Impfstoffe lösen im höheren Alter eine unzureichende Immunantwort aus. Es kann dann sein, dass keine ausreichende Immunität entwickelt wird. Das liegt daran, dass auch das Immunsystem altert (Immunseneszenz). Daher zeigen ältere Menschen weniger Impfreaktionen. Das sind lokale oder systemische Reaktionen nach der Impfung, wie vorübergehende grippeähnliche Symptome, die die Auseinandersetzung des Immunsystems mit der Impfung zeigen.

Kann man „sehen", was die Impfstoffe in einer Zelle machen?

In einer faszinierenden kryoelektronenmikroskopischen Studie werden Zellen gezeigt, die das Spike-Protein auf der Oberfläche nach Kontakt mit dem Astrazeneca-Vakzin produzieren – sehr sehenswert. Bitte achtet auf die keulenförmige Strukturen (Spikes) entlang einer gebogenen Linie (Zellmembran): https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acscentsci.1c00080/suppl_file/oc1c00080_si_002.mp4 aus https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.1c00080.

Welche Gründe haben Menschen, sich nicht impfen zu lassen?

Die Gründe sind sicherlich vielfältig. Hier soll eine Zusammenfassung von Ergebnissen erfolgen, die in einer Umfrage (COSMO-Projekt) im Sommer 21 erhoben wurden. Impfskeptische Personen fühlen sich mehr und mehr unter Druck gesetzt, gerade weil so viele sich impfen lassen. Es entstand zunehmend der Eindruck, dass eine Impfung nicht mehr nötig ist, da die Infektionszahlen Ende Frühling sanken. Wer den Eindruck hatte, dass die eigene Impfung auch andere schützt, war deutlich impfbereiter. Zwar nehmen Menschen, die die Impfung eher ablehnen, wahr, dass es deutlich mehr Informationen zu positiven Wirkungen der Impfung gibt, aber sie finden diese deutlich weniger überzeugend.

Wichtig ist es auch, dass die Möglichkeit, sich impfen zu lassen, einfach zugänglich ist, z. B. durch Impfangebote am Arbeitsplatz. Wichtig sei auch, dass insbesondere Ärztinnen und Ärzte gut informiert sind und es gute, laienverständliche Informationen gibt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=220008).

Besonders schwierig bei der aktuellen Impfkampagne sind die mit der Pandemie einhergehenden Grundrechtseinschränkungen. So wird von impfskeptischen Personen angeführt, dass es eine „Impfpflicht durch die Hintertür" gebe (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125311).

Impfskepsis gab es schon vor der Pandemie und gilt als eine Bedrohung der globalen Gesundheit. Besonders werden drei Gründe gesehen: 1.) mangelndes Vertrauen in den Impfstoff, 2.) Glaube, dass man Risiken selber besser einschätzen kann (z. B. Gleichsetzung von

COVID-19 mit der Grippe), 3.) Bequemlichkeit, also je schwieriger der Zugang, desto geringer ist die Motivation. Nur 5 % aller Menschen sind kategorische Impfverweigerer, die sich dann meist auch keiner Diskussion stellen. Ein Minimalkonsens der meisten Menschen ist die Minimierung von Leid und Todesfällen. Auf der Basis kann zwischen dem Eigennutzen und Gemeinwohl der Impfung diskutiert und vermittelt werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=220619).

Deutsche und australische Forscher/innen fanden heraus, dass impfskeptische Menschen sich deutlich besser vom eigenen sozialen Umfeld beeinflussen lassen als von anderen Menschen (https://bpspsychub.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjhp.12550, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125990).

Wie gut wirken die Impfungen?

Viele Studien und Erfahrungen in Ländern mit hohen Impfquoten beweisen, dass die Impfung COVID-19-Ekrankungsfälle deutlich reduziert und auch die Zahl der Infizierten sinkt stark. In England wurde bereits nach vier Wochen Impfungen mit Astrazeneca und Biontech/Pfizer beobachtet, dass die Fallzahlen bei regelmäßigen Abstrichen von Geimpften vier Wochen nach der Erstdosis sanken. Nach dieser Zeitspanne waren es bereits über 50 % weniger Infektionen. Beide Impfstoffe waren gleich effektiv. Bei den Infizierten war die nachgewiesene Virusmenge außerdem im Schnitt deutlich reduziert, was ebenfalls ein gutes Zeichen ist – damit kann sich das Virus weniger im Körper verbreiten und weniger Menschen werden infiziert (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.26.21254391v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122537). Bis Oktober gibt es Dutzende weitere Studien, die die hohe Wirksamkeit der Impfkampagne belegen. Millionen Menschenleben wurden schon gerettet. Die Hauptwirkung, die auch Monate stabil bleibt, auch bei den verschiedenen Varianten, ist der Schutz vor einem schweren Verlauf oder Tod durch COVID-19.

Das RKI berechnete nach gut sechs Monaten der Impfkampagne, dass dadurch mehr als 700.000 gemeldete Infektionen, 76.000 Krankenhausaufenthalte (davon 20.000 Intensivfälle) und 38.000 Tote verhindert wurden.

Wirkt die Impfung in Deutschland?

Das RKI berichtete im Ende April, dass die Meldedaten seit Ende Februar Anzeichen für einen deutlichen Impfeffekt sprechen. Der Anteil der ins Krankenhaus eingewiesenen COVID-19-Fälle stagnierte zunächst und sank danach. Die Inzidenz bei den über 80-Jährigen ist die niedrigste aller Altersgruppen. Die Patienten auf den Intensivstationen sind nun immer jünger. All das seien Zeichen einer Wirkung der Impfkampagne (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123451). Bis Herbst 21 bestätigte sich auch in Deutschland auf Basis vieler Studien die hohe Wirksamkeit der Impfkampagne in Deutschland.

Warum sollen vollständig Geimpfte sich weiterhin an die Infektionsschutzmaßnahmen halten?

Auch wenn allen ein Impfangebot gemacht wurde, darf man Folgendes nicht vergessen: Auch Geimpfte können das Virus verbreiten und Impfdurchbrüche werden häufiger. Nicht alle können geimpft werden (u. a. Kinder unter zwölf Jahren). Da nicht alle Erwachsenen eine Impfung wollen, sind diese Gruppen weniger geschützt. Außerdem steht das Winterhalbjahr an und Expert/innen befürchten, dass auch die Grippesaison schwerer ausfallen wird, wenn wir sorgloser mit Infektionsschutzmaßnahmen sind. Einige Expert/innen denken, dass wir v. a. dieses Winterhalbjahr noch sehr vorsichtig sein sollten-

Die folgenden Absätze wurden im Frühjahr geschrieben in Bezug auf die damalige Situation: Wir befanden uns, im Mai 2021, an einem neuralgischen Punkt der Pandemie. Während in einem kaum zu überschätzenden Tempo hoch wirksame Impfstoffe entwickelt und hundertmillionenfach weltweit bereits eingesetzt werden und auch auf Bevölkerungsebene eine hohe Wirksamkeit zeigen, breiten sich zugleich deutlich ansteckendere Varianten des Virus aus. Noch hält die Wirksamkeit der Impfstoffe gegen diese mutierten Viren, jedoch ist es immens wichtig, dass ein Großteil der Bevölkerung durch Impfung immunisiert ist. Dann ist die Chance hoch, dass wir „schneller" als das Virus sind und ggf. bei weiteren Mutationen, die der Immunantwort entkommen (englisch: immune escape), eine weitere Dosis erhalten, bzw. einen Impfstoff der zweiten Generation.

Natürlich sind die individuellen Einschränkungen durch die Pandemie starke Eingriffe in die Freiheit des Menschen, jedoch geht es darum eine Krankheit einzudämmen, die für bis zu ein bis zwei Prozent der Bevölkerung tödlich verlaufen würde. Bei einer Durchseuchung würde außerdem ein Vielfaches an Menschen an Langzeitschäden oder -beschwerden leiden, auch Menschen der Nicht-Risikogruppen.

Persönliche Einschätzung: Wenn nun sehr schnell Geimpfte keinerlei Beschränkungen mehr haben, würden die Nicht-Geimpften vermutlich automatisch zwangsläufig auch mehr Kontakte haben. Ebenso merke ich eine Tendenz, dass sich Menschen nach der ersten Dosis bereits anders verhalten, obwohl die Impfwirkung erst ein bis zwei Wochen nach der Zweitdosis vollständig ist. Aus eigener Erfahrung bei einer Infektionsstudie mit Studierenden im Wintersemester 20/21 konnte man sehen, dass etwa eine Woche nach der Zweitdosis die Antikörpermengen teils über 40-fach anstiegen. Ich finde, es ist auch ein Akt der Solidarität, dass sich die bisher nicht geimpfte Bevölkerung an die Priorisierung hält und wartet. Daher finde ich ein zu forsches Drängen auf eine selektive Zurücknahme der Schutzmaßnahmen gerade in dieser kritischen Phase und mit der Aussicht, dass in etwa zwei Monaten ein Großteil der Bevölkerung geimpft sein kann, problematisch.

Wie viele Menschen müssen geimpft sein, dass Herdenimmunität entsteht?

Ein genauer Wert ist nicht möglich, jedoch schätzt das RKI, dass unter den 12- bis 59-Jährigen mindestens 85 % und bei den Älteren mindestens 90 % geimpft sein müssten. Die hohen Werte ergeben sich aus der hohen Infektiosität des neuen Coronavirus (und besonders der Delta-Variante) und da unter 12-Jährige noch nicht geimpft werden können. Durch die Delta-

Variante, so sehen es viele Expert/innen, ist es vermutlich nicht möglich, Kinder und Jugendliche ohne Impfung vor der Infektion zu schützen. Sie würden sich dann nur immunisieren können, indem sie die Infektion durchmachen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125343). Es wird auch bereits diskutiert, dass möglicherweise Herdenimmunität nicht mehr erreicht werden kann, da auch Geimpfte das Virus weitergeben können. Das spricht aber keineswegs gegen die Impfung, denn 1.) sind die nicht Geimpften dadurch ungeschützter, 2.) es gibt weniger Infektionen und diese laufen milder ab, 3.) COVID-19 wird dadurch für die Geimpften deutlich ungefährlicher, mit der Hoffnung, dass wir es mit einer der Grippe oder vielleicht sogar harmloseren Erkältungskrankheit vergleichbaren Situation in naher Zukunft zu tun haben.

Wie groß ist die Gefahr, dass die Impfstoffe bei den mutierten Virusstämmen nicht mehr wirken?

Weitere Studienergebnisse zu den jeweiligen Impfstoffen finden sich am Ende des Fragenblocks „Aktuelle Fragen zur Impfung".

Kurzantwort: Von den besorgniserregenden Varianten dominiert in Deutschland und vielen Teilen der Welt die Delta-Variante, die deutlich infektiöser als alle vorherigen Varianten ist. Die Wirksamkeit aller Impfstoffe ist gegen diese Variante reduziert, aber immer noch gut: die Immunantwort fällt schwächer aus und es kommt häufiger zu Infektionen. Jedoch verlaufen Durchbruchsinfektionen in den meisten Fällen milde und schwere und tödliche Verläufe werden sehr effektiv verhindert.

Die Delta-Variante (zuvor B.1.617.2 oder „indische" Variante) verdrängt seit dem Frühjahr 2021 zunehmend die Alpha-Variante (zuvor britische Variante) und ist seit dem Spätsommer die weltweit dominierende Virusvariante. Dieser Stamm konnte sich insbesondere aufgrund der höheren Infektiosität gegen die anderen Varianten durchsetzen. Es gibt noch drei anderen von der WHO als besorgniserregende Varianten (variants of concern, VOC) klassifizierte Stämme: Alpha („englische" Variante), Beta („südafrikanische" Variante), Gamma („brasilianische" Variante).

Besonders die neuen Virusstämme, die sich in Südafrika, Brasilien und zuletzt Indien verbreitet haben, könnten bei Genesenen zu einer erneuten Infektion führen oder einen Teil der Impfwirkung der Impfstoffe reduzieren. Einige Mutationen befinden sich im Spike-Eiweiß, welches auch bei den Impfstoffen als Antigen verwendet wird. Aber auch wenn Antikörper nicht mehr so wirksam sein könnten, sind spezifische T-Zellen, die sowohl bei einer Infektion als auch nach Impfung gebildet werden, wesentlich breiter wirksam. Sie sind es auch, die wichtig sind, schwere Verläufe zu verhindern. Daher denkt der Virologe Drosten nicht, dass diese neuen Mutationen zu einem kompletten Versagen der neuen Impfstoffe führen. Trotzdem müsse alles getan werden, die Ausbreitung der neuen Virusstämme zu verhindern. Ein weiterer Grund zur Sorge ist die höhere Ansteckungsfähigkeit dieser Viren. Die Impfstoffhersteller untersuchen die Wirkung der Impfstoffe auf die neuen Stämme genau und arbeiten bereits an Folgeimpfstoffen, die auch gegen diese wirksam sind. Es ist außerdem wichtig zu verstehen, dass die in Laboren gemessene Reduktion der Wirksamkeit von

Antikörpern gegen Varianten um mehrere Faktoren (z. B. drei Mal schwächer) nicht unbedingt bedeutet, dass die Impfung kaum noch wirksam ist. Meist bildet der Körper einen um viele Faktoren höheren Immunschutz (wenn man es auf die Mengen und Reaktivität der Antikörper und T-Zellen bezieht) nach Impfung als nötig ist. Jedoch kann es bedeuten, dass dann eine Auffrischimpfung bei verringerter Wirksamkeit gegen eine vorherrschende Virusvariante nötig wird.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Impfstoffe gegen die Varianten werden überwiegend Real-Welt-Studien (siehe nächster Absatz) oder Laborstudien zur Immunantwort (siehe übernächster Absatz) herangezogen.

Infektions- und Realwelt-Studien: Es gab bereits früh Befürchtungen, dass die Impfstoffe auch weniger wirksam sind. Eine bereits im Mai 2021 veröffentlichte britische Studie zeigte eine reduzierte Wirksamkeit insbesondere nach der ersten Dosis von Comirnaty oder Vaxzevria. Die Wirksamkeit war zwei Wochen nach der zweiten Dosis nur noch 20 % im Gegensatz zur Alpha-Variante reduziert (88 % versus 93 % bei Comirnaty, 60 vs. 66 % bei Vaxzevria) (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124090). Die englische Gesundheitsbehörde Public Health veröffentlichte sehr hoffnungsvolle Ergebnisse zur Wirksamkeit von Comirnaty und Vaxzevria gegen die Delta-Variante. Die Wirkung sei nach der ersten Dosis reduziert, aber nach der Zweitdosis ähnlich wie bei Alpha. Comirnaty verhinderte zu 96 % Erkrankungen, Vaxzevria zu 92 %. Da die Delta-Variante infektiöser ist als Alpha und das ursprüngliche Virus und auch weil es Mutationen aufweist, die der Immunantwort entkommen könnten, muss mit mehr Durchbruchsinfektionen gerechnet werden als mit der Alpha-Variante. Daher ist es umso wichtiger, dass die Impfquote in der Bevölkerung höher wird (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=220008). Im Juli 21 veröffentlichten britische Wissenschaftler/innen eine Studie, in der die Wirksamkeit (Reduktion der Erkrankungsfälle) von Comirnaty und Vaxzevria gegen die Delta-Variante untersucht wurde. Dabei lag die Wirksamkeit bei Comirnaty nach der 1. Dosis bei 36 %, nach der zweiten Dosis 88 % (bei Alpha 48 und 94 %). Bei Vaxzevria waren es 30 und 67 % gegen Delta (Alpha 49 und 75 %). Die Daten zeigen, dass es bei Delta besonders wichtig ist, die Zweitdosis zu erhalten (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108891, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125802). Eine umfassende Beschreibung zur Erforschung der Impfstoffwirkung bei den unterschiedlichen Virusvarianten findet sich hier: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=221264. Eine britische Behörde untersucht Hunderttausende Menschen monatlich seit Beginn der Pandemie, u. a. mit einem Abstrich. So konnten sie feststellen, dass die Immunität gegen die Delta-Variante bei Impfungen mit Comirnaty und Vaxzevria geringer ist als gegen die Alpha-Variante. Die Unterschiede waren aber nicht dramatisch. Auch Erkrankungen traten etwas häufiger auf und mehr Menschen hatten eine hohe Virusausscheidung als bei einer Durchbruchsinfektion mit Alpha (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126530). Auch die Behandlung mit monoklonalen bei COVID-19-Erkrankten, wie sie derzeit bei Menschen mit hohem Risiko kurz nach der Infektion möglich ist, ist durch die Varianten komplexer geworden und wird weiter erforscht.

Laborstudien zur Wirksamkeit der Impfstoffe gegen Varianten: Solche Studien liefern nur die immunologische Begründung, wenn ein Impfstoff funktioniert oder versagt. Die T-Zellen wurden nicht untersucht. Außerdem zeigen Antikörpermengen nur den momentanen Status. Bei der Impfung werden auch Gedächtniszellen gebildet, die bei einer Infektion schnell die Immunantwort massiv steigern könnten. In der Legacy-Studie in England wird regelmäßig die Immunität geimpfter Personen geprüft. Während 95 % der mit Comirnaty Geimpften neutralisierende Antikörper haben, sind es bei Vaxzevria nur 62 %, nach der ersten Dosis sogar nur ca. 15%. Jedoch wurde die T-Zell-Immunität nicht mituntersucht, die diese Schwächen in der Antikörperbildung ausgleichen könnte. Auch Comirnaty war schlechter gegen die neuen Virus-Varianten, inkl. Delta, wirksam. Vaxzevria nochmal um den Faktor zwei geringer. Moderna gibt an, dass ihr Impfstoff ebenfalls alle Varianten gut neutralisieren kann (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125191). In einer laborexperimentellen Studie wurde gezeigt, dass die Antikörper von Menschen nach Impfung mit den Moderna- oder Biontech/Pfizer-Vakzinen zwar geringer gegen die Alpha- und Beta-Varianten wirken, jedoch war der Wirkungsverlust nur gering (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.426911v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120379).
Moderna veröffentlichte eine laborexperimentelle Studie zur Wirksamkeit der durch ihren mRNA-Impfstoff erzeugten Antikörper gegen die Alpha- und Beta-Varianten. Das Serum von Geimpften, das die Antikörper enthält, wurde in Laborversuchen gegen Viren, die die durch die Mutationen veränderten Spike-Eiweiße präsentierten, eingesetzt. Die Wirksamkeit war bei der Alpha-Variante weitgehend erhalten, bei der Beta-Variante jedoch deutlich abgeschwächt. Die Studienleitung interpretierte jedoch, dass die meist hohen Mengen an Antikörpern immer noch ausreichen sollten, falls man sich mit der Letzteren infizieren würde. Moderna verfolgt nun zwei Strategien: einerseits wird geprüft, ob eine Auffrischimpfung einen längeren Schutz liefern würde, andererseits passen sie ihren Impfstoff gegen die Beta-Variante an. Dabei ist die Herstellung angepasster mRNA-Impfstoffe innerhalb von Wochen möglich. Die präklinischen (z. B. Tierversuche) und klinischen Versuche dauern jedoch Monate. Es kommt auch auf die Zulassungsbehörden an, ob wieder aufwendige Zulassungsstudien mit mehreren Tausend Personen notwendig sind, oder ob kleinere Testreihen im Rahmen von Phase I/II-Studien ausreichen, da das Vakzin grundsätzlich schon zuvor getestet und die Kriterien erfüllen konnte, wie es bei Biontech/Pfizer und Moderna der Fall war. Davon gehen die mRNA-Hersteller aus, eine ähnlich aufwendige Zulassungsstudie sei nur notwendig, wenn sich die Hülle (Lipidnanopartikel) ändern würde (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&n=1&nid=120497). In einer weiteren Studie wurde das Serum von mit Spikevax geimpften Personen sechs Monate nach der Impfung auf die Effektivität untersucht, Varianten zu neutralisieren. Der Schutz war noch sehr hoch gegen die meisten Varianten, außer der Beta-Variante (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126425, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126425). In mehreren Studien wurde untersucht, ob die Antikörper nach Impfung oder Infektion die neuen Varianten noch effektiv bekämpfen können. Sowohl nach Impfung als auch Infektion war die Wirkung gegen die Alpha-Variante moderat, gegen die Beta-Variante jedoch deutlich vermindert. Auch monoklonale Antikörper von Lilly (Bamlanivimab) und Regeneron

(Casirivimab/Imdevimab) wurden getestet. Während sie gegen die Alpha-Variante wirksam waren, war nur noch Imdevimab gegen Beta wirksam (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120640). Forscher/innen aus Oxford untersuchten in Laborversuchen die Wirksamkeit von Seren geimpfter Personen (Astrazeneca und Biontech/Pfizer) gegen die Gamma-Variante. In beiden Fällen war die Wirksamkeit um Faktor drei reduziert, wie es auch bei Alpha der Fall war. Daher wird weiterhin von einer hohen Sicherheit der Impfstoffe auch gegen diese Variante ausgegangen. Es wird vermutet, dass Gamma infektiöser ist als das Ursprungsvirus. Die monoklonalen Antikörper von Lilly und Regeneron waren jedoch unwirksam (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.435194v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122229). Johnson & Johnson veröffentlichten im Juli 21 eine Studie mit geringer Probandenzahl. Bei den knapp zehn Personen fanden sie neutralisierende Antikörper gegen viele Varianten, inkl. Delta (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.450707v1.full.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125259). Eine Laborstudie zeigte, dass die Wirkung des Impfstoffs bei der Delta-Variante deutlich stärker eingeschränkt ist als bei den mRNA-Impfstoffen. Diese führten bei Geimpften zu deutlich höheren Antikörpermengen als nach Genesung, die dann de Delta-Viren im Labor effektiver neutralisieren konnten. Nach der Impfung mit dem Janssen-Vakzin waren es jedoch weniger Antikörper, die auch weniger gut wirkten, sogar weniger als nach einer Infektion. Jedoch zeigte eine andere Studie, dass die Antikörpermengen nach Janssen-Impfung über Monate steigen können (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125777). Eine Studie in England konnte zeigen, dass die Antikörper der Genesenen und Geimpften einige Wochen nach der Genesung bzw. vollständigen Impfung (mRNA-Impfstoffe) abgeschwächt, aber noch wirksam auch die Delta-Variante im Laborversuch neutralisieren können (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2107799, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125443). Grundsätzlich können solche Laborversuche aber nicht eindeutig sagen, um wie viel die Immunität abnimmt.

Mehr Informationen findet man bei den ausführlichen Beschreibungen der einzelnen Impfstoffe am Ende dieses Abschnitts.

Sind die Impfstoffe noch gegen die Delta-Variante wirksam?

Die Antikörper, die durch die derzeitigen Impfstoffe erzeugt werden, zeigen in Laborversuchen eine verringerte Wirksamkeit gegen die Delta-Variante. Auch ist die Schutzwirkung gegen eine Erkrankung etwas reduziert. Allerdings ist der Schutz vor einem schweren Verlauf immer noch sehr gut.

Wie lange hält die Impfung?

Weitere Studienergebnisse zu den jeweiligen Impfstoffen finden sich am Ende des Fragenblocks „Aktuelle Fragen zur Impfung“.

Alle Impfstoffe schützen nach wie vor sehr effektiv, meist über 90 % vor einem schweren Verlauf oder Tod durch COVID-19. Die Impfwirksamkeit, wie sie in den Zulassungsstudien gemessen wurde (also Infektion mit Krankheitszeichen jeder Schwere), nimmt über die Zeit ab: am wenigsten bei Spikevax, gefolgt von Comirnaty und Vaxzevria, während es die meisten Impfdurchbrüche bei Janssen gibt. Bei Älteren schwindet die Immunität zudem schneller. Das eigentlich Wichtige ist aber der Schutz vor schweren Verläufen. Dieser konnte in den Zulassungsstudien nicht untersucht werden, weil es zu wenige Fälle gab, um das gesichert zu beurteilen. Real-World-Studien an Millionen Menschen zeigen aber, dass auch nach sechs Monaten alle Impfstoffe fast gleich gut vor schweren Verläufen schützen, wie es kurz nach der Impfung am Gipfel der Immunantwort der Fall ist (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-09-30.pdf?__blob=publicationFile, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127787, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=221355).

Auch in einer amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass nach der Impfung mit Comirnaty nach circa vier bis fünf Monaten deutlich mehr Durchbruchsinfektionen stattfinden können. Die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankungen mit einer Krankenhauseinweisung war aber immer noch hoch. Das würde zu den Immunitätsdaten anderer Studien passen, die zeigen konnten, dass insbesondere die Antikörperwerte über die Zeit abnehmen. Eine Infektion könnte die Folge sein, die auch übertragbar sein kann. Dass nach wie vor schwere Verläufe gut verhindert werden, könnte mit der sehr langfristigen Bildung von Immungedächtniszellen erklärbar sein. Solche Zellen reagieren leicht zeitverzögert nach einer Infektion und verhindern so ein starkes Ausbreiten des Virus. Das Vorhandensein dieser wichtigen Zellen, kann aber nicht eindeutig gemessen werden (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02183-8/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127889).

Wer gilt rechtlich als vollständig geimpft oder genesen?

Vollständig geimpft ist man 1) 14 Tage nach der letzten Dosis der in der EU zugelassenen Impfstoffe, 2) Personen nach PCR-bestätigter Infektion + eine Dosis, 3) positiver Antikörpernachweis + eine Dosis. 2. und 3. gilt sofort nach Impfung.

Genesen gilt man bei einer PCR-bestätigten Infektion nach mindestens vier Wochen < sechs Monate.

Müssen vollständig Geimpfte oder Genesene in eine Quarantäne nach einem Kontakt?

Nein. Jedoch sollten sie sich bis 21 Tage nach Kontakt selbst genau beobachten (Selbstmonitoring mit Körpertemperatur, Symptome). Sollten Symptome auftreten, sollen sich diese Personen isolieren und testen lassen. Bei einer Exposition mit der Beta- oder Gamma-Variante muss man in Quarantäne.

Werden wir Auffrischimpfungen gegen SARS-CoV-2 brauchen?

Kurzantwort: Hintergrund ist 1.) die geringere Schutzwirkung gegen manche Varianten, 2.) die abnehmende Wirksamkeit über einen längeren Zeitraum, 3.) die schwächere Immunantwort mancher Menschen (z. B. Ältere, Immungeschwächte). Teilweise wird eine Auffrischimpfung sechs Monate nach der letzten Dosis bereits empfohlen: bei Immungeschwächten, Älteren (ab 70 Jahren), medizinischem Personal, nach Janssen-Impfung. Kritiker/innen meinen, dass die Impfstoffe immer noch sehr gut gegen schwere Verläufe wirken. Außerdem solle stattdessen zuerst in ärmeren Ländern mehr geimpft werden.

Mit weiteren Empfehlungen für Auffrischungsimpfungen kann gerechnet werden. Wie bei den meisten Impfstoffen lässt der Impfschutz über die Zeit nach; es wird davon ausgegangen, dass man aber sechs bis zwölf Monate geschützt ist. Wesentlich dabei ist aber die Wirksamkeit gegen die neuen Varianten. Zwar scheinen alle Impfstoffe gegen die Varianten wirksam zu sein, aber die Schwelle, ab wann der Impfschutz unzureichend wird, wird bei diesen früher erreicht. Ältere Menschen haben zudem im Schnitt eine geringere Impfantwort. Eine dritte Dosis kann dann notwendig sein. Künftig wird man seinen Immunstatus vermutlich durch die Mengen an neutralisierenden Antikörpern im Blut regelhaft testen lassen können (quantitative Antikörpertests, Titer). Sobald verlässliche Daten vorliegen, ab welchen Mengen von einem sehr sicheren Schutz ausgegangen wird und die Tests standardisiert und vergleichbar sind, wird man vermutlich diesen Wert als Kriterium mit betrachten.

Expert/innen gingen im Sommer, als sich die Delta-Variante ausbreitete, davon aus, dass Auffrischimpfungen (dritte Dosis) nötig sein werden, besonders für ältere Menschen (da schwächere Immunantwort), deren Impfung auch meist schon Anfang 2021 erfolgte, Immungeschwächte und Personen mit hohem Infektionsrisiko, z. B. weil sie auf COVID-Stationen arbeiten. Prof. Sander, Immunologe an der Berliner Charité vermutet, dass keine Anpassungen der derzeitigen Impfstoffe an die Delta-Variante notwendig sind. Ggf. kann aber eine heterologe Impfung (mit anderem Impfstoff) sinnvoll sein, da Studien auf eine bessere Immunisierung hinweisen. Es fehlen aber noch Studien und es sei ungewiss, wie lange die Immunität nach dem bisherigen Impfschema anhalte. Er betont auch, dass man nicht alle Menschen in einen „Topf werfen" darf. Ältere oder Immungeschwächte entwickeln meist einen deutlich begrenzteren Impfschutz als Jüngere. Er hält nichts davon, die Immunität an einem Antikörperwert zu bemessen, dafür fehlen wissenschaftliche Daten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=220008).

Bei allen Diskussionen um die dritte Dosis sehen viele es aus humanitären Gründen für unbedingt notwendig, dass auch Menschen in ärmeren Ländern möglichst schnell geimpft werden. Auch zu Pandemiekontrolle ist das vermutlich unabdingbar, um eine weitere massive Ausbreitung (und damit Entstehung neuer Varianten) vorzubeugen.

Die STIKO empfiehlt seit September 21 Menschen mit einer Immunschwäche sechs Monate nach der Zweitdosis eine dritte Dosis mit einem mRNA-Impfstoff. Von politischer Seite wurde schon Wochen zuvor damit begonnen, ohne Empfehlung der STIKO. Auch wird Menschen in Pflegeheimen sowie in Risikoberufen (z. B. medizinische Berufe) nach ärztlicher Beratung eine dritte Impfung angeboten. Die EMA genehmigte seit Anfang Oktober 21 die Auffrischimpfung mit Comirnaty für alle ab 18-Jährigen. Diese solle frühestens sechs Monate nach der Zweitdosis

erfolgen. Seit Oktober 21 empfiehlt die STIKO eine Auffrischimpfung für alle 70-Jährigen. Auch allen Pflegeheimbewohner/innen (auch ambulant Gepflegte), Pflegebeschäftigte, medizinisches Personal mit direktem Patientenkontakt. Es soll dabei ein mRNA-Impfstoff verwendet werden und idealerweise der Gleiche wie bei der Grundimmunisierung (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127985). Am 7. Oktober empfahl die STIKO allen, die seit mindestens vier Wochen mit Janssen geimpft wurden, eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff. Impfdurchbrüche waren bei diesem Impfstoff am häufigsten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127987).

Biontech/Pfizer machten Anfang Juli 21 eine Pressemitteilung, dass der Impfschutz nach sechs Monaten abnehme. Während in den ersten vier Monaten über 90 % liegt, sank dieser nach vier Monaten auf 84 %. Der Hersteller vermutet, dass die nachlassende Wirkung nicht an den Varianten, sondern an der nachlassenden Immunität liegt. In einer laufenden Studie sei zu beobachten, dass eine dritte Dosis eine Schutzwirkung auf höchstem Niveau, auch gegen Delta, ermögliche. Antikörperwerte stiegen um ein Vielfaches an. Daher raten sie zu einer Auffrischimpfung nach sechs bis zwölf Monaten. Biontech/Pfizer reichten Ende August 21 einen Zulassungsantrag für eine dritte Impfung ein. Laut Hersteller waren bei einer Gruppe von gut 300 Menschen, denen vier bis acht Monate nach der Zweitdosis eine dritte Dosis verabreicht wurde, die neutralisierenden Antikörper mehr als drei Mal so hoch. Die Impfung wurde gut vertragen, gleich gut oder besser als die Zweitdosis. Knapp zwei Dutzend Menschen wurden circa acht Monate nach der zweiten Dosis ein weiteres Mal geimpft. Die Antikörpermengen gegen die Delta-Variante stieg um das circa 5-fache bei Jüngeren und das 10-fache bei Älteren. Die Verträglichkeit war wie bei den anderen Dosen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA genehmigte die Boosterimpfung bei Älteren im September 21 (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127588, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125447, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127374, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126714).

In Israel werden Ältere bereits mit einer dritten Dosis Comirnaty geimpft. Die Impfreaktionen waren vergleichbar oder milder als mit den beiden vorigen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126242). Es gab bereits früh erste Daten aus Israel zur Beständigkeit des Impfschutzes. Dort konnte beobachtet werden, dass ältere Menschen, die erst im März 21 die zweite Dosis erhielten, 70 % besser vor schweren Verläufen geschützt waren als Gleichaltrige, die im Januar grundimmunisiert waren. Auch deshalb entschied das Gesundheitsministerium eine Boosterimpfung für alle über 60-Jährigen anzubieten, wenn die zweite Dosis mind. fünf Monate zurücklag. Mittlerweile gilt die Empfehlung für alle ab zwölf Jahren. In einer Studie war deutlich sichtbar, dass die dritte Impfung einen über 10-fach höheren Schutz vor Infektionen und über 20-fach höheren Schutz vor einem schweren Verlauf nach sich zieht (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114255, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127374).

In einer weiteren amerikanischen Studie wurde der Abfall der Wirksamkeit bei Comirnaty bestätigt. Bei Spikevax war das nicht zu sehen. Es könnte daran liegen, dass die mRNA-Menge

bei dem Impfstoff von Moderna höher ist und auch das Intervall zwischen erster und zweiter Dosis u Beginn der Impfkampagne länger war, was generell stärkere Immunantworten erzeugt. Eine Bestätigung der Zulassungsstudien war, dass die Wirksamkeiten der beiden Impfstoffe und des Janssen-Vakzins so war wie in den Zulassungsstudien (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127433).
Moderna reichte Ende August 21 einen Zulassungsantrag auf Basis einer Studie für eine dritte Dosis bei der europäischen EMA und der amerikanischen FDA ein. Dabei erhielten über 300 Personen gut sechs Monate nach der Zweitdosis eine dritte Dosis. Die Antikörpermengen stiegen deutlich an, gegen Delta um das 10-fache. Auch bei Älteren war die Wirkung vergleichbar gut. Die FDA hat die Boosterimpfung bei Organtransplantierten bereits zugelassen, nach dem eine Studie eine gute Immunantwort anzeigte. Moderna testet auch zwei auf die Virus-Varianten angepasste Booster aus und zwei multivalente Impfstoffe, die zugleich gegen mehrere Varianten gerichtet sind (https://www.nature.com/articles/s41591-021-01527-y, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127018).

Bei einer Studie erhielten knapp 100 Probanden eine dritte Vaxzevria-Dosis. Ihre Antikörperwerte und die T-Zell-Immunität waren nochmal deutlich gesteigert. Jedoch war es nur eine kleine Studie. Die Ergebnisse wurden nur kurz nach der dritten Dosis erhoben und es gibt keine Beweise, dass die Personen besser vor einer Infektion geschützt wären.

Johnson & Johnson erklärte in einer Pressemitteilung, dass eine zweite Dosis (Booster) eine deutlich stärkere Immunantwort auslöst als eine einfache Dosis (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126704). Laut Hersteller wird dadurch eine Schutzwirkung von über 90 % erreicht.

Der STIKO-Vorsitzende Mertens sah im Juli 21 zu geringe Evidenz zur Empfehlung einer dritten Dosis. Für eine solche Entscheidung müsse 1.) die Immunantwort messbar abnehmen (was Studien belegen), aber 2.) zugleich der Impfschutz messbar abnehmen, also mehr Durchbruchsinfektionen mit Krankheitszeichen auftreten. Letzteres sei aber damals nicht eindeutig belegt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126035). Weiterhin hielt er die Vorhaben der Regierung, im September mit Auffrischungsimpfungen zu beginnen, für medizinisch nicht belegbar. Das sei eine „politische Vorsorgemaßnahme". Er sagt, dass auch kein Zeitdruck bestehe. Der Impfschutz würde nicht abrupt enden, allenfalls über längere Zeit langsam abnehmen. Es gebe zu wenig Daten zu Nebenwirkungen, auch wenn diese nicht zu erwarten sind (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126286).

Mehrere Wissenschaftler/innen sprachen sich in einem Artikel gegen die derzeitigen Booster-Impfkampagnen aus. Sie meinen, dass die Wirksamkeit gegen schwere Verläufe immer noch ausreichend ist, auch wenn es durch die Delta-Variante zu mehr Infektionen bei Geimpften und etwas häufiger zu schweren Verläufen kommt. Außerdem sehen sie die Möglichkeit, dass der zu frühe Einsatz der Booster-Impfung das Vertrauen der Bevölkerung in die Impfung schwächt. Außerdem geben sie zu bedenken, dass weltweit viele Menschen noch kein Impfangebot bekommen haben (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127267).

Was ist die Verträglichkeit einer dritten Dosis?

Nach über zwei Millionen dritten Dosen mit den mRNA-Impfstoffen, die zuvor allen mit Immunschwäche, Älteren, Menschen mit erhöhtem Infektionsrisiko in den USA empfohlen wurde, berichtet die FDA von insgesamt wenig schweren Impfreaktionen. Diese waren etwas häufiger lokal und weniger systemisch, wie z. B. Abgeschlagenheit oder Fieber (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7039e4.htm, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127748).

Wie verlaufen Durchbruchsinfektionen und was bedeuten sie?

Kurzantwort: Bei allen Impfstoffen kann es zu Durchbruchsinfektionen kommen. Diese kommen häufiger beim Vakzin Janssen (daher Auffrischimpfung empfohlen) vor und nehmen einige Monate nach der Grundimmunisierung zu. Ältere und Immungeschwächte bilden einen im Schnitt geringeren Impfschutz aus (daher Auffrischimpfung empfohlen). Der Immunschutz gegen die Delta-Variante ist immer noch sehr gut, aber etwas geringer als bei den vorherigen Varianten. Durchbruchsinfektionen verlaufen meist deutlich milder als Infektionen ohne Impfschutz. Schwere Verläufe und Todesfälle sind sehr selten. Aber auch Geimpfte können das Virus übertragen. Eine unvollständige Impfung schützt nur gering vor einer Infektion und auch vor einem schweren Verlauf.

Dass vollständig geimpfte Menschen trotzdem infiziert und erkrankt sein können, das Virus sogar weitergeben können, verunsichert viele Menschen. Dass es zu immer mehr solchen Durchbruchsinfektionen kommt, zeigt aber keinesfalls, dass Impfungen nicht wirken. Geimpfte haben deutlich weniger Erkrankungen und versterben nur noch sehr selten an COVID-19. Dass Geimpfte sich aber infizieren können, dabei aber keine oder milde Symptome haben, sollte umso mehr Anlass sein, sich impfen zu lassen. Denn Expert/innen gehen davon aus, dass wir alle bis Ende 2022 Kontakt mit dem Virus haben werden, geimpft oder nicht geimpft. Herdenimmunität sei nicht mehr erreichbar, da eben auch Geimpfte infiziert werden können. Das verwundert nicht, denn schon die Zulassungsstudien zeigten Impfdurchbrüche (**Persönliche Einschätzung:** Dass es damals bei z. B. Comirnaty nur 5 % waren, lag an der damals dominanten Virus-Variante und ich kann mir vorstellen, dass damals in der Studienkohorte mehr Infektionsschutzmaßnahmen als aktuell in vielen Ländern der Welt herrschten – damit kam es insgesamt vielleicht zu weniger Übertragungen und wenn, mit weniger Viren bei der Übertragung). Da nun weltweit Milliarden geimpft werden und zeitgleich Infektionsschutzmaßnahmen reduziert werden (und vor allem auch das Verhalten der Geimpften „unvorsichtiger" wird), kommt es zu mehr Impfdurchbrüchen. Impfdurchbrüche kommen auch bei anderen Erregern vor. Der Immunologe Leif Sander von der Charité meint, dass eine sterile Immunität (100 % Schutz vor Infektion und Erkrankung) bei einem so ansteckenden Atemwegserreger nicht zu erwarten sei. Mitte August registrierte das RKI über 13.000 Durchbruchsinfektionen (diese sind nur nach vollständiger Impfung mehr als zwei Wochen nach der finalen Dosis und mit Erkrankungen als solche bezeichnet). Gleichzeitig waren bis dahin 48 Millionen Menschen vollständig geimpft. Obwohl also ein größerer Teil der Bevölkerung geimpft ist, machten die Infektionen nur einen Bruchteil aller Infektionen seit

Beginn der Impfkampagne aus. Bei den 18- bis 59-Jährigen gab es in dieser Zeit 1.871 COVID-19-assoziierte Todesfälle, nur einer davon war voll geimpft! Für alle Geimpften ist das Risiko zu erkrankten und vor allem schwer zu erkranken deutlich reduziert. Allerdings hängt der Impfschutz mit der Dauer der zurückliegenden Zweitdosis zusammen und ist geringer bei Älteren oder Menschen mit Vorerkrankungen. Von den 335 Todesfällen bei Geimpften, waren 84 % über 80 Jahre alt. Ältere haben teils auch eine geringere Immunreaktion nach Impfung, 5 % könnten Impfversager sein. Daher sei eine dritte „Booster"-Impfung für solche Menschen begrüßenswert. Manche Studien zeigten, dass Infizierte teils gleich hohe Virusmengen haben im Vergleich zu ungeimpften Infizierten. Aber es wurde bisher nicht untersucht, ob diese Viren auch intakt waren, aber nur dann wären sie gefährlich. Außerdem wurde die Dynamik nur selten untersucht und Studien zeigten, dass Geimpfte weniger lange Virenträger sind. Aber es zeigt auch, dass Geimpfte sich regelmäßig testen lassen sollten, wenn sie z. B. in sensiblen Bereichen arbeiten. Auch sollten sie in bestimmten Situationen Masken tragen. Ob Durchbruchsinfektionen mit Post-COVID-Symptomen einhergehen, ist unklar, aber eher weniger wahrscheinlich (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126712). In einer britischen Studie wurden knapp eine Million Nutzer/innen einer App gefragt, wie es ihnen im Fall einer Infektion oder nach Impfung und Infektion erging. Bei Durchbruchsinfektionen wurden deutlich seltener Post-COVID-Symptome beschrieben (https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00460-6/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126944).

Der Frage des Verlaufs gingen israelische Wissenschaftler/innen nach. Dabei wurden geimpfte Mitarbeiter/innen des Gesundheitswesens untersucht. Circa ein Drittel aller Durchbruchsinfektionen verlief symptomlos. Alle anderen hatten nur milde Symptome. Häufig waren geschwollene Atemwege, Muskelschmerzen und Geruchs- oder Geschmacksverlust. Ein Fünftel hatte auch nach sechs Wochen noch Beschwerden. Bei keinem Fall wurde in einer Kontaktperson der Infizierten bei Abstrichen Viren gefunden. Allerdings ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt, da damals die Alpha-Variante dominierte. Mittlerweile ist die Delta-Variante für fast alle Infektionen verantwortlich. Bemerkenswert war, dass die im Schnitt Infizierten trotz Impfung deutlich weniger Antikörper im Blut hatten. Daher kann es wichtig sein, den Impferfolg an den Antikörpermengen zu bewerten (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109072, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125999).

Israelische Forscher/innen berichteten im Sommer 21, dass Durchbruchinfektionen selten waren, jedoch v. a. ältere Personen mit Vorerkrankungen betrafen. Knapp die Hälfte hatte eine Immunschwäche, weshalb der Impfschutz schwächer war (https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00367-0/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125731). Die amerikanische Seuchenbehörde CDC, Biontech/Pfizer und Moderna untersuchen derzeit in Längsschnittstudien die Wirksamkeit ihrer Impfstoffe über lange Zeit. Dabei wurden Beobachtungen einer abnehmenden Immunität über die Zeit bestätigt. Meist ist die Schutzwirkung für einen schweren Verlauf jedoch lange sehr gut. Ältere scheinen eine schwächere Immunität zu entwickeln. Die Interpretation ist aber dadurch erschwert, da in den

Beobachtungszeiträumen und verschiedenen Kontinenten verschiede Varianten vorherrschten. Daher nimmt die Wirksamkeit auch ab, da manche Varianten der Immunität teils entkommen (Immune Escape). Sechs Monate ist der Impfschutz aber meist sehr gut (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm, https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-highlights-new-clinical-data-its-covid-19-vaccine, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127346). Bei einem Ausbruch in den USA hatten mehrere Hundert vollständig Geimpfte (Comirnaty, Spikevax und Janssen) eine Durchbruchsinfektion. Die meisten hatten nur milde Symptome. Die Virusmenge im Rachen war aber meist ähnlich hoch wie bei Nicht-Geimpften (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e2.htm, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126063). Im September meldete das RKI vermehrt Durchbruchsinfektionen bei Geimpften mit Janssen von Johnson & Johnson. Da der Impfstoff nur einmal verabreicht wird, bilden Geimpfte weniger Antikörper. Vor schweren Verläufen sind die Geimpften aber sehr gut geschützt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127397).

Britische Forscher/innen entwickelten einen Risikokalkulator, der die Wahrscheinlichkeit errechnet, ob jemand trotz Impfung erkrankt und verstirbt. Dabei hänge das Risiko weniger mit dem Impfstoff als mit Eigenschaften der Patienten zusammen. Alte Menschen und Vorerkrankte waren deutlich gefährdeter (https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2244, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127435).

Bei welchen Menschen wirkt die Impfung teilweise weniger gut?

Eine italienische Studie weist auf unterschiedliche Immunantworten nach Impfung mit Comirnaty hin. Zwar entwickelten mehr als 99 % der Geimpften Antikörper, jedoch waren die Mengen unterschiedlich. Adipöse, Männer, Menschen mit Bluthochdruck und ältere Menschen hatten weniger Antikörper. Die Forscher/innen vermuten, dass die Mengen immer noch ausreichend sind für einen Schutz, aber angesichts neuer Varianten und nachlassender Impfwirkung, könnte diese Erkenntnis für eine angepasste dritte Impfdosis bei diesen Personengruppen relevant werden. Die Beobachtung einer verminderten Impfantwort bei Adipösen ist auch bei anderen Vakzinen bekannt (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21251664v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121753).

Wie wirken die Impfungen bei älteren Menschen?

Berliner Forscher/innen der Charité untersuchten einen COVID-19-Ausbruch in einem Pflegeheim im Februar 21. Damals infizierten sich Pfleger/innen und 20 Bewohner/innen, wovon nur vier nicht vollständig geimpft waren. Die gute Nachricht: nur ein Drittel der Geimpften hatte überhaupt Symptome, die anderen erkrankten milde. Das Virus war in geringerer Menge und deutlich kürzer im Rachen nachweisbar. Jedoch fanden sie auch heraus, dass die Immunantwort bei Älteren deutlich schwächer ausfiel. 70 % der über 70-Jährigen hatten keine Antikörper drei Wochen nach der Erstdosis, nach der Zweitdosis immer noch 10

% (bei jüngeren mituntersuchten Menschen waren es 13 und 1 %, die keine Antikörper zu dem Zeitpunkt aufwiesen). Die Autor/innen plädieren für einen intensiven Schutz der Bewohner/innen in Pflegeheimen trotz Impfung (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124643).

Haben Menschen mit Immunschwäche einen schlechteren Impfschutz?

Häufig ist das so. Eine Studie in Schottland untersuchte die Antikörpermengen bei Menschen mit verschiedenen Krankheiten, die eine medikamentöse Unterdrückung des Immunsystems nötig machen. Die Antikörpermengen waren teils deutlich reduziert. Ob eine dritte Dosis helfen würde, war damals noch unklar. Bei Organtransplantierten konnte das gezeigt werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126701).

Für wen ist die Impfung nicht geeignet oder nicht generell empfohlen?

Kinder unter 12 Jahren können derzeit nicht geimpft werden. Bei Fieber (mehr als 38,5 °C) soll nicht geimpft werden. Bei Allergien gegen Bestandteile des Impfstoffes sollte ein ärztliches Beratungsgespräch erfolgen. Immungeschwächte könnten eine geringere Wirksamkeit der Impfung haben. In Einzelfällen, z. B. bei Menschen in sehr hohem Alter mit schlechtem Allgemeinzustand, sei abzuwägen, ob Impffähigkeit gegeben ist, da mögliche Impfreaktionen eine zu große Belastung darstellen. Schwangere im ersten Drittel der Schwangerschaft sollen nicht geimpft werden.

Menschen, die innerhalb der letzten sechs Monate COVID-19 hatten, sollen zunächst nicht geimpft werden, ab vier Wochen nach Ende der Symptome ist das aber möglich. Das Nebenwirkungsprofil bei seropositiven Studienteilnehmer/innen (solche, die Antikörper zu Beginn der Impfung hatten) war beim Biontech/Pfizer-Impfstoff ähnlich wie bei den anderen Proband/innen. Beim Impfstoff von Moderna waren die Nebenwirkungen sogar geringer. Daher muss der Antikörperstatus vor einer Impfung nicht erhoben werden. Die Empfehlung, Genesene sechs Monate nach Erkrankung erst mal nicht zu impfen, hängt mit der angenommenen Immunität innerhalb der ersten sechs Monate nach Genesung zusammen. Letztlich wurde es zu Beginn auch mit der Impfstoffknappheit begründet.

Wie kam es zur Empfehlung für alle Kinder und Jugendlichen ab zwölf Jahren und warum wurden sie zunächst nicht geimpft?

Im August sprach die STIKO eine Empfehlung für die Impfung ab zwölf Jahren mit Comirnaty aus. Sie betonen, dass es nicht primär um das Ziel eines Herdenschutzes geht, sondern um den individuellen Schutz vor COVID-19, aber auch um psychosozialen Folgen entgegenzuwirken, die durch die Pandemiebedingungen gegeben sind. Die STIKO betont außerdem, dass nicht mit der Begründung der sozialen Teilhabe geimpft werden solle. Die STIKO erwähnt auch die sehr seltene Nebenwirkung einer Herzmuskelentzündung, aber gibt zu bedenken, dass diese fast immer milde verläuft und ausheilt. Außerdem gehe auch COVID-

19 nicht selten mit Herzbeteiligung einher. Ferner bewertete die STIKO auch die hohe Infektiosität der Delta-Variante bei der Entscheidung. Long COVID-Symptome und deren Häufigkeit bei Kindern kann noch nicht eindeutig eingeschätzt werden. Im Juni bereits empfahl die STIKO zunächst die Impfung bei 12- bis 17-Jährigen nur bei Vorerkrankungen oder wenn in ihrem engeren Umfeld Menschen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf sind, die sich selbst nicht impfen lassen können.

Dass zunächst keine Kinder geimpft wurden, lag daran, dass in den Zulassungsstudien keine Kinder untersucht wurden. Schon aus ethischen Gesichtspunkten werden neue Impfstoffe erst bei Erwachsenen auf ihre Sicherheit geprüft. Außerdem verläuft COVID-19 bei Kindern nur selten schwer. Eine Zulassung konnte es erst geben, wenn Zulassungsstudien, wie bei Erwachsenen, eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit zeigen würden (Biontech/Pfizer führt derzeit Studien mit Kindern durch: zwischen sechs Monaten und elf Jahren mit verschiedenen Dosierungen und zwischen zwölf und 15 Jahren wurde schon früher gestartet – Ergebnisse siehe übernächste Frage; Moderna derzeit an Kindern zwischen sechs Monate und elf Jahren; Astrazeneca testet auch bei Kindern, Johnson & Johnson haben ebenso die Absicht erklärt). Auch kann es sein, dass eine andere Dosierung als bei Erwachsenen getestet werden muss. Man geht außerdem davon aus, dass Kinder durch Herdenimmunität geschützt werden, wenn sich sehr viele Erwachsene impfen lassen. Es gab jedoch sehr früh auch berechtigte Diskussionen, dass Kinder mit Vorerkrankungen oder einer sonstigen Vorbedingung für einen schweren COVID-19-Verlauf schon jetzt geimpft werden sollten. Ein Beispiel wären Kinder mit Trisomie 21. Solche Empfehlungen wurden auch in Deutschland schon vor der generellen Empfehlung für alle ab 12-Jährigen ausgesprochen.

Die STIKO wartete deutlich länger mit einer Zulassung der Impfstoffe für Kinder als die europäische Arzneimittelkommission EMA und widerstand auch deutlichem politischen Druck. Die STIKO ist ein unabhängiges wissenschaftliches Gremium. Sie empfiehlt Impfungen nur bei medizinischem Nutzen und vertretbarem Sicherheitsprofil eines Impfstoffs. Die STIKO sah im Frühjahr und Sommer keine ausreichende Studienlage, ob bei Kindern seltene Impfrisiken auftreten. Dafür müssen mehrere Zehntausend bzw. noch deutlich mehr Personen geimpft werden. Zu der Zeit war Comirnaty für über 12-Jährige u. a. in den USA bereits zugelassen, so dass die STIKO argumentierte, dass man Ergebnisse zum Sicherheitsprofil bei millionenfachen Impfungen zeitnah erwartet. Außerdem war die Infektionslage zu dem Zeitpunkt in Deutschland besser als im Frühjahr und Kinder haben häufiger asymptomatische oder milde Verläufe. Die deutsche Regierung ermöglichte die Impfung der ab 12-Jährigen bereits im Mai 2021 nach einer Zulassung durch die EMA.

Warum impften andere Länder Jugendliche als es bei uns noch nicht empfohlen war?

Die STIKO galt manchen als zu vorsichtig beim Empfehlungsverfahren für die Impfung bei Jugendlichen. In anderen Ländern (USA, Großbritannien, Österreich u. a. wurde deutlich vor Deutschland schon ab zwölf Jahren geimpft. Auch die europäische Arzneimittelagentur EMA empfahl die Impfung mit Comirnaty schon im Sommer.

Dahinter mögen teilweise politische Gründe stecken. Gerald Gastlehner, Experte für Evidenzbasierte Medizin, meint, dass bei den Empfehlungen zwei Perspektiven

aufeinanderprallen. Epidemiologisch (also auf die Entwicklung der Pandemie auf die Bevölkerung bezogen) macht eine möglichst schnelle Impfung auch der Kinder Sinn, aber er unterstützt die Entscheidung der STIKO, erstmal auf weitere Daten zur Sicherheit des Wirkstoffs bei Jugendlichen zu warten, denn es gab tatsächlich zu wenige Belege, dass er als sicher bewertet werden konnte. Bei evidenzbasierter Medizin geht es immer um Kosten-Nutzen-Rechnungen und ein eindeutiger Nettonutzen war für Jugendliche zu Beginn nicht belegt. Außerdem meint er, hatte Deutschland Zeit, denn im Sommer waren die Infektionszahlen niedrig und es bestand Aussicht, dass rasch Daten aus anderen Ländern zur Sicherheit vorliegen. Außerdem betont der STIKO-Vorsitzende Mertens, dass das Risiko für Jugendliche nicht in allen Ländern gleich ist. So sind Kinder und Jugendliche in Deutschland viel häufiger übergewichtig und daher möglicherweise gefährdeter bei einer Infektion. Er betonte auch, dass die Einschätzungen der STIKO sich nur auf die Lage in Deutschland beziehen und daher sieht er keinen Konflikte mit anders lautenden Empfehlungen der EMA (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124620).

Die STIKO begründete ihren abwartenden Entscheidungsprozess damit, dass es zu wenig Sicherheitsdaten bei der Studie an 12- bis 15-Jährigen von Biontech gab. Dabei wurden nur ca. 1.300 Kinder untersucht. Seltene Nebenwirkungen könnten dabei nicht auffallen. Da Kinder meist nur milde erkranken, sah die STIKO nicht genug Begründung in der Nutzen-Risiko-Abwägung. Der Kinderarzt und Infektiologe Knuf gab jedoch zu bedenken, dass auch soziale Aspekte, die die Pandemie mit sich bringt, bedacht werden müssen. So machten Kinder enorme Entwicklungsschübe und eine andere Art von krankmachenden Faktoren durch die Einschränkungen wären bei der Impfempfehlung mit zu bedenken (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124571).

Welche Studien gibt es zu Impfungen bei Kindern?

Biontech/Pfizer teilten Ende März mit, dass der Impfstoff von Jugendlichen zwischen zwölf und 15 Jahren gut vertragen wird. Die Wirksamkeit könnte höher als bei jungen Erwachsenen sein. Über 1.000 Jugendliche erhielten das Vakzin, eine ebenso große Gruppe ein Scheinmedikament. In der letztgenannten Gruppe traten 18 Fälle von COVID-19 auf, keiner in der Verum-Gruppe (100 % wirksam). Auch die Antikörpermengen im Serum waren höher als bei jungen Erwachsenen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122600). Biontech/Pfizer gaben im September bekannt, dass in einer Studie mit mehreren Tausend Kindern zwischen fünf und elf Jahren, die mit einem Drittel der Erwachsenendosis geimpft wurden, gute Immunreaktionen ausgelöst wurden. Derzeit prüft die FDA eine Zulassung. Die Verträglichkeit sei gut. Es laufen weitere Studien für Kinder ab sechs Monaten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127462).

Das PEI berichtete nach 1,3 Millionen Impfdosen mit Comirnaty bei 12- bis 17-Jährigen von 24 männlichen und zwei weiblichen Fällen mit einer Herzmuskelentzündung. Es ist kein Todesfall aufgetreten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126571).

Moderna gab Ende Mai bekannt, dass eine Phase 2/3-Studie mit mehr als 3.000 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren eine mit Erwachsenen vergleichbare Verträglichkeit ergab. Die Wirksamkeit lag bei 93 bis 100 % an verhinderten Erkrankungen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124113).

Astrazeneca musste eine Studie mit Kindern und Jugendlichen wegen Berichten von Blutgerinnseln (Thrombosen) abbrechen.

Was ist mit der Impfung bei jüngeren Kindern?

Kinder erkranken nur sehr selten schwer. Im August waren 1 % der Intensivbetten mit Kindern oder Jugendlichen belegt. Die meisten hatten Vorerkrankungen. Das Sterberisiko liegt bei 1 bis 3 pro 100.000. Wenn das Virus die meisten Kinder und Jugendlichen in Deutschland infizieren würde, müsste man mit zwei- bis dreistelligen Todeszahlen rechnen. Studien zur Wirksamkeit bei unter 12-Jährigen werden Ende Herbst erwartet. Bis dahin wird vom Impfen gegen Empfehlung (Off-Label) gewarnt.

Wie kam es zur Empfehlung für Schwangere und Stillende und warum wurden sie zunächst nicht geimpft?

Mitte September sprach sich die STIKO für eine Impfung von Schwangeren und Stillenden mit einem mRNA-Impfstoff aus. Der Berufsverband der Frauenärzte betonte im September ausdrücklich, dass Frauen etwa ab der 13. Schwangerschaftswoche, auch gleichzeitig mit der COVID-Impfung, eine Grippeimpfung machen sollten. Die STIKO hat die gleichzeitige Impfung unterstützt. Auch Grippe kann besonders bei Schwangeren schwerer verlaufen und zu Frühgeburten führen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127770). Auch alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich impfen lassen, denn nur dann sind Frau und Ungeborenes während der gesamten Schwangerschaft geschützt. Schwangerschaft sei bei COVID-19 ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Zuvor hatte die STIKO nur solchen Schwangeren eine Impfung empfohlen, die ein Risiko für einen schweren Verlauf hatten. Im ersten Schwangerschaftsdrittel solle aber nicht geimpft werden, da das mütterliche Immunsystem zu der Zeit aktiver ist und man Fieber vermeiden möchte. Auch Stillende wird die Impfung empfohlen. Das Neugeborene würde sogar einen Nestschutz durch Antikörper, die die Mutter gebildet hat und über die Muttermilch weitergibt, geschützt. (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2021-09-10.html;jsessionid=D77B41F698F3478A7A1CEA31CE45F1E2.internet121, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127150).

Es gibt bereits erste Daten aus den USA, dass die Impfung bei Schwangeren nicht mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko verbunden ist (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784193, https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2113891, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127225). In einer Studie wurde die Muttermilch einiger stillender Frauen untersucht, die mit mRNA-Impfstoffen

geimpft wurden. Die mRNA war innerhalb von 48h in keiner der Proben nachweisbar, daher wird nicht von einer Übertragung des Impfstoffes auf den Säugling ausgegangen (https://media.jamanetwork.com/news-item/evaluation-of-messenger-rna-from-covid-19-vaccines-in-human-milk/, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125357). Moderna hat in tierexperimentellen Studien keine Schäden auf trächtige Tiere oder deren Nachkommen nach Impfung feststellen können (https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2783112, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120484).

Schwangeren und Stillenden wurde zunächst die Impfung nicht empfohlen, da diese in den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren. Der STIKO-Vorsitzende Mertens empfahl Schwangeren die Impfung zunächst nicht, sah aber im Einzelfall nach Beratung eine Möglichkeit. Aus seiner Sicht waren die Daten auch nach ersten Studien noch nicht ausreichend, da zu wenige Schwangere beobachtet wurden und keine Studie abgeschlossen war. Die WHO empfahl im Sommer 21 solche Schwangere zu impfen, die ein hohes Risiko haben, einen schweren Verlauf zu erleiden.

Die Impfstoffhersteller haben meist in den Studien keine Schwangeren geimpft, jedoch werten sie Impfungen bei bis dahin unbekannten Schwangerschaften aus. Es ist sehr wahrscheinlich, dass eine Impfung nicht schädlich für das Kind ist. Im Gegenteil, mehrere deutsche Fachgesellschaften betonten vor der STIKO-Empfehlung, dass Schwangere nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden sollten. Gerade Schwangere mit hohem Risiko für eine Infektion oder schwerem Verlauf sollten in diese Erwägung mit einbezogen werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass infizierte Schwangere das Ungeborene passiv immunisieren: dabei werden, wie bei anderen Krankheiten oder auch bei anderen Impfungen, Antikörper über die Plazenta übertragen (https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00053-3/fulltext). Die mRNA-Impfstoffe sind meist nur wenige Tage im Körper nachweisbar und befinden sich v. a. in lokalen Lymphknoten. mRNA kann nicht in den Zellkern gehen und das Erbgut verändern, stattdessen wird sie abgebaut.

Einige Studien, die bei Schwangeren und Stillenden durchgeführt wurden: In den USA wird Schwangeren und Stillenden die Impfung empfohlen. Laut amerikanischer Seuchenschutzbehörde ist das Sterberisiko einer Schwangeren bei COVID-19 um 70 % erhöht. 1 von 1.500 würde durch COVID-19 versterben. Außerdem werden sie drei Mal häufiger auf einer Intensivstation behandelt als Gleichaltrige. Nun teilten die CDC (amerikanische Seuchenschutzbehörde) erste Studienergebnisse mit, v. a. von Schwangeren der letzten zwei Drittel der Schwangerschaft. Vom ersten Trimenon (Schwangerschaftsdrittel), in dem allerdings die meisten Fehlbildungen und Aborte auftreten können, folgen die Auswertungen noch. Sie fanden keinerlei Auffälligkeiten und keine nachweisbaren Schäden für Mütter und Kinder (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104983, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123237, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126333). In einer US-Studie wurden 84 Schwangere, 31 stillende und 16 weitere Frauen geimpft (Biontech/Pfizer und Moderna). Die Immunantworten waren bei allen vergleichbar. Antikörper waren sowohl in der Muttermilch als auch im Nabelschnurblut vorhanden – das heißt, die Antikörper gingen über den Mutterkuchen auf das Ungeborene. Antikörper in der Muttermilch gehen für

gewöhnlich in der Stillzeit auf den Säugling über (Nestschutz). Die Autor/innen vermuten, dass das auch bei geimpften Müttern der Fall ist (https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00187-3/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122403). In einer großen amerikanischen Studie werden derzeit mehr als 10.000 Frauen untersucht, die entweder schwanger sind, stillen oder schwanger werden wollen. In einer ersten Zwischenauswertung schien die Impfung gut vertragen zu werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126490).

Warum ist die Wirksamkeit des Astrazeneca-Impfstoffes geringer als bei den mRNA-Impfstoffen?

Genau weiß man es nicht, jedoch ist die Wirkung bei größerem Abstand der Zweitdosis (zwölf Wochen) verbessert. Bei diesem Impfstoff wurden in den Studien auch verschiedene Dosierschemata angewandt. Expert/innen gehen davon aus, dass ein anderes Design der Impfstoffgabe eventuell zu einer höheren Wirksamkeit führen könnte. Dafür gibt es mehrere Hinweise. Der Impfstoff basiert, ähnlich wie der russische Impfstoff Sputnik V, auf einem Adenovirus als Trägervirus. Diese Adenoviren sind unschädlich und so verändert, dass sie sich nicht mehr vermehren können. Allerdings kann es sein, dass der Körper nach der ersten Dosis eine Immunität gegen das Vektorvirus entwickelt. Man muss sich vorstellen, dass viele Viren der zweiten Dosis dann schon von der Immunabwehr attackiert werden, bevor sie die Immunstimulation für die Impfung auslösen. Dieses Phänomen ist bekannt. Daher verwendet Russland bei Sputnik V ein anderes Adenovirus bei der zweiten Dosis. Laut dem russischen Hersteller ist die Wirkung von Sputnik V ähnlich hoch wie die der mRNA-Wirkstoffe, jedoch werden die Studienergebnisse von Expert/innen kritisch gesehen. Ein zweiter Hinweis ist, dass in einem Studienarm der Zulassungsstudie bei der ersten Dosis nur halb so viele Viren geimpft wurden. Dabei würde der Körper weniger Immunität gegen das Adenovirus bilden und ist empfänglicher für die zweite Dosis. Die Wirkung könnte dann bei über 90 % liegen, allerdings sind die Daten nicht robust, da zu wenige Teilnehmer/innen in diesem Studienarm waren. Daher hat die EMA, bis mehr Daten vorliegen, das Dosierschema mit voller Dosis empfohlen. Die STIKO vermutet aufgrund der ihr vorliegenden Daten, dass die Wirkung des Impfstoffs erhöht ist, wenn die zweite Dosis später verabreicht wird: daher empfiehlt sie die zweite Dosis nach neun bis zwölf Wochen. Eine Folgestudie des Herstellers bestätigte diese Einschätzung durch eine deutlich erhöhte Wirksamkeit. Während Erkrankungen bei Gabe der zweiten Dosis nach sechs Wochen nur um 54 % reduziert waren, wurden nach zwölf Wochen bereits 82 % verhindert – deutlich ähnlicher den mRNA-Impfstoffen. Weiterhin wurde festgestellt, dass circa drei Wochen nach Erstdosis bereits eine Wirksamkeit von über 75 % erreicht wird, die aber nach drei Monaten ohne Zweitdosis nachlassen würde. Außerdem verhindert der Impfstoff Übertragungen von SARS-CoV-2 (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120793).

Jedoch ist auch bei dieser Diskussion um die Vektorimpfstoffe zu beachten, dass die Wirksamkeit sehr zuverlässig gezeigt wurde. Zum Vergleich: 60 % Wirksamkeit erreichen Influenza-Vakzine bei einer guten Übereinstimmung mit der saisonalen Variante. Die

Wirksamkeit nach den nun empfohlenen zwölf Wochen liegt bei über 80 %. Menschen, die nach Impfung erkranken, haben deutlich häufiger nur milde Verläufe. Außerdem fehlen auch direkte Vergleichsstudien zwischen den drei zugelassenen Impfstoffen, die durchaus auch andere Verhältnisse zeigen könnten.

Sicher kann man Bedenken verstehen, wenn man weiß, dass andere Impfstoffe nach Stand derzeitiger Erkenntnisse wirksamer sind. Aber in Anbetracht der Knappheit der Impfstoffe auf absehbare Zeit und der Gefahren durch das Pandemiegeschehen erfolgten damals die Entscheidungen der EMA und SITKO. Der Impfstoff erfüllt aber auch ohne diesen „Druck" die normalen Zulassungskriterien.

Ist es wichtig, dass man die zweite Dosis des Astrazeneca-Impfstoffes erst nach zwölf Wochen erhält?

Ja! Bei einer Verlängerung des Abstandes zwischen Erst- und Zweitdosis konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit mit über 80 % verhinderten Infektionen deutlich gesteigert ist, und damit den mRNA-Impfstoffen ähnlicher ist.

Wie wirkt sich die Verzögerung der Zweitdosis aus?

Beim Astrazeneca-Impfstoff konnte früh gezeigt werden, dass eine Gabe der Zweitdosis nach zwölf Wochen eine deutlich höhere Wirksamkeit hat (80 % statt 55 % nach vier bis acht Wochen). Auch bei Comirnaty gibt es erste Erkenntnisse: bei über 80-Jährigen wurde einmal nach drei Wochen und in einer anderen Gruppe nach zwölf Wochen die zweite Dosis verabreicht. Untersucht wurde jeweils zwei Wochen nach der Zweitdosis. Die Antikörpermengen beim langen Intervall waren deutlich höher – daher wird eine längere Immunität vermutet. Jedoch sind die Personen vor der zweiten Dosis länger unzureichend geschützt. Sowohl Antikörperantwort als auch T-Zellen waren ungenügend nach der ersten Dosis stimuliert, um vermutlich sicher schützend zu wirken. Ebenfalls könnte es sein, dass die T-Zell-Antwort beim langen Intervall etwas schwächer ist (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.15.21257017v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123931). Eine spannende Untersuchung zum Thema Intervallverlängerung gibt es aus England. Bereits im Dezember 20 entschied man sich, das Intervall bei Comirnaty (damals drei Wochen empfohlen) auf zwölf Wochen zu verlängern, um mehr Menschen zu impfen. War das Intervall derart verändert, waren es doppelt so viele Antikörper und diese waren effektiver gegen Varianten, inkl. Delta (https://www.pitch-study.org/PITCH_Dosing_Interval_23072021.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125896).

Die unterschiedlichen Intervalle bei der Zulassungsstudie mit Vaxzevria waren nicht geplant. Ursprünglich plante Astrazeneca eine Einmaldosis. Da aber weitere Studien zeigten, dass eine zweite Dosis sinnvoll ist, wurden die, bei denen die Erstdosis lange zurücklag, zweitdosisgeimpft. Die Immunantwort war, gemessen an den Antikörpermengen und an der T-Zell-Immunität, mit einem längeren Intervall stärker

(https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3873839, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125117).

Sollen Menschen nach Infektion geimpft werden?

Die STIKO empfiehlt Genesenen sechs Monate nach einer labordiagnostisch gesicherten Infektion eine einmalige Dosis. Möglich ist sie aber bereits vier Wochen nach Abklingen der Symptome. Es gibt Folgendes dabei zu bedenken, selbst wenn man hohe Antikörperlevel hat nach einer Infektion: 1. Nicht alle Antikörper sind wirksam. 2. Bei manchen Menschen fallen die Antikörperwerte schnell ab. 3. Studien belegen die sehr gute Schutzwirkung einer einmaligen Dosis (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125100). 4. Bei Genesenen kommt es nach sechs bis zwölf Monaten häufiger zu erneuten Infektionen. Amerikanische Wissenschaftler/innen haben ausgerechnet, dass Personen, die sich nach einer überstandenen Infektion nicht impfen lassen, ein 2,3-fach erhöhtes Risiko haben an COVID-19 zu erkranken (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e1.htm?s_cid=mm7032e1_w, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126274).

Ende März veröffentlichten Forscher/innen aus England eine Studie, bei der Genesene mit einer Dosis Comirnaty geimpft wurden. Die Wirkung war ähnlich einer zweiten Dosis. Die Immunreaktion (Antikörper und T-Zellen) war um ein Vielfaches verstärkt und breiter wirksam, ebenfalls gegen die neuen, infektiöseren Varianten. Selbst die Erstdosis verringert Infektionen um 80 %, nach der Zweitdosis um 90 % (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3812375, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122513).

Reicht auch schon eine Impfstoffdosis?

Kurzantwort: Nein. Gerade bei der Delta-Variante ist der Impfschutz nach einer Impfdosis zu gering.

Außer beim Impfstoff Janssen wurde der Impfschutz bei Einmalgabe in den Zulassungsstudien nicht weiter getestet. In den anderen Studien wurde mit zwei Dosen immunisiert, auch weil kleinere Vorstudien Vorteile für eine zweimalige Injektion ergaben. Viele Studien bestätigen nun, dass die zweite Dosis wie ein Verstärker („Booster“) wirkt. Die Antikörpermengen vervielfachen sich teils um mehr als das 10-fache. So konnte ich das auch in der Infektionsstudie bei Studierenden, die ich im Wintersemester leitete, beobachten. Etwa eine Woche nach der zweiten Dosis waren die Werte teils 20-fach oder mehr erhöht, wenn man sie mit Werten nach der Erstdosis vergleicht. Das zeigten auch schon Vorstudien der Hersteller.

Wie in vielen anderen Ländern wurde auch in Deutschland die zweite Dosis zu Beginn der Impfkampagne später als im ursprünglichen Impfschema der Zulassungsstudien verabreicht. So konnten mehr Menschen zumindest teilweise geschützt werden. Anfangs gab es Vorbehalte, weil man nicht wusste, ob auch eine Dosis schon schützt und ob die Wirkung der zweiten Dosis vermindert sein könnte. Mittlerweile weiß man, dass auch die erste Dosis einen

Teilschutz erzeugt (deutlich weniger bei der Delta-Variante), und alle derzeit praktizierten Zeitabstände sind nicht nachteilig für die Wirkung. Mehrere Studien belegen sogar eine positive Wirkung auf den Impfschutz (mit Ausnahme des längeren Intervalls). Zusätzlich zeigen ältere Personen, zu Beginn die Hauptzielgruppe der Impfung, generell schwächere Impfreaktionen. Es ist also davon auszugehen, dass sie weniger geschützt wären und nach einer Dosis die Wirksamkeit kürzer anhält. Bei anderen Viruskrankheiten gibt es sogar das Phänomen, dass bei einer geringen Stimulation des Immunsystems infektionsverstärkende Antikörperkonstellationen entstehen können. Man nennt das „antibody dependent enhancement". Außerdem gab es bei anderen Viruserkrankungen bei einer schwachen Immunantwort häufiger Virusvarianten, die der Immunität entgehen können (immune escape-Mutationen).

Eine sehr aufschlussreiche Studie zeigt die Wichtigkeit der zweiten Dosis. Dabei wurde die Immunantwort von Menschen, die eine Dosis Comirnaty erhielten (ohne vorige Infektion), mit denen, die eine Dosis nach Infektion erhielten. Die Immunantwort war deutlich höher, wenn zuvor ein Infekt stattfand. Die Impfung hatte eine Boosterwirkung, wie es auch bei der zweiten Dosis der Fall war, was auch getestet wurde. Dabei war die Immunantwort hochwirksam gegen die Alpha- und Beta-Variante. Bedenklich in Hinsicht auf die Diskussion um die Streckung der Gabe der Zweitdosis war, dass bei vielen nach der Erstdosis ohne vorherige Infektion die Antikörper die Alpha-Variante nicht neutralisieren konnten. Es kann aber sein, dass das durch eine starke T-Zell-Antwort kompensiert werden könnte (https://science.sciencemag.org/content/early/2021/04/29/science.abh1282, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123528).

Eine interessante Studie zur Berechnung der Wirksamkeit einer Einmalimpfung oder Streckung der Zeit bis zur zweiten Dosis, findet sich hier: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119959.

Warum sollen Menschen nach einer Erstdosis Vaxzevria mit einem mRNA-Impfstoff geimpft werden?

Das hat die STIKO im Sommer 21 empfohlen. Grundlage sind die sehr positiven Ergebnisse der Studien zur Wirksamkeit einer solchen Mischimpfung (heterologe Impfung). Außerdem ist der Impfschutz aller Impfstoffe durch die Delta-Variante etwas mehr vermindert. Die zweite Dosis kann ab vier Wochen verabreicht werden. Das sei ein Vorteil, denn bei Vaxzevria wird ein Abstand von mindestens neun, besser zwölf Wochen empfohlen. Die Impfreaktionen können innerhalb der ersten 48h stärker sein (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125248).

Was weiß man über die Anwendung eines anderen Impfstoffs bei der Zweitdosis (heterologe Impfung)?

Kurzantwort: Heterologe Impfungen wurden bisher gut vertragen und lösen bei der Kombination Erstdosis Vektorimpfstoff + Zweitdosis mRNA-Impfstoff eine bessere Immunantwort aus, als eine homologe Immunisierung mit Vektorimpfstoffen alleine.

Nach der Feststellung der STIKO und anderer Expertengremien, dass die Impfung mit Vaxzevria in sehr seltenen Fällen bei jüngeren Menschen mit einer Sinusvenenthrombose (oder anderen Gerinnungsstörungen) einhergehen könnte, empfahl sie auch durch die gute Verfügbarkeit des Biontech/Pfizer-Impfstoffs die Anwendung nur noch bei über 60-Jährigen. Bis dahin waren aber schon viele unter 60-Jährige mit einer Dosis geimpft. Die STIKO empfiehlt die Zweitdosis ab vier Wochen nach der Erstdosis mit einem mRNA-Impfstoff zu vervollständigen.

In einer Studie aus Deutschland wurde die Immunantwort zwischen Astra-Astra, Biontech-Biontech und Astra-Biontech untersucht. Astra-Biontech war ähnlich effektiv wie Biontech-Biontech, während Astra-Astra das Immunsystem weniger zu stimulieren schien. Jedoch wurden in der Studie keine Infektionsereignisse ausgewertet (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.13.21258859v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124767). In einer Studie aus England wird ebenfalls untersucht wie sich homo- und heterologe Impfschemen unterscheiden. Kombinationen von Erst- und Zweitdosis waren dabei: Astra-Astra, Biontech-Biontech (homolog), Astra-Biontech, Biontech-Astra (heterolog). In einer ersten Zwischenauswertung wurden die Impfreaktionen verglichen. Bei den heterologen Kombinationen waren die vorübergehenden Impfreaktionen (grippeähnliche Symptome) häufiger. Sonst wurden alle Kombinationen gut vertragen. Einschränkend muss betont werden, dass nur ältere Menschen teilnahmen und die Gruppen evtl. in ihren Eigenschaften nicht komplett vergleichbar sein könnten (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01115-6/fulltext#coronavirus-linkback-header, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123767). Im Juni wurden die Ergebnisse veröffentlicht. Astra-Astra erzeugte nur circa ein Zehntel der Antikörpermengen im Vergleich zu Biontech-Biontech. Die Immunantwort war in Bezug auf Antikörpermengen bei Astra-Biontech ähnlich hoch wie bei Biontech-Biontech. Die T-Zell-Immunität war vielleicht sogar noch besser. Bei der Kombination Biontech-Astra war der Antikörperwert zwischen den beiden homologen Kombinationen. Das heißt aber nicht, dass der Schutz mit Astra-Astra deutlich schlechter ist. Denn Astra-Astra ist noch wirksamer, wenn es nach acht oder besser zwölf Wochen zwischen Erst- und Zweitdosis gegeben wird. Die Schutzwirkung vor der Erkrankung liegt bei knapp 80 %, vor schweren noch höher. Auch gegen die Delta-Variante schützt sie in 90 % vor einem Krankenhausaufenthalt (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125153). In Schweden wurde auch die gute Immunreaktion einer heterologen Impfung gezeigt. Teilnehmer/innen wurde freigestellt, ob sie sich nach einer Erstdosis mit Vaxzevria mit einer zweiten gleichen Dosis impfen lassen oder mit Comirnaty bzw. Spikevax. Die Antikörperwerte waren mit Comirnaty 5-fach höher als beim homologen Schema, bei Spikevax sogar um das

mehr als 100-fache. Auch in Neutralisationstests waren die heterologen Schemen überlegen (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2110716, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125647). In einer Studie aus Spanien (nur als Pressemitteilung) wurde die Kombination Astra-Biontech mit alleiniger Astra-Erstdosis verglichen. Die Impfantwort mit zusätzlich Comirnaty war stark erhöht im Vergleich zur einmaligen Vaxzevria-Impfung und war im Literaturvergleich doppelt so stark (neutralisierende Antikörper) als nach einer Zweitdosis mit Astra. Impfreaktionen waren nicht so ausgeprägt vorhanden wie in der britischen Studie – allerdings fehlt der direkte Vergleich mit einer Astra-Astra-homolog geimpften Gruppe (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124025).

Unabhängig von den derzeitigen Empfehlungen und Studien dazu wurde dieses Verfahren mit zwei verschiedenen Impfstoffen zu immunisieren als möglicherweise sinnvoll diskutiert, da es die Immunantwort breiter aufstellen würde. Das eigentliche Antigen, gegen das der Körper eine spezifische Immunantwort bildet, ist bei allen verfügbaren Impfstoffen das Spike-Protein. Mit diesem Eiweiß „dockt" das Virus an Zellen. Immunität gegen diese Struktur ist wesentlich zur Neutralisierung des Erregers.

Welche Impfreaktionen und Nebenwirkungen treten bei den neuen Impfstoffen auf?

Kurzantwort: Alle Impfstoffe werden als sicher eingestuft. Impfreaktionen sind häufig und zeigen die Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff. Sie können lokal an der Einstichstelle oder systemisch auftreten und ähneln einer Erkältung. Jedoch dauern sie fast immer weniger als 48h. Schwere Nebenwirkungen sind sehr selten, so selten, dass sie erst auffielen, als Millionen Menschen geimpft wurden. schwere allergische Reaktionen, Herzmuskelentzündungen (v. a. junge männliche Personen, fast immer milde und heilen vollständig aus) und Gerinnungsstörungen (Vektorimpfstoffe, diese können mittlerweile besser behandelt werden, daher sollten v. a. starke Kopfschmerzen nach der Impfung schnell ärztlich begutachtet werden). Es sind keine Langzeitnebenwirkungen bekannt.

In den ungefähr zwei Monaten Nachbeobachtungszeiträumen bei den großen Zulassungsstudien der Biontech/Pfizer-, Moderna-, Johnson & Johnson- und Astrazeneca-Impfstoffe wurden unerwünschte Wirkungen genau dokumentiert und veröffentlicht. Der Sicherheitsaspekt bei einem Impfstoff ist insbesondere für die Akzeptanz der Impfung in Bevölkerungsgruppen wichtig, für die wenig Gefahr durch SARS-CoV-2 ausgeht. Mittlerweile sind weltweit Millionen Menschen geimpft worden. Beide mRNA-Impfstoffe werden in Bezug auf Impfreaktionen und Nebenwirkungen gleichwertig beurteilt. Auch die Vektorimpfstoffe von Astrazeneca und Johnson & Johnson zeigen übliche Impfreaktionen. Impfreaktionen sind nicht mit Nebenwirkungen gleichzusetzen und sind als eine „gewünschte" Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff zu verstehen. Das Ausbleiben einer solchen Reaktion („Impfung gut vertragen") bedeutet jedoch nicht, dass die Impfung unwirksam ist. Impfreaktionen können lokal an der Injektionsstelle oder systemisch auftreten. Häufigste lokale Reaktionen waren Schmerzen an der Einstichstelle. Systemische Reaktionen sind grippeähnlich, am häufigsten wurden Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen angegeben. Diese Reaktionen klangen in der Regel nach ein bis zwei Tagen ab. In nur wenigen Fällen kam

es zu Fieber. Die meist nur kurz andauernden Symptome waren nach der zweiten Dosis häufig stärker. Es traten bei den mRNA-Impfstoffstudien eine Handvoll Fälle mit vorübergehender Lähmung des Gesichtsnervs auf. Der Zusammenhang wird weiter untersucht. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den Impfstoffgruppen genauso selten auf wie in den Scheinmedikamentgruppen (Placebo). Es gab keinen Todesfall, der auf die Gabe mit den Impfstoffen zurückgeführt werden konnte.

Jede/r Geimpfte kann Nebenwirkungen melden. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sammeln die Daten und überwachen die Verträglichkeit und Wirksamkeit laufend und achten insbesondere auf abweichende Beobachtungen zu den Ergebnissen der Impfstoffstudien. Hier können Nebenwirkungen gemeldet werden: SaveVac 2.0 (App zur Erhebung der Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen): https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201222-safevac-app-smartphone-befragung-vertraeglichkeit-covid-19-impfstoffe.html oder https://nebenwirkungen.bund.de/nw/DE/home/home_node.html. In diesen großen Studien wurden zwar jeweils Zehntausende geimpft, aber das reichte nicht aus, um sehr seltene Nebenwirkungen festzustellen. Diese werden in den folgenden Absätzen beschrieben.

Nach den ersten über ein Dutzend Millionen geimpften Menschen in den USA (Biontech/Pfizer und Moderna) wurden übliche bereits in den Zulassungsstudien beschriebenen Impfreaktionen beobachtet (lokale Symptome an der Einstichstelle, Allgemeinsymptome, die einem grippalen Infekt ähneln). Allergische Reaktionen traten sehr selten auf (4,5 pro 1 Million). Kein Todesfall konnte mit einer Impfung in Verbindung gebracht werden.

Auch das PEI veröffentlichte Daten zu Meldungen nach den ersten 8,8 Millionen Impfdosen. Schwerwiegende Reaktionen waren sehr selten, hatten meistens keinen klaren Bezug zur Impfung und könnten mit den schweren Vorerkrankungen zusammenhängen. Impfreaktionen traten bei allen Impfstoffen auf: lokal oder systemisch grippeähnlich. Während bei Comirnaty lokale Schmerzen, Kopfschmerzen und Müdigkeit dominieren, sind bei Vaxzevria Grippe-Symptome wie Fieber und Schüttelfrost häufiger. Spikevax-Geimpfte berichten selten über Hautausschläge (https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-12-03-21.pdf?__blob=publicationFile&v=, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122061).

Zwar traten in den Zulassungsstudien der mRNA-Impfstoffe keine schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) auf, in den USA wurde nach millionenfacher Anwendung eine Häufigkeit von 10 auf 1.000.000 Impfdosen angegeben. Laut PEI ist das nicht außergewöhnlich im Vergleich zu anderen Impfstoffen. Menschen mit Allergien dürfen geimpft werden, daher wird bei jedem eine 15-minütige Nachbeobachtung durchgeführt. Wenn jedoch bereits allergische Reaktionen bei früheren Impfungen auftraten oder eine Allergie gegen Polyethylenglykol (PEG), das als mögliches Allergen in den Lipidnanopartikeln vorkommt, müssen Alternativen oder eine längere Beobachtungszeit nach Injektion bedacht werden. (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7008e3.htm, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121390). Eine weitere Studie mit Zehntausenden Geimpften (mRNA-Impfstoffe von Biontech/Pfizer und

Moderna) konnte zeigen, dass bei circa 2 % aller Geimpften allergische Reaktionen auftreten. Alle Fälle erholten sich vollständig (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777417, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121934).

Das Paul-Ehrlich-Institut beziffert Herzmuskel- oder Herzbeutelentzündung nach Anwendung von mRNA-Impfstoffen bei circa 0,4 Fällen pro 100.000 Impfdosen über alle Altersklassen. Thrombosen (auch als Thrombosen mit Thrombozytopenie-Syndrom bezeichnet) sei eine sehr seltene Nebenwirkung bei Vektorimpfstoffen und betreffe Frauen und Männer aller Altersklassen (https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-30-06-21.pdf?__blob=publicationFile&v=3, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125634).

Bei Vaxzevria wird seit Juni 21 auch das sogenannte Kapillarlecksyndrom als sehr seltene Nebenwirkung genannt, wenn es zuvor schon mal auftrat. Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch Ödeme, Blutdruckabfall und kann lebensbedrohlich sein (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124624).

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA nennt das Guillain-Barré-Syndrom als sehr seltene Nebenwirkung bei der Impfung mit Janssen. Es gab circa 100 Verdachtsfälle nach 12 Mio Impfungen. Das Syndrom ist Folge einer Autoimmunreaktion gegen Nerven und kann vielfältige Symptome mit sich bringen: Muskelschwäche, Sensibilitätsstörungen u. a. Die meisten Patienten erholen sich aber. Auch COVID-19 kann mit einem solchen Syndrom einhergehen (https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30109-5/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125517). Auch bei Vaxzevria wurden Fallserien veröffentlicht mit einem möglichen Zusammenhang zum Auftreten des Syndroms. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie sieht jedoch keinen belegten Zusammenhang. Jährlich erkranken in Deutschland mehr als 1.000 Menschen daran. Derzeit sehen sie keine ungewöhnliche Häufung, die mit der Impfung in Verbindung stehen könnte (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125572). Dennoch empfahl die europäische Arzneimittelbehörde, einen Warnhinweis bei Vaxzevria zu verwenden. Es sei kein ursächlicher Zusammenhang bekannt und auch die Fallzahlen sehr gering, aber der zeitliche Zusammenhang mit der Impfung und die teilweise Schwere einer solchen Komplikation seien mit zu beachten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125634).

Bei den mRNA-Impfstoffen wurden sehr wenige Fälle von Fazialisparesen (Gesichtslähmung) beschrieben. Die Überwachungsbehörden vieler Länder beobachteten, ob es bei den millionenfachen Impfungen zu Häufungen kam. In den USA wurde kein Zusammenhang beobachtet, in Deutschland sah das Paul-Ehrlich-Institut einen genügend belegten Zusammenhang und nahm den Hinweis in Wirkstoffinformation auf. In Hongkong wurde nur ein Trend gefunden. Da dort auch der chinesische Totimpfstoff CoronaVac geimpft wird, konnten sie beide Impfstoffe vergleichen und fanden bei Letzterem einen Zusammenhang von solchen Paresen mit der Impfstoffgabe, nicht jedoch bei Comirnaty

(www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00451-5/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126462).

Welche Möglichkeiten gibt es für Menschen mit Allergien?

Die Impfstoffe gegen SARS-CoV-2, wie viele andere Impfstoffe auch, können in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen führen, in sehr seltenen Fällen zu einer schweren Reaktion. In einem israelischen Impfzentrum wurde ein Algorithmus entwickelt, um Menschen mit hohem Risiko für eine solche Reaktion zu identifizieren. Mit einer Nachbeobachtung bis zu zwei Stunden, argumentieren die Autor/innen, verliefen die meisten Reaktionen milde oder waren gut behandelbar. Immerhin 10 % der Amerikaner/innen, die noch nicht geimpft sind, geben an, dass sie Angst vor einer allergischen Reaktion haben (https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2783626, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126886).

In einer anderen Studie wurden mehr als 100 Personen mit dem gleichen mRNA-Impfstoff bei der Zweitdosis geimpft, obwohl es bei der Erstdosis zu einer allergischen Reaktion kam. Insgesamt waren die Reaktionen milder, jedoch bekam circa ein Drittel ein antiallergisches Medikament im Vorfeld. Es wird empfohlen, dass man sich nach einer allergischen Reaktion beim Allergologen/in vorstellt (https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2782348, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125910).

Was weiß man zu den sehr seltenen Gerinnselbildungen bei Vektorimpfstoffen?

Kurzantwort: Diese Nebenwirkungen sind sehr selten und können beide Geschlechter und alle Altersklassen (eher Jüngere) betreffen. Der Mechanismus, wie es dazu kommt, ist bekannt und gleicht einer autoimmunen Reaktion. Die Gerinnsel können überall im Körper auftreten und zu schweren Störungen führen. Früh erkannt (Warnhinweise: Kopfschmerzen oder weitere Symptome nach mehr als zwei Tagen nach der Impfung) sind sie mittlerweile gut behandelbar.

Diese Nebenwirkungen sind sehr selten, traten aber sowohl bei Vaxzevria als auch bei Janssen auf. Daher wurde früh vermutet, dass es mit der Impfstoffklasse der Vektorviren zusammenhängt. Zusammenfassend wird das Krankheitsbild impfstoffinduzierte immune thrombotische Thrombozytopenie (VITT) genannt, kann also mit Thrombosen und Blutungen (Thrombozytenmangel) einhergehen. Treten diese in den großen venösen Blutleitern des Schädelinneren (Sinusvenen), kann die Gerinnselbildung tödlich verlaufen. Bis 8. April 2021 gab es in Deutschland 46 Fälle von Sinusvenenthrombosen. Diese Verstopfung der Hirnvenen führte bei acht Personen zum Tod. Die meisten Fälle betrafen Frauen unter 60 Jahren. Symptome sind Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit (was aber in den ersten beiden Tagen nach einer Impfung eine „normale" Impfreaktion ist), epileptische Anfälle, Lähmungen oder Sprachstörungen (diese Beschwerden sollten nie nach einer Impfung auftreten). Ein gleichzeitiger Mangel an Blutplättchen kann auch zu Blutungen führen. Im Gegensatz zu Schlaganfällen ist die Entwicklung der Symptome bei Sinusvenenthrombose eher langsam zunehmend und die Beschwerden treten eher beidseitig auf. Die VITT kann mit einer

allgemeinen Gerinnungsstörung einhergehen (disseminierte intravasale Gerinnung), Zeichen sind: neurologisch (Bewusstseinstrübung, Übelkeit/Erbrechen), Luftnot, Schmerzen in der Brust/Bauch/Beine, punktförmige Blutung oder Blutungsneigung. Bei einem Verdacht kann über Blutmarker (Gerinnungswerte, D-Dimere, PF4-Antikörper) und Bildgebung der Hirngefäße der Verdacht einer Gerinnungsstörung bestätigt werden. Typisch für die VITT sind erniedrigte Thrombozyten (Thrombozytopenie) und ein Anstieg der PF4-Antikörperwerte. Da eine Impfreaktion (grippeähnlichen Symptome) mit dieser Störung verwechselt werden kann, sind diese Symptome insbesondere ab vier Tage nach Impfung zu beachten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218654, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123476).

Forscher/innen aus Deutschland konnten in zwei Arbeiten klären, wie die VITT entsteht und wie man sie sogar frühzeitig behandeln kann. Wie bei einer schon länger bekannten Gerinnungsstörung, die nach Heparingabe auftreten kann (heparininduzierte Thrombozytopenie), kann es in sehr seltenen Fällen vorkommen, dass der Körper PF4-Antikörper gegen Bestandteile von Vaxzevria bildet, die während der Herstellung entstehen. Diese ähneln einem körpereigenen Eiweiß, dem PF4. Über Tage produzieren dann Immunzellen diese Antikörper. Werden es zu viele, wird eine Gerinnungskaskade ausgelöst, die fatal sein kann. In einer weiteren Studie wurde herausgefunden, dass beim VITT die Menschen schon vor den Gerinnseln an heftigen Kopfschmerzen leiden. Sie konnten zeigen, dass wenn man frühzeitig eine Behandlung beginnt, die meisten Personen überleben. Die Standardtherapie ist eine Immunglobulingabe, da diese eine Aktivierung der Blutplättchen verhindern (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2112974, https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2021013231/477080/Insights-in-ChAdOx1-nCov-19-Vaccine-induced-Immune, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127675). Behandelt wird mit Immunglobulinen und teils Steroiden. Auf keinen Fall darf Heparin gegeben werden. Eine frühe Therapie führt möglicherweise häufiger zu einer vollständigen Ausheilung (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123928). Die Deutsche Gesellschaft empfiehlt bei Kopfschmerzen oder Durchblutungsstörungen innerhalb 14 Tage nach der Impfung die Bestimmung der Blutplättchenzahl (Thrombozyten). Sind diese erniedrigt, sollen PF4-Antikörper gemessen werden. Das VITT kann sehr gut behandelt werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125676).

Hier folgen noch mehr Details zur VITT: Deutsche Forscher/innen fanden im Blut Betroffener Ähnlichkeiten mit einem länger schon bekannten Krankheitsbild: Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Anders als bei HIT ist nicht Heparin, sondern der Impfstoff der Auslöser für eine starke Immunreaktion, die im Sinne einer Autoimmunkrankheit auch die eigenen Thrombozyten attackiert (HIT-Mimicry genannt). Diese werden dabei aktiviert. Thrombozyten sind die Blutplättchen, die wesentlich für die Blutgerinnung sind. Wie bei HIT fanden die Forscher/innen im Blut verminderte Werte dieser Zellen. Als kritisches Fenster würde dann wie bei der HIT der Zeitraum vier bis 16 Tage nach der Impfung gelten. Als Gegenmaßnahme kann bei einer solchen Thrombose ein Antikörpergemisch (Immunglobuline) gegeben werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-

19?s=&p=1&n=1&nid=122232, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122730). Ein solches HIT-ähnliche Geschehen ist aber bisher nicht nur bei Gabe von Heparin bekannt gewesen, auch virale und bakterielle Infektionen, oder auch andere Pharmaka oder Gelenkprothesen wurden zuvor als Auslöser gefunden (https://www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122561). In einer italienischen Studie konnte gezeigt werden, dass Vektorimpfstoff-Geimpfte ohne VITT keine Auffälligkeiten in der Gerinnung aufweisen (https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(21)00377-7/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125676).

In einem interessanten Ärzteblattartikel wurden Expert/innenmeinungen zu den Sinusvenenthrombosen beim Astrazeneca-Impfstoff dargestellt. Zunächst wird betont, dass in noch nie da gewesener Weise die Wirksamkeit von Impfstoffen an Hunderttausenden Probanden gezeigt wurde. Für keinen anderen Impfstoff für eine andere Infektionskrankheit gibt es diese Datenlage. Beim Grippeimpfstoff wird die Wirksamkeit aufgrund Laborexperimente zu einem guten Teil geschätzt und nach der Saison rückblickend erst errechnet. Sehr seltene Nebenwirkungen sind aber selbst bei großen Zulassungsstudien, wie sie bei den COVID-Impfstoffen durchgeführt wurden, nicht ausfindig zu machen. Um eine Nebenwirkung mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:100.000 zu finden, müssten 2,3 Millionen Menschen an einer Studie teilnehmen. So fand das PEI nach über einer Million geimpfter Menschen bei Astrazeneca eine Häufung von Sinusvenenthrombosen um den Faktor 10 (10 pro 100.000 statt 1 pro Jahr). Jedoch ist die Hintergrundhäufigkeit (also wie oft Sinusvenenthrombosen in der Bevölkerung an sich vorkommen) vermutlich unterschätzt (also höher als 1 pro 100.000 pro Jahr). In England trat die Häufung zunächst nicht auf (später wurde sie aber schon beobachtet) und könnte niedriger sein im Verhältnis im Vergleich zu Deutschland. Es wird vermutet, dass das unterschiedliche Impfkollektiv eine Rolle spielt: in England wurden alle Erwachsenen mit Astrazeneca geimpft, in Deutschland zu Beginn nur unter 65-Jährige. Da in dieser Gruppe hauptsächlich Menschen in Gesundheitsberufen berechtigt waren und darin häufig Frauen tätig sind, könnte es auch sein, dass die Häufung der Vorfälle bei jüngeren Frauen auch dadurch erklärt werden kann. Insgesamt wird der Vorgang aber als Positivbeispiel gesehen wie fein granulär die Überwachung (Pharmakovogilanz) funktioniert und die Ursachensuche schnell Ergebnisse lieferte (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218523).

In einer Expertenrunde mit Prof. Mertens (Vorsitzender der STIKO) und Paul Cichutek (Präsident des PEI) im März 2021 äußerten sie sich zu den Vorfällen: betroffen waren überwiegend Frauen unter 55 Jahren. Die Thrombosen traten meist zwischen sieben und 14 Tagen nach Impfung auf. Daher rieten sie, dass man auf Zeichen einer Thrombose mehr als drei Tage nach der Impfung achten solle: Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen, anhaltende Bauchschmerzen, Sehstörungen, neurologische Symptome, Blutergüsse (nicht an der Einstichstelle). Sie sprachen sich entschieden aus, vorsorglich Gerinnungshemmer zu nehmen, da die Nebenwirkungen den Nutzen bei Weitem übersteigen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122443).

In dem nachfolgenden Absatz werden einige Studienergebnisse dargestellt: Englische Forscher/innen untersuchten Hundertausende nach Auftreten von Thrombosen der Sinusvenen oder der Leber-Portalvene nach 1) COVID-19, 2) Impfung mit mRNA-Impfstoff, 3) Influenza und 4) ohne eine dieser Bedingungen. Sie konnten feststellen, dass COVID-19 eine deutliche Erhöhung an Portalvenenthrombosen im Vergleich zu den anderen Bedingungen nach sich zieht. Bei der Sinusvenenthrombose waren die Unterschiede drastisch: während die mRNA-Impfstoffe eine circa 10-fache Erhöhung der Hintergrund-Wahrscheinlichkeit bedingten, war die Wahrscheinlichkeit bei COVID-19 hundertfach erhöht: nahezu 500 pro Million pro Jahr. Nach Influenza gab es keinen solchen Fall. Den Einfluss der Astrazeneca-Impfung untersuchten sie nicht, aber aus anderen Berechnungen würde dieser ähnlich hoch sein wie bei den mRNA-Impfstoffen. Jedoch muss betont werden, dass man Daten aus verschiedenen Studien nur sehr bedingt vergleichen kann. Außerdem bleibt zu bedenken, dass bei einem so seltenen Phänomen selbst die vielen Studienteilnehmer/innen nicht ausreichend waren, um eine klarere Aussage treffen zu können. Trotzdem zeigt es deutlich, dass COVID-19 selbst ein viel wichtigerer Risikofaktor darstellt – allein in Hinsicht auf Thrombosen (https://osf.io/a9jdq/, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123013). Im August 21 wurde eine britische Studie veröffentlicht, die 220 Fälle einer VITT, die im Zusammenhang mit Vaxzevria-Impfung auftraten, untersucht hat. Dabei traten nicht nur Sinusvenenthrombosen auf, sondern auch Verschlüsse in anderen Venen und sogar Arterien. Die Häufigkeit wurde bei unter 50-Jährigen auf 1:50.000 und bei Älteren auf 1:100.000 geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war mit 78 % deutlich höher als in früheren Veröffentlichungen; vermutlich, weil die Behandlung mit Immunglobulinen oder Plasmaaustausch mittlerweile häufig rechtzeitig erfolgt (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109908, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126373). Eine Studie aus Großbritannien konnte bestätigen, dass es nach einer Vaxzevria-Impfung sehr selten zu Gerinnseln kommen kann. Allerdings war das Risiko bei COVID-19 massiv höher (https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1931, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126776). Britische Forscher/innen wiesen im Mai 2021 darauf hin, dass auch arterielle Thrombosen mit Schlaganfällen als VITT auftreten können. Allerdings muss beachtet werden, dass auch COVID-19 in 1,4 % aller Fälle mit Schlaganfall einhergeht (https://jnnp.bmj.com/content/early/2021/06/03/jnnp-2021-326984, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124146). Eine Studie aus Schottland verglich die Häufigkeit des Auftretens von Blutungen, ITP (eine Autoimmunkrankheit, die mit Blutungen einhergehen kann) und arteriellen Gerinnseln bei Millionen Geimpften mit Vaxzevria oder Biontech. Nur bei Vaxzevria traten diese Ereignisse vermehrt auf, jedoch sehr selten. Es sei vergleichbar mit dem bei Grippe, Masern oder Hepatitis-Impfungen (https://www.nature.com/articles/s41591-021-01408-4, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124572). Eine Studie aus Dänemark ermittelte ein gering erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen nach Impfung mit Vaxzevria. Das Risiko war über alle Thrombosevarianten hinweg circa verdoppelt. Da Thrombosen aber insgesamt seltene Ereignisse sind, sollte muss das Ergebnis entsprechend eingeordnet werden. Auf jede zehntausendste Person kommt ein thromboembolisches Ereignis, davon ein Viertel Sinusvenethrombosen

(https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1114, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123667). VITT können auch bei älteren Geimpften auftreten. In einer kanadischen Fallstudie wurden drei Fälle älter als 60 Jahre beschrieben, die eine VITT nach Vektorimpfstoffgabe entwickelten. Die Gerinnsel traten überwiegend in den Arterien auf (bei Jüngeren fand man sie v. a. in den Venen). Alle überlebten, jedoch teils mit dauerhaften Einschränkungen. Vermutlich auch, weil sie nach aktuellen Empfehlungen mit hochdosierten Immunglobulinen behandelt wurden. Die Studie macht keine Aussage zur Häufigkeit dieser Komplikation (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107051, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124585).

Persönliche Einschätzung: Die Studien zur Häufigkeit der Gerinnungsstörungen weichen recht deutlich voneinander ab. In allen Untersuchungen wird aber beobachtet, dass diese Nebenwirkung sehr selten ist. Man sollte auch nicht vergessen, dass Gerinnungsstörungen auch einfach ohne COVID-19 auftreten können. Deren Häufigkeit ist nicht bekannt und hängt von vielen Faktoren ab (Geschlecht, Gesundheitszustand etc.).

Was weiß man zu den sehr seltenen Herzmuskelentzündungen bei den mRNA-Impfstoffen?

Kurzantwort: Entzündungen des Herzmuskels (Myokarditis) oder Herzbeutels (Perikarditis) treten sehr selten auf. Herzmuskelentzündungen betreffen meist junge männliche Personen und treten meist kurz nach der zweiten Dosis auf. Sie verlaufen meist milde und heilen ohne Schädigung aus. Warnzeichen in den ersten Wochen nach der Impfung sind Abgeschlagenheit, Herzrhythmusstörungen, Kurzatmigkeit und Brustschmerzen.

Bereits im Frühjahr 2021 kam es in Israel zu vermehrten Berichten von Herzmuskelentzündungen (Myokarditis) bei jungen Männern. In den USA untersuchte die Seuchenbehörde CDC nach 300 Millionen Impfdosen (überwiegend Moderna und Biontech). Insgesamt gab es 1.226 Verdachtsfälle. Meist traten sie einige Tage nach der Zweitdosis auf. Überwiegend waren es junge Männer. Häufige Symptome waren Abgeschlagenheit, Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen, aber meist dauerten die Beschwerden nur kurz an. 309 wurden ins Krankenhaus eingeliefert, neun befinden sich noch im Krankenhaus, zwei auf einer Intensivstation. Es ist zu betonen, dass auch COVID-19 in deutlich höherem Prozentsatz eine Herzmuskelentzündung auslösen kann. Auch die WHO und EMA sehen Hinweise für diese sehr seltene Komplikationen, betonen aber, dass sie meist milde verlaufen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125475). Jugendliche in den USA mit einer Myokarditis erholen sich in der Regel rasch und verbrachten im Schnitt nur zwei Tage im Krankenhaus, keiner verstarb. Vermutlich erleiden circa 60 pro Million Jugendlicher zwischen zwölf und 17 Jahren eine Herzmuskelentzündung nach Impfung. Bei COVID-19 wären es jedoch knapp 900 männliche Jugendliche und über 200 weibliche Jugendliche auf eine Million Erkrankungen, die eine Myokarditis bekommen würden (https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2783052, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126305). Die CDC gibt die Häufigkeit im August bei nur einem Fall von Myokarditis oder Perikarditis

(Herzbeutelentzündung) auf 200.000 Geimpfte an. In den USA wurden mehrere Dutzend Fälle von Herzmuskel- und Herzbeutelentzündung nach Impfung untersucht. Alle heilten folgenlos aus. Herzmuskelentzündungen traten wie oben beschrieben auf, Herzbeutelentzündungen aber eher bei Älteren und mit größerem zeitlichen Abstand nach der Erst- oder Zweitdosis (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782900, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126173). Eine weitere Studie aus den USA lieferte ähnliche Ergebnisse. Alle überwiegend junge Männer erholten sich rasch und ohne Folgen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127936). Da Herzmuskelentzündungen nur nach der ersten Dosis auftreten, wird in manchen Ländern Kindern nur eine Dosis gegeben.

Auch bei COVID-19 erkranken mehr männliche als weibliche Jugendliche an COVID-19 (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21260998v1). Auch eine große Studie in Israel konnte zeigen, dass COVID-19 deutlich häufiger mit einer Herzmuskelentzündung einhergeht als die Impfung mit Comirnaty (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110475, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126738).

Die amerikanische Seuchenbehörde CDC stellten eine spannende und eindrückliche Rechnung auf, die auch bei 12- bis 17-Jährigen eine deutlich positive Nutzen-Risiko-Einschätzung ergibt. Durch die Impfung wurde Folgendes bei 12- bis 17-Jährigen erreicht:

- bei Jungen: Auf 1 Mio vollständige Impfungen gab es circa 60 Herzmuskelentzündungen. Durch die Impfung wurden knapp 6.000 COVID-Erkrankungen verhindert, über 200 Krankenhausfälle, 71 Intensivbehandlungen, 2 Todesfälle

- bei Mädchen: Auf 1 Mio vollständige Impfungen circa 10 Fälle von Herzmuskelentzündungen. Die Impfung verhindert 8.500 COVID-Erkrankungen, knapp 200 Krankenhausaufenthalte, 38 Intensivbehandlungen, 1 Todesfall

Was steckt hinter den Befürchtungen, dass die neuen Impfstoffe die Fruchtbarkeit von Frauen vermindern?

Diese These wird insbesondere in sozialen Medien verbreitet und gilt in Fachkreisen als „fake news". Es gibt einen wissenschaftlichen Hintergrund, der argumentativ angeführt wird. Die Impfstoffe erzeugen eine Immunität gegen das virale Spike-Eiweiß. Es gibt eine 0,75-prozentige Sequenzähnlichkeit mit einem plazentaren (Mutterkuchen) Eiweiß. Daher wurde die mögliche Gefahr einer Autoimmunreaktion postuliert. Aber sehr viele Befunde sprechen dagegen: 1. das plazentare Eiweiß ist eigentlich unzugänglich für Antikörper, 2. würde diese These stimmen, müssten Frauen, die eine natürliche Infektion durchgemacht haben, solche Autoimmunreaktionen gezeigt haben, da dabei viel mehr Spike-Eiweiß (durch das Virus) selbst im Körper hergestellt wurden – das ist aber nicht der Fall!, 3. ein therapeutisch eingesetzter Antikörper (Temelimab) zeigt eine über 80-prozentige Homologie (Übereinstimmung) mit dem plazentaren Eiweiß, bindet aber praktisch nicht an dieses (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&n=1&nid=120483). Leider führen „fake news" wie dieser zu einer verminderten Impfbereitschaft bei jungen Frauen.

Welchen Einfluss hat die Impfung auf den weiblichen Zyklus?

Es gibt Beobachtungen, dass es nach der Impfung zu vorübergehenden Zyklusstörungen kommt. Die Fruchtbarkeit ist nicht beeinträchtigt. Solche Störungen sind häufig und treten auch bei anderen Impfungen oder Infekten auf.

Darf ich fiebersenkende Mittel nach der Impfung einnehmen?

Die Frage, wie sich die Einnahme von COX-Hemmern (wie Aspirin oder Paracetamol) auf die Impfantwort auswirkt, ist umstritten. Es gibt bisher keine Daten zu COVID-19. Bei anderen Impfungen wurden verringerte Antikörpermengen beschrieben, wenn präventiv mit der Impfung solche Mittel eingenommen wurden. Eine andere Studie deutet darauf hin, dass man zumindest in den ersten sechs Stunden danach keine solchen Medikamente nehmen sollte (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121976).

Darf ich zeitgleich auch mit einem anderen Impfstoff geimpft werden?

Die STIKO riet anfangs als Vorsichtsmaßnahme zu einem zweiwöchigen Abstand. Mittlerweile sehen sie keine Bedenken bei einer parallelen Impfung mit z. B. einem Influenza-Impfstoff (oder anderen Totimpfstoffen) (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127448). Es gibt sogar schon eine Studie, die zeigen konnte, dass eine gleichzeitige Impfung gegen Influenza keine schwächere Immunantwort gegen SARS-CoV-2 auslöst (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3931758, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127817).

Wie können Antikörpertests die Impfkampagne unterstützen?

Neuere hochwertige Antikörpertests können über einen Standard der WHO verglichen werden. Aussagen zu Mengen der Antikörper sind dann vergleichbar. Künftig wird man an der Menge noch besser ablesen können, wie sicher eine Person vor einer Infektion geschützt ist (wie bei Hepatitis B). Da verschiedene Antikörper nachgewiesen werden können (gegen N- oder Spike-Protein) kann verlässlich zwischen Impfung und Infektion unterschieden werden, da bei der Impfung nur Antikörper gegen das Spike-Eiweiß gebildet werden. Daher spricht sich der Verband der deutschen Laborärzte (BDL) dafür aus, dass allen Geimpften auch ein Antikörpernachweis angeboten werden soll. Das würde auch die Impfbereitschaft erhöhen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122544). Der BDL empfahl im August 21 Antikörperbestimmungen mit Messung der Bindung Antibody Units (BAU). Bei einem solchen Surrogat-Neutralisationstest werden besonders effektive Antikörper gemessen. Laut dem Vorsitzenden des BDL sei ein Wert unter 21,8 BAU ein Hinweis für einen nicht effektiven Impfschutz. Über 1.000 sei man sicher, dazwischen gebe es einen Graubereich. Ein solches Vorgehen mit Tests vor der dritten Impfung könnte eine Strukturierung für die

Mammutaufgabe einer Drittimpfung darstellen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126855).

Wie könnten wir künftig noch schneller einen Impfstoff zur Zulassung bringen?

Bereits vier Wochen nach der zweiten Dosis konnten britische Forscher/innen abschätzen, wie gut Menschen nach Vaxzevria-Impfung vor COVID-19 geschützt sind. Dabei setzten sie die Antikörpermengen und die Menge neutralisierender Antikörper im Blut ins Verhältnis zu den später beobachteten COVID-19-Erkrankungen. Je mehr Antikörper im Blut waren und je mehr neutralisierende Antikörper, desto besser war der Impfschutz (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.21.21258528v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125319). Somit könnte man künftig die Schutzwirkung schon im Labor ermitteln.

Obwohl insbesondere Biontech/Pfizer und Moderna in nie da gewesener Geschwindigkeit ihre Impfstoffe zur Zulassung brachten, könnte man den Entwicklungsprozess noch effizienter machen. Es dauerte immerhin circa drei Monate nach Ausbruch der Pandemie bis erstmals an Menschen getestet wurde.

Wo bleibt der Impfstoff von Curevac?

Es gab große Hoffnungen, dass der Curevac-Impfstoff CVnCoV hochwirksam ist. Als mRNA-Impfstoff schein dieser deutlich weniger wirksam zu sein als die beiden anderen Impfstoffe. Signifikant wirksam war der Impfstoff sogar nur bei unter 60-Jährigen (es gab zu wenige ältere Teilnehmer/innen). Es wird diskutiert, ob es daran lag, dass die Studie später als die anderen Impfstoffstudien der bereits zugelassenen Vakzine stattfand. In Europa dominierte damals die Alpha-Variante und in Südamerika weitere Varianten. In diesen Erdteilen fand die Studie statt. Die Schutzwirkung über alle Teilnehmer/innen (10.000) lag nur bei 48 % gegenüber Placebo. Bei 18- bis 60-Jährigen lag die Wirksamkeit bei 53 % und war signifikant. Knapp 80 % der Krankenhausaufenthalte und 100 % Todesfälle wurden verhindert. Die Verträglichkeit ist gut (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125251).

Vermutlich wird es eine Zulassung des Impfstoffs geben, da die Schutzwirkung insbesondere bei schweren Verläufen deutlich ist und wenig Nebenwirkungen auftraten.

Wie werden die Impfstoffe für den weiteren Verlauf der Pandemie angepasst?

Die Strategien zur Verbesserung der Impfstoffwirkung bzw. Anpassung an Varianten des Virus sind vielfältig. Einerseits wird versucht die Immunantwort zu steigern, z. B. durch eine weitere Dosis, was auch als Booster oder Auffrischimpfung bezeichnet wird. Zum anderen werden Impfstoffe mit modifizierten Spike-Protein-Informationen, wie sie beispielsweise bei den Varianten vorkommen, untersucht. Manche Hersteller testen auch die Herstellung von Impfstoffen gegen andere Bestandteile des Virus, wie das Nukleokapsid. Weiterhin wird untersucht, ob es generell vorteilhaft ist, wenn man bei weiteren Auffrischimpfungen heterolog

geimpft wird, also mit einem anderen zugelassenen Impfstoff. So konnte festgestellt werden, dass Personen, die mit Vaxzevria erstimmunisiert und dann einen mRNA-Impfstoff als Zweitdosis erhielten, eine stärkere Immunantwort zeigten.

Bisher scheinen die Impfstoffe aller Hersteller auch bei der aktuell dominierenden Delta-Variante gut zu funktionieren. Moderna testet derzeit verschiedene Varianten für eine dritte Dosis (angepasst an Varianten oder multivalent, also gegen mehrere Varianten zugleich). Biontech und Pfizer untersuchten in ähnlicher Weise die Gabe einer dritten Dosis von Comirnaty nach circa sechs Monaten. Außerdem testen Sie modifizierte mRNA für das Spike-Protein, das man in der Beta und Delta-Variante findet. Bei Comirnaty und Spikevax war die Immunantwort nach einer dritten Dosis deutlich gesteigert. Johnson & Johnson testeten außerdem die Gabe von zwei Dosen ihres Vakzins (auch hier zeigte sich eine deutliche Steigerung der Immunantwort) und arbeiten an einem modifizierten DNA-Impfstoff.

Welche weiteren Impfstofftechnologien könnte vor künftigen Pandemien schützen?

Eine sehr vielversprechende Möglichkeit scheinen Nanopartikel zu sein, also kleine Trägermoleküle, die antigene Strukturen (insbesondere die Spike-Proteine) von mehreren Coronavirus-Varianten tragen. Es konnte in Zellkulturexperimenten und Tierversuchen gezeigt werden, dass sie zu einer breiten Immunantwort führen. Wann ein solcher Pan-Corona-Impfstoff verfügbar ist, ist noch unklar. Vergleichend konnten die Forscher/innen aber auch zeigen, dass mRNA-Impfstoffe ebenfalls eine recht breite Immunität erzeugen (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03594-0, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123784). Sehr elegant sind chimäre mRNA-Impfstoffe. Dabei werden Spike-Protein-Abschnitte von unterschiedlichen Coronaviren eingesetzt. Das Ziel ist eine breitere Immunantwort, auch gegen neue Varianten oder sogar künftige Coronaviren. In Tierversuchen erzeugten solche Impfstoffe eine starke Immunreaktionen. Versuche am Menschen sind frühestens Anfang nächsten Jahres zu erwarten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124984). Es gibt auch völlig andere technologische Ansätze, wie die Verabreichung einer Schluckimpfung mit lebenden Typhus-Impfbakterien, deren genetische Information verändert wurde. Diese produzieren Virusproteine, die dann eine Immunantwort auslösen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124120).

In einer amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass Überlebende der SARS-Epidemie von 2002/03, die mit Comirnaty geimpft wurden, eine breitere Immunität gegen Sarbeco-Viren (dazu gehören SARS-CoV-1 und -2) aufweisen. Damit könnte ein Kombinationsimpfstoff, an dem die Gruppe arbeitet, auch gegen künftige gefährliche Coronaviren wirken (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108453, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126528).

Was könnte man tun, wenn die Impfung nicht funktioniert?

Sehr wenige Menschen haben nach Impfung keine Antikörper im Blut. In einer Phase-III-Studie wurde ein Präparat mit zwei monoklonalen Antikörpern verabreicht. Diese waren so verändert, dass sie ein Jahr bei einer einmaligen Dosis wirksam sein sollten. Sie verhinderten dabei effektiv Infektionen und insbesondere schwere oder tödliche Verläufe. Der Hersteller testet weiter.

Was ist mRNA?

mRNA steht für messenger ribonucleic acid (Boten-RNA). Der Körper verwendet die mRNA als Abschrift des Erbguts. Im Zellkern wird dabei ein Gen, ein Abschnitt der DNA auf einem der Chromosomen, in eine mRNA abgeschrieben. Diese wird aus dem Zellkern transportiert und an Ribosomen in Eiweißmoleküle (auch Proteine genannt) übersetzt. Somit kann man die mRNA als „Bauplan" für ein neues Eiweißmolekül verstehen. Dieser Vorgang ist ein Grundprinzip des Lebens und kommt in allen Lebewesen vor. mRNA wird nach einiger Zeit abgebaut, kann also nicht mehr in DNA rücküberführt werden oder diese verändern.

Sind Viren Lebewesen?

Das kommt auf die Definition an. Leben wird gewöhnlich so definiert, dass es die Fähigkeit besitzt, Stoffwechsel zu betreiben, sich selbst oder sich mit anderen Lebewesen vermehren zu können. Viren (lat. Virus = Gift) können das nicht. Sie besitzen zwar Erbgut (DNA oder RNA; SARS-CoV-2 ist ein RNA-Virus) und sind eingepackt in ein Proteinpaket (bei SARS-CoV-2 das Nukleokapsid). Manche Viren haben auch noch eine Membranhülle, die sie sich von den Köperzellen „nehmen" (bei SARS-CoV-2 sitzen darin die Spike-Proteine). Viren sind für sich jedoch „leblos". Sie können ohne eine Wirtszelle keine Vermehrung (Replikation) oder Stoffwechsel betreiben. In dem Sinn sind sie als Parasiten zu sehen. Man darf sie jedoch auch nicht verteufeln. Im großen Netzwerk des Lebens waren sie wesentliche Treiber der Evolution und sind es noch. So transferieren sie Erbinformationen zwischen den Lebewesen und sind „Sparringspartner" für Immunsysteme von Lebewesen.

Eine Grafik verdeutlicht die Größenverhältnisse:

Größenvergleiche

Ein menschliches Haar misst nur ein Zwanzigstel eines Millimeters im Durchmesser, Zellen sind im Schnitt um den Faktor fünf kleiner. Ein Bakterium ist nur noch ein Tausendstel eines Millimeters groß, während Viren wie SARS-CoV-2 nochmal um den Faktor 10 kleiner sind. Auf dem Bild ist es gerade noch wahrnehmbar als feinster Punkt. Wäre SARS-CoV-2 so groß wie eine Ameise, wäre ein Mensch 50 km groß. Viren sind so klein, dass man sie ohne Markierung nur mit einem Elektronenmikroskop sehen kann (siehe Kapitel „Hintergründe zum Virus und zum Ursprung der Krankheit"). Umrechnungen: 1 m = 1.000 Millimeter (mm); 1 mm = 1.000 Mikrometer (µm); 1 µm = 1.000 Nanometer (nm). Somit ist SARS-CoV-2 circa 100 nm groß.

Wie wirken mRNA-Impfstoffe?

mRNA-Wirkstoffe (wie die aktuellen Impfstoffe, aber auch gegen Krebs in der Entwicklungsphase) sind nicht erbgutverändernd und werden nach kurzer Zeit abgebaut. Lange war es sehr schwierig, mRNA so zu stabilisieren, dass sie an ihren Wirkort (z. B. Muskelzellen, Abwehrzellen) gelangen, um dort in Eiweißsequenzen übersetzt zu werden. mRNA-Impfstoffe werden daher von Fetthüllen (Lipidnanopartikel) umgeben, die die Aufnahme in die Zelle erleichtern. Studien konnten zeigen, dass diese Hüllen keine Schäden im Körper anrichten.

Bei den SARS-CoV-2-Impfstoffen wird nur der Bauplan für ein Bruchstück des Virus als mRNA eingeschleust. Diese enthält die Information für den Bau des Spike-Proteins. Es werden keine

vollständigen Viren gebildet. Nach der Bildung dieses Spike-Proteins reagiert der Körper mit der Bildung hochspezifischer Abwehrzellen (B- und T-Zellen) und Antikörper. Man vermutet, dass sich ein „Immungedächtnis“ über mehrere Monate bis eventuell Jahre ausbildet.

Immunität durch Impfung mit einem mRNA-Impfstoff oder Infektion

Immunität bedeutet die Verhinderung oder Abschwächung (Teilimmunität) einer Infektionskrankheit durch die spezifische Immunantwort. Hier sind die Prinzipien einer Immunisierung durch einen mRNA-Impfstoff (oben, A-E) oder durch die spezifische Immunabwehr im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 (unten, 1-5) dargestellt. Bei letzterem bindet das Virus an den ACE2-Rezeptor von Körperzellen (1). Nach Aufnahme des Virus (2), wird das Virusgenom an Ribosomen in Virus-Eiweiße übersetzt (3), außerdem wird das Virusgenom kopiert (4). Nach Freisetzung neuer Viruspartikel, bildet der Körper durch eine spezifische B-Zell-Reaktion (hier nicht dargestellt) Antikörper (5). Antikörper gegen das Spike-Protein wirken neutralisierend auf das Virus. mRNA-Impfstoffe enthalten, verpackt in eine Lipidnanopartikelhülle, einen Abschnitt des Virus-Erbguts, der für das Spike-Eiweiß kodiert (A). Nach Einschleusen der mRNA (B), wird die mRNA ebenfalls an Ribosomen in das Spikeprotein übersetzt (C, D). Weder werden ganze Viren produziert, noch wird die mRNA kopiert. Zellen bauen die mRNA nach kurzer Zeit ab und präsentieren das Spike-Eiweiß. Immunzellen (hier nicht dargestellt) erkennen das fremde Eiweiß und produzieren spezifische Antikörper gegen das Spike-Protein (E). Dieser letzte Mechanismus findet auch bei einer Infektion statt. Das erklärt auch, weshalb man nach einer Infektion auch Antikörper gegen andere Viruseiweiße bildet. Diese Begebenheit kann man später zur Unterscheidung zwischen Infektion und Impfung nutzen: findet man nur Spike-Antikörper, so kam die Immunantwort durch eine Impfung. Findet man zusätzlich auch Antikörper gegen das Nukleokapsid, so wurde der Körper durch eine Infektion immunisiert. Die T-Zell-Reaktion, die die Antikörperbildung durch B-Zellen stimuliert und infizierte Körperzellen erkennt und vernichtet, ist hier nicht dargestellt. Sie findet sowohl bei der Infektion als auch bei der Impfung statt. Bei Vektor-Impfstoffen wird ein anderes Virus (meist Adenovirus) verwendet, um die Sequenz für das Spike-Eiweiß in die Zelle zu schleusen (ähnelt einer Infektion wie in 1 und 2, dann läuft es ähnlich C-E ab, nur, dass die DNA erst in RNA übersetzt werden muss). Auch hier findet keine Virusvermehrung statt. Besonders kritisch sind Mutationen des Spike-Proteins. Für gewöhnlich treten sie selten auf, da das Virus über dieses Eiweiß in die Zelle eintreten muss (1). Neue Varianten des Virus (in Großbritannien, Südafrika, Brasilien und Indien) scheinen deutlich infektiöser zu sein, da ihr Spike-Eiweiß so mutiert ist, dass es besser an den Rezeptor der Zelle bindet. Man hofft, dass die Veränderungen nicht groß genug sind, als dass die Impfstoffe gar nicht mehr wirken oder die Immunisierung nach einer durchgemachten Infektion eine Immunität vollständig zunichtemachen würde.

Können genbasierte Impfstoffe unser Erbgut verändern?

Kurzantwort: Nein. Die DNA oder mRNA wird nur örtlich aufgenommen (Muskel- und Abwehrzellen). Der Impfstoff wird nach kurzer Zeit vom Körper abgebaut und verändern nicht unser Erbgut.

Von Skeptiker/innen gegen die neuen Impfstoffe wird teils angeführt, dass die neuen Impfstoffe Geninformationen enthalten, die dauerhaft das Erbgut des Geimpften beeinflussen könnten. Bei uns werden überwiegend mRNA-Impfstoffe verwendet. Der grundsätzliche Informationsfluss geht von der DNA in unserem Erbgut über kleine mRNA-Abschriften von Ergbutabschnitten, den Genen, zur Übersetzung als Eiweiße. Daher liegt mRNA „downstream" zur DNA.

Zwei deutsche Immunitätsexperten, Prof. Leif Sander aus Berlin und Prof. Stefan Kochanek aus Ulm, nehmen dazu in einem spannenden Ärzteblattartikel Stellung (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=219240). In bestimmten Phasen der Entwicklung eines Menschen oder von einzelnen Zellen sei es möglich, dass virales Erbgut, also RNA oder DNA in das Erbgut einer Zelle eingebaut wird. Über Milliarden Jahre kam es sehr häufig zum Einbau viralen Erbgutes bei vielen Spezies, auch bei Vorfahren des Menschen. Die Bedeutung dieses möglichen Vorgangs muss aber genau beurteilt werden: 1.) Wenn mRNA- oder Vektor-Impfstoffe in den Oberarmmuskel gespritzt werden, wird der Wirkstoff überwiegend in Muskelzellen aufgenommen, die sich eh nicht mehr teilen können und vermutlich durch die Immunreaktion zugrunde gehen. Die Gefahr einer Krebsentstehung ist dann nicht gegeben. 2.) Selbst wenn es zu einem solchen Vorgang käme, wären die meisten Integrationen in unser Erbgut vermutlich weitgehend bedeutungslos, da zufällig ein wichtiges Gen an- oder ausgeschaltet werden müsste, damit diese Mutation schädlich wäre. 3.) Grundsätzlich ist zu bedenken, dass in jeder Zelle ständig massenhaft mRNA vorhanden sind. 4.) Außerdem: wenn eine Integration von viralem Erbgut ein Problem für unseren Organismus darstellen würde, wären Infektionen mit solchen Erregern über die eigentliche Erkrankung hinaus mit weiteren Risiken wie Krebsentstehung oder ähnlichem ein häufiges Problem. Das ist aber nicht der Fall. 5.) mRNA-Impfstoffe sind nur bis zu zwei Tage nach der Impfung nachweisbar. 6.) Die mRNA- oder DNA-Impfstoffe gelangen nicht bis zu den Hoden oder Eierstöcken. 7.) Mutationen kommen ständig in jedem von uns vor und treten häufiger auf als dieser beschriebene Vorgang. Die allermeisten dieser „natürlichen" Mutationen sind folgenlos für uns. 8.) Auch die Fetthüllen der mRNA-Impfstoffe, die mit den Zellmembranen verschmelzen, sollten nach kurzer Zeit vom Körper abgebaut werden. 9.) Autoimmune Reaktionen durch die DNA oder mRNA oder deren Produkte sowie die Lipidhüllen wären bei den vielen Hundertmillionen Impfungen weltweit aufgefallen. Autoimmunreaktionen treten deutlich häufiger bei Menschen mit bestimmten genetischen Voraussetzungen auf und können dann durch eine Impfung in seltenen Fällen ausbrechen. So werden die sehr seltenen schweren Gerinnungsstörungen bei den Vektorimpfstoffen mit einer Autoimmunreaktion in Verbindung gebracht. 10.) Adenoviren, wie sie bei den Vektorimpfstoffen verwendet werden, haben nicht die Möglichkeit, ihr Erbgut in die Wirtszellen einzubauen. Außerdem sind sie nicht mehr teilungsfähig.

Dass die sehr seltenen schweren Gerinnungsstörungen bei den Vektorimpfstoffen bei den Zulassungsstudien nicht auffielen, zeigt eigentlich wie gut die Pharmakovigilanz, also die

Überwachung von Arzneimitteln, funktioniert und wie selten solche Nebenwirkungen sind. Bei Studien mit einigen Zehntausend Teilnehmer/innen fallen diese schlicht nicht auf. Erst als mehrere Millionen Menschen geimpft wurden, konnten diese registriert werden. Dass selbst solch seltene Nebenwirkungen zu geänderten Empfehlungen führte, sollte das Vertrauen in die Behörden und Politik stärken.

Warum werden Adenoviren als Vektorviren verwendet?

Dieser Virustyp bietet einige Vorteile. Vektorviren sind häufige Erreger von milden Erkrankungen wie Erkältungen. Adenoviren können große Mengen von DNA aufnehmen. Außerdem wird die DNA nicht in die DNA menschlicher Zellen eingebaut, sondern nach kurzer Zeit abgebaut. Immunantworten gegen Adenoviren sind außerdem sehr stark, so dass keine weiteren Wirkstoffe, die die Immunantwort antreiben, notwendig sind. Daher ist beim Impfstoff von Johnson & Johnson nur eine Dosis notwendig. Allerdings ist die Produktion sehr aufwendig. Vektorviren können auch bei Kühlschranktemperaturen gelagert werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124172).

Können so schnell zugelassene Impfstoffe sicher sein?

Kurzantwort: Ja. Kein seit Jahrzehnten gängiger Standard zur Entwicklung und Beurteilung von Impfstoffen (Wirksamkeit und Sicherheit) wurde bei den zugelassenen Impfstoffen ausgelassen. Alle Studienergebnisse der Zulassungsstudien sind öffentlich einsehbar.

In einem mehrphasigen Prozess muss ein neuer Impfstoff seine Wirksamkeit und Sicherheit beweisen. Keine dieser Phasen wurde bei den zugelassenen Impfstoffen ausgelassen; wo es möglich war, liefen diese jedoch parallel. Ich sah eine Berechnung, dass die Aneinanderreihung aller Studienabschnitte bei Comirnaty circa drei Jahre gedauert hätte, durch Parallelisierung brauchten sie nur 340 Tage. Die Hersteller arbeiteten mit hohem finanziellen und personellen Einsatz an der möglichst raschen Umsetzung dieser Studienphasen. Außerdem wurde die Zulassung schon während der Studien laufend beurteilt (Rolling Review). Das führte zu einer deutlichen Beschleunigung des Zulassungsprozesses.

In Phase I-Studien werden meist wenige Dutzend gesunde und junge Personen geimpft. Es wird auf Nebenwirkungen geachtet und überprüft, ob das Immunsystem eine spezifische Reaktion zeigt (z. B. Nachweis von Antikörpern gegen einen Erreger). Phase-II-Studien werden teils bei mehreren Hundert Personen durchgeführt. Hier geht es um die Dosisfindung und weitere Daten zur Sicherheit des Impfstoffes. Phase-III-Studien werden an mehreren Tausend oder Zehntausenden Menschen durchgeführt. Es wird überprüft, wie hoch die Schutzwirkung ist und weitere Daten zu Nebenwirkungen, insbesondere seltene, gesammelt. Die Ergebnisse dieser Studien werden den Zulassungsbehörden zur Begutachtung geschickt.

Bei SARS-CoV-2 war zusätzlich hilfreich, dass es bereits Erfahrungen mit Impfstoffentwicklungen gegen SARS-CoV und MERS-CoV gab, zwei epidemische Coronaviren, die vor zehn bis 20 Jahren Epidemien auslösten. Außerdem arbeiteten weltweit Forscher/innen bei der Entwicklung in bisher nie dagewesener Weise zusammen und tauschten ihre

Erkenntnisse in Echtzeit miteinander aus. Hoffentlich ist das eine Inspiration für die Lösung künftiger Menschheitsherausforderungen.

Auch nach der Zulassung werden die Impfstoffe laufend beurteilt und kontrolliert (Surveillance). Es besteht eine Meldepflicht für Ärztinnen und Ärzte und für Apotheken. Jede/r Geimpfte kann mögliche Nebenwirkungen auch an das PEI über eine App übermitteln. Die Daten gehen an das Paul-Ehrlich-Institut und die Europäische Arzneimittelagentur. Dann können besonders sehr seltene Nebenwirkungen, die zuvor nicht auftraten (seltener als 1 von 10.000), beobachtet werden.

Es muss auch beachtet werden, dass bei nun weltweit millionenfachen Impfungen (alleine in Deutschland schon mehrere zehn Millionen mit dem Biontech/Pfizer-Impfstoff) immer wieder Menschen nach der Impfung schwer erkranken oder sterben. Man sollte „immun" sein, wenn man davon in den Medien hört. In fast allen Fällen wird es keinen Zusammenhang mit der Impfung geben. Viele der geimpften Menschen sind alt oder haben viele Krankheiten. Jedoch muss jeder Fall kritisch geprüft werden. Die Aufsichtsbehörden wie das PEI gelten als sehr sorgfältig und unabhängig in dieser Hinsicht.

Persönliche Einschätzung: Es gab gerade zu Beginn der Impfstoffkampagne die Sorge, dass die Impfstoffentwicklung zu schnell durchgeführt oder mit politischem Druck beschleunigt wurde. Das RKI und das PEI betonen jedoch, dass alle Phasen der Impfstoffentwicklung eingehalten wurden. Die wesentliche Phase-III-Studie von Biontech/Pfizer erfüllte alle schon lange etablierten Standards für eine Impfstoffzulassung. Es gab sicherlich einen spürbaren Druck durch die gravierende aktuelle Lage in der Pandemie. Jedoch gibt es keine Hinweise, dass das die Impfstoffentwicklung oder die Entscheidungen der EMA in einer Weise beeinflusst hätte, dass Standards nicht eingehalten wurden. Die Studien, die den Zulassungen der neuen Impfstoffe zu Grunde liegen, sind für jeden einsehbar und auch viele andere Fachinstitutionen äußerten sehr positive Einschätzungen zu den neuen Vakzinen. Vielmehr zeigt sich bei den neuen Impfstoffen, welche Erfolge möglich wären, wenn wir auch bei anderen Krankheiten oder Medikamentenentwicklungen global kooperieren würden. Es ist aber weiterhin wichtig, die Sicherheit und Wirkung der neuen Impfstoffe zu überwachen. In Deutschland übernimmt hier das PEI eine Schlüsselrolle. Auch die offenen Fragen zu den neuen Impfstoffen müssen offen und transparent immer wieder neu bewertet werden und so schnell wie möglich beantwortet werden.

Was ist die Voraussetzung für die Zulassung eines Impfstoffs?

Nie zuvor wurde mit ähnlichem Aufwand an einem Impfstoff geforscht. Gewöhnlich dauert es mindestens zehn Jahre bis ein Impfstoff entwickelt ist. Es gibt etablierte „Phasen" der Impfstoffentwicklung und eine Prüfung durch die Zulassungsbehörden (siehe vorherige Frage). Für die Zulassung ist ausschlaggebend, dass der Impfstoff bei sehr vielen Menschen wirksam ist (Immunität) und gut vertragen wird (wenige, vorübergehende und nur harmlose Nebenwirkungen). Wesentlich für die Zulassung ist ein positives Nutzen-Risiko-Profil, also vertretbare Nebenwirkungen, die vorübergehend sind und keine oder nur sehr seltene Impfkomplikationen. Bei allen vier zugelassenen Impfstoffen werden COVID-19-Erkrankungen verhindert oder deutlich abgeschwächt (= Nutzen). COVID-19 ist vermutlich um den Faktor 10

tödlicher als die Grippe, hochansteckend und geht teils mit dauerhaften Organschäden einher = Risiko).

Die EU hat sich für eine gemeinsame Prüfung von Impfstoffkandidaten durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA in einem Rolling Review-Verfahren entschieden. Dabei wird der Zulassungsprozess nicht erst bei Vorliegen aller Unterlagen geprüft, sondern laufend, um Zeit zu gewinnen.

Wer entscheidet über die Zulassung neuer Impfstoffe und wer gibt Empfehlungen für den Ablauf der Impfungen?

Die EU-Länder haben sich gemeinsam entschieden, dass die Europäische Arzneimittelbehörde EMA über die Zulassung entscheidet (Schlüsselfragen: Ist der Wirkstoff sicher und wirksam?). In Deutschland gibt zusätzlich das Paul-Ehrlich-Institut als Bundesamt für Impfstoffe und Biomedizinische Arzneimittel eine Bewertung. Schon während des Zulassungsverfahrens erwog die Ständige Impfkommission STIKO verschiedene Szenarien (Schlüsselfrage: Wie kann ein zugelassener Impfstoff aufgrund vorhandener Mengen und anhand des Wirkprofils und der Infektionslage am sinnvollsten eingesetzt werden?). Sie spricht Empfehlungen aus, die sich an neuen Studienergebnissen, Verfügbarkeit von Impfstoffen oder neu zugelassenen Impfstoffen orientiert. Dabei nutzt sie mathematische Modelle, um eine größtmögliche Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffgabe zu sichern. Sie hat zusammen mit dem Wissenschaftsgremium Leopoldina und dem Deutschen Ethikrat eine Priorisierung der Impfstoffgabe bei begrenzt verfügbarem Impfstoff ausgesprochen. Auch das Bundesministerium für Gesundheit hat eine sehr ähnliche Impfpriorisierung auf Basis der STIKO-Empfehlung erarbeitet. Auch die Bundesländer selbst entscheiden über die Details der Priorisierung. Für die Einrichtung von Impfzentren sind die Bundesländer verantwortlich. Mobile Impfteams versorgten zu Beginn der Impfkampagne Pflegeeinrichtungen. Mittlerweile wird auch in Hausarztpraxen oder sogar am Arbeitsplatz oder bei gezielten Impfaktionen im öffentlichen Bereich geimpft.

Die derzeitigen Impfstoffe müssen gekühlt werden und werden in mehrdosigen Portionen geliefert. Aus logistischen Gründen war es zu Beginn am effektivsten in Impfzentren zu impfen, da die Kühlung anfangs sehr aufwendig war und die Planung und parallele Impfung Hunderttausender am Tag dadurch ermöglicht wurde. Außerdem konnten Geimpfte in diesen Impfzentrum nach der Impfung sehr einfach überwacht werden.

Die Zulassungsverfahren der USA, EU und anderer Länder sind sehr unterschiedlich geregelt. Die EU mit der gemeinsamen Arzneimittelbehörde EMA wählte ein etwas zeitaufwendigeres Verfahren zur Zulassung als die USA oder Großbritannien. Normalerweise dauert die Zulassung viele Monate, auch die EMA entschied sich in diesem Fall für ein Rolling Review-Verfahren, bei dem Studiendokumente und weitere Unterlagen laufend gesichtet werden und nicht erst bei Vorliegen aller notwendigen Unterlagen. Im Gegensatz zu Großbritannien, das eine Notfallzulassung für Comirnaty erteilte, gab die EMA eine bedingte Marktzulassung. Grundsätzlich hat dies folgende Vorteile: die Haftung liegt beim Hersteller und dieser ist verpflichtet, weitere Daten zu sammeln. Außerdem werden Wirksamkeits- und

Nebenwirkungsdaten des Impfstoffs zentral bei der EMA gesammelt und dadurch ist die Datenbasis deutlich breiter als bei nationalen Notfallzulassungen.

Wer überwacht die Sicherheit der Impfstoffe nach der Zulassung?

Bei klinischen Studien können aufgrund der begrenzten Teilnehmerzahl seltene Nebenwirkungen noch nicht aufgetreten sein (wie die sehr seltenen Gerinnungsstörungen bei den Vektorimpfstoffen). Auch kann es bei breiterer Anwendung zu Wechselwirkung mit anderen Medikamenten kommen. Wichtig für die Zulassung ist eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz. Die weitere Überwachung von Nebenwirkungen übernimmt zentral das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft meldet bisher unbekannte oder schwerwiegende, auch bereits bekannte Nebenwirkungen an das PEI. Das PEI wiederum leitet diese Daten an die Pharmakovigilanzdatenbanken der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) weiter. Dabei ist es wesentlich, dass dem Institut durch das Gesundheitssystem mögliche neue Nebenwirkungen übermittelt werden. Auch Bürger/innen sind dazu aufgerufen unter https://nebenwirkungen.bund.de/nw/DE/home/home_node.html. Man kann diese auch per App übermitteln: https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201222-safevac-app-smartphone-befragung-vertraeglichkeit-covid-19-impfstoffe.html.

Mit welcher Strategie wurde die Impfkampagne in Deutschland bisher durchgeführt?

Eine wirksame und sichere Impfung gilt als einzig „humaner" Ausweg aus der Pandemie durch Entstehung einer Herdenimmunität. An dieser Stelle würde ich gerne betonen, wie wichtig der Beitrag der Freiwilligen war, an denen die neuen Impfstoffe getestet wurden. Sie haben der Menschheit sehr direkt einen großen Dienst erwiesen. Der mRNA-Impfstoff der Firmenkooperation Biontech/Pfizer ist seit dem 21.12.2021 durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA zugelassen worden. Der Marktname lautet Comirnaty. Das Bundesministerium für Gesundheit hat eine sehr gute Zusammenfassung für Ärzte/innen verfasst, die meiner Meinung aber auch gut allgemeinverständlich ist: https://www.zusammengegencorona.de/downloads/#mediafilter=corona-schutzimpfung.
Das sehr ähnliche Vakzin von der amerikanischen Firma Moderna erhielt am 6. Januar ebenfalls eine bedingte Marktzulassung. Die Ständige Impfkommission (STIKO) bewertet beide Impfstoffe als gleichwertig in Hinsicht auf Wirksamkeit und Sicherheit. Beide Vakzine mussten zu Beginn tiefgekühlt werden, daher war die Logistik der Verteilung und Lagerung komplex. Mittlerweile können Sie einige Zeit bei Kühlschranktemperaturen gelagert werden. Das war die Voraussetzung, dass mRNA-Impfstoffe auch in Praxen angeboten werden konnten. Bei beiden Impfstoffen werden als zwei Dosen in einem mehrwöchigen Abstand verabreicht. Nach der Zulassung wurden die Vakzine EU-weit, an der Bevölkerungszahl der Länder bemessen, verteilt. Zunächst wurde in überregionalen Impfzentren geimpft und Pflege- und Altenheime wurden mit hoher Priorität durch mobile Impfteams versorgt. Später wurde bei breiterer Verfügbarkeit und geringeren Anforderung an die Kühlung auch in hausärztlichen Praxen, am Arbeitsplatz oder Impfaktionen geimpft. Der Vektorimpfstoff des Herstellers Astrazeneca Vaxzevria erhielt am 29.01.2021 eine bedingte Markzulassung. Die Wirksamkeit wird mittlerweile bei größerem

Abstand zwischen Erst- und Zweidosis höher geschätzt (über 80 % nach zwölf Wochen). Außerdem empfiehlt die STIKO den Einsatz über 60-Jährigen. Zunächst war er nur bis 64 Jahre zugelassen. Als die Wirksamkeit auch für Ältere gezeigt wurde und sehr seltene Gerinnungsstörungen insbesondere bei jungen Frauen aufzutreten schienen, empfahl die STIKO, den Impfstoff nur noch bei Älteren einzusetzen.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hatte damals einen Plan zur Priorisierung der Impfzielgruppen veröffentlicht (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/05_21.pdf?__blob=publicationFile). Sie orientierte sich dabei an einem gemeinsamen Papier der STIKO, des Deutschen Ethikrates und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Positionspapier.html;jsessionid=CE7D5E3C984BBF528183B6C02F35467D.internet051). Dabei wird zunächst Menschen aus Risikogruppen (in der Stufe 1 der STIKO-Priorisierung sind alle Menschen über 80 Jahre, Bewohner/innen in Alten- und Pflegeheimen) oder mit großer Expositionsgefahr (z. B. Mitarbeiter auf COVID-19-Stationen der Impfstoff) die Impfung angeboten. Das sollte auch zu einer Entlastung des Gesundheitswesens führen, gerade zu Beginn der Impfkampagne, als nur begrenzt Impfstoff verfügbar war. Die Priorisierung galt, solange Impfstoffe nur begrenzt verfügbar waren. Die Impfung ist kostenlos und freiwillig.

Eine sehr witzige Auseinandersetzung eines Allgemeinmediziners aus Neu-Ulm mit Impfskepsis wurde zu einem Internet-Hit: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119864.

Wie kam es zur Priorisierung der Impfung?

Grundsätzlich ist die Impfung freiwillig, kostenlos und soll jedem angeboten werden. Allerdings waren alle marktreifen Impfstoffe zu Beginn der Impfkampagne sehr knapp. Die STIKO hat, zusammen mit der Leopoldina und dem Deutschen Ethikrat, übergeordnete Ziele definiert: 1) Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe und Todesfälle, 2) Schutz von Personen mit besonders hohem Risiko, sich berufsbedingt zu infizieren, 3) Verhinderung der Übertragung auf vulnerable Gruppen, 4) Aufrechterhaltung staatlicher Funktionen und des öffentlichen Lebens. Daher werden zunächst Menschen mit hohem Risiko, schwer zu erkranken oder zu versterben, zuerst geimpft. Die Sterblichkeit von COVID-19 liegt bei über zehn Prozent jenseits des 80. Lebensjahrs. Auch berufsbedingte Kontakte mit Hochrisikogruppen oder COVID-19-Erkrankten gehören zur ersten Zielgruppe der Impfung. Studien zeigten, dass z. B. ärztliches und Pflegepersonal auf COVID-Stationen deutlich häufiger infiziert werden. Der größte Risikofaktor ist das Alter, besonders ab 80 Jahren. Vorerkrankungen bedeuten bei Menschen die jünger als 60 Jahre sind, eine vergleichsweise deutlich geringere Risikoerhöhung. Eine Ausnahme ist die Trisomie 21. In Einzelfallentscheidungen durften Ärzte/Ärztinnen auch früher als vorgesehen impfen. Diese Öffnungsklausel durfte aber nicht missbraucht werden.

Was weiß man noch zum Impfstoff Comirnaty (Tozinameran von Biontech/Pfizer)?

Die folgende Beschreibung ist unvollständig. Weitere Daten (v. a. aktuelle Studien) finden sich in den oben angeführten Abschnitten, jeweils passend zu den diskutierten Themen. Beschreibungen zur Wirksamkeit beziehen sich insbesondere auf die damals vorherrschenden Varianten (meist ein dem Ursprungsvirus ähnliches Virus oder Alpha-Variante) und meist auf die ersten Wochen oder Monate nach der zweiten Impfdosis.

Das Vakzin wurde Menschen erstmals im April 2020 gegeben. Die Veröffentlichung der Phase-III-Studie, die zur Zulassung führte: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577?query=RP. Der Name der mRNA ist Tozinameran (Wirkstoffname; früher: BNT162b2), der Handelsname lautet Comirnaty. Das Vakzin ist ein mRNA-basierter Impfstoff. mRNA steht für Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid). Diese mRNA enthält den Bauplan für das Oberflächen-Eiweiß (Spike- oder S-Protein) des Virus. Herkömmliche Impfstoffe enthalten inaktivierte oder abgeschwächte Viren (also bereits das Eiweiß). Die mRNA ist in kleine Fetthüllen verpackt und wird in den Muskel (für gewöhnlich am Oberarm) gespritzt. Zellen, die das Vakzin aufnehmen, produzieren kurzfristig das S-Protein bis die mRNA abgebaut wird. Die Impfung veranlasst Muskel- und Abwehrzellen zur vorübergehenden Bildung des Spike-Proteins, nicht zur Produktion vollständiger Viren. Somit ist der Impfstoff nicht infektiös. Da das Spikeprotein als „fremd" erkannt wird, werden passgenaue Antikörper gebildet und auch Gedächtniszellen, die sich das „Aussehen" des Spikeproteins für einige Zeit merken (wie lange, weiß man noch nicht).

Die Impfung wird in zwei Dosen im Abstand von drei bis sechs Wochen verabreicht. Man erwartet einen vollen Impfschutz sieben Tage nach der zweiten Dosis, einen Teilschutz bereits Wochen nach der ersten Dosis. Am 21.12.2020 wurde die Zulassung für Personen ab 16 Jahren erteilt, Ende Mai wurde diese durch die EMA ab zwölf Jahren erweitert. Schwangeren ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel und Stillenden wird die Impfung ebenfalls angeraten. Bei einer Erkältung (Temperatur unter 38.5 %) kann geimpft werden. Auch nach der Impfung soll man sich an die allgemein geltenden Infektionsschutzmaßnahmen halten, da man immer noch, wenn auch seltener, den Erreger übertragen kann. z. B. als asymptomatisch Infizierter.

Die ersten Studien am Menschen starteten bereits im April 2020. 43.500 Menschen wurden in der Zulassungsstudie in mehreren Ländern im Alter zwischen zwölf und 91 Jahren geimpft. 40 % waren älter als 55 Jahre und es nahmen etwa gleich viele Frauen und Männer teil. Es waren auch Menschen mit Vorerkrankungen eingeschlossen. Schwer kranke Menschen, Menschen mit starker Immunschwäche, jüngere Kinder und Schwangere durften nicht teilnehmen. Meinem Kenntnisstand nach war es eine der größten Impfstudien aller Zeiten. Es wurde betont nach Menschen mit einem hohen Risiko für eine Infektion gesucht (z. B. Nutzer/innen von Massentransportmitteln, Mitarbeiter/innen des Gesundheitswesens). Die letzte Auswertung, die zur Zulassung führte, fand Mitte November statt. Zu der Zeit waren zwei Monate seit der Impfung der Teilnehmer/innen vergangen. Eine Hälfte erhielt den Impfstoff, die andere ein Scheinmedikament (Placebo). In der Gruppe, die Comirnaty erhielt, waren um circa 95 % weniger COVID-19-Fälle gemeldet worden (8 versus 162 COVID-19-Erkrankungen, auf je 10.000 waren es 93 bei Placebo und 5 bei Comirnaty). Die Impfwirksamkeit war bei unter 55-Jährigen ähnlich hoch wie bei älteren Personen. Auch Personen, die aufgrund von Vorerkrankungen als Risikogruppe betrachtet werden, hatten einen deutlichen Schutz nach

der Impfung. Bei über 65-Jährigen lag die Schutzwirkung bei 94,7 %, jedoch ist diese Zahl nicht so robust, da insgesamt nur wenige ältere Menschen teilnahmen. Bei über 75-Jährigen zeigte sich auch eine Schutzwirkung, jedoch ist diese nicht gesichert, da diese Gruppe zu klein war. Bei vielen Impfstoffen ist zu beobachten, dass die Wirkung mit dem Alter abnimmt, da das Immunsystem weniger aktiv ist. Ob Comirnaty auch gegen schwere Verläufe bei Infektion schützt, war damals aufgrund der niedrigen COVID-19-Fallzahlen in beiden Studiengruppen nicht sicher, jedoch gab es Hinweise (mittlerweile weiß man von der sehr hohen Schutzwirkung vor schweren Verläufen): Während in der Impfstoffgruppe nur ein schwerer Verlauf auftrat, waren es in der Placebogruppe neun. Um den vollen Impfschutz zu erzielen, sind beide Impfdosen notwendig, jedoch tritt eine teilweise Wirkung zwei Wochen nach der Erstdosis ein. Der volle Schutz ist ein bis zwei Wochen (offiziell zwei) nach der Zweitdosis vorhanden. Ob das Vakzin auch die Übertragung des Virus verhindert, war damals unklar. Eine Abnahme der Ansteckungsfähigkeit von Geimpften wurde mittlerweile gezeigt, wird aber seit dem Vorherrschen der Delta-Variante wieder bezweifelt. Die Studie des Herstellers läuft weiter und wird kontinuierlich ausgewertet. Nach einer Studie an Jugendlichen ab zwölf Jahren hat die europäische Arzneimittelbehörde EMA den Impfstoff ab zwölf Jahren zugelassen und auch die STIKO empfiehlt die Gabe ab diesem Alter. Die STIKO empfiehlt die Impfung mit einer Einzeldosis frühestens sechs Monate nach COVID-19-Erkrankung. Für die derzeit in Deutschland vorherrschenden Virusvarianten wird von einem Schutz ausgegangen.

Im Februar berichtete die britische Gesundheitsbehörde Public Health England, dass Comirnaty im Vergleich zu Nichtgeimpften nach der ersten Dosis 70 % der Infektionen und nach der zweiten Dosis sogar 85 % verhinderte. Diese Wirkung wäre enorm wichtig für die Überwindung der Pandemie, da damit Infektionsketten eingedämmt werden und Herdenimmunität deutlich schneller entsteht (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121416). Auch Daten aus England deuten an, dass bereits nach der ersten Dosis Infektionen (asymptomatisch und symptomatisch) deutlich seltener sind (https://www.authorea.com/users/332778/articles/509881-single-dose-bnt162b2-vaccine-protects-against-asymptomatic-sars-cov-2-infection?access_token=-hDTQsMUXcCPSpdZV_Lmpg, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121572). Im März berichtete Biontech nach Auswertung von Daten mehrerer Millionen geimpfter Menschen in Israel, dass bei Geimpften asymptomatische Infektionen um bis zu 94 % vermindert sind. Nicht-Geimpfte hätten ein 44-fach höheres Risiko symptomatisch zu erkranken und ein 29-fach erhöhtes Risiko an COVID-19 zu versterben. Eine Veröffentlichung steht noch aus (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121974). Der Impfstoff ist wahrscheinlich bereits nach der ersten verabreichten Dosis sehr wirksam. In einer retrospektiven Studie zeigten Forscher/innen aus Israel, dass in den ersten zwei Wochen danach bereits eine Schutzwirkung von 30 % erreicht wird, in den beiden Folgewochen dann 75 %. Auch andere Studien bestätigten eine Schutzwirkung nach Erstdosis, die bei bis zu 90 % liegen könnte. Auch deswegen wurde die Streckung der Zeit bis zur Zweitdosis auf sechs Wochen als gerechtfertigt betrachtet (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00448-7/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121354). Durch die effektive Impfstoffkampagne in Israel, die bereits am 6. Dezember begann, konnte gezeigt

werden, dass Comirnaty auch außerhalb von Studien hochwirksam ist (Real-Welt-Studie, siehe nächste Frage). Die Ergebnisse der Zulassungsstudie konnten bestätigt werden. In weitgehend identischen Gruppen (geimpft versus nicht geimpft) von je über einer halben Million Menschen, waren in der Impfstoffgruppe 94 % weniger symptomatische Infektionen aufgetreten, Krankenhausaufenthalte (87 %) und schwere Verläufe (92 %) waren deutlich reduziert. Auch nachweisbare Infektionen wurden zu mehr als 90 % reduziert. Diese Erkenntnis ist wesentlich für die Eindämmung der Pandemie. Die Wirkung war auch nach der ersten Dosis schon sehr hoch (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101765, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121379).
Anmerkung des Verfassers: Die Wirksamkeit des Impfstoffs in diesen Studien kann nur in Bezug auf die damals vorherrschenden Virus-Varianten beurteilt werden. Außerdem war der Impfschutz bei diesen Personengruppen überwiegend auf dem Höhepunkt, also einige Wochen oder wenige Monate nach der Zweitdosis. Neue Studien mit der Delta-Variante zeigen, dass es zu mehr Durchbruchsinfektionen kommt. Das ist ebenso der Fall ungefähr ein halbes Jahr nach der zweiten Dosis. Der Schutz vor schweren Verläufen ist aber nach wie vor sehr hoch.

Der Impfstoff ist gegen die in Deutschland (derzeit) vorherrschenden Varianten wirksam. In einer laborexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass die Antikörper nach Impfung vermutlich ausreichend wirksam gegen die Beta-Variante sind. Diese bereitete den Expert/innen mehr Sorgen als die Alpha-Variante, da sie der Immunantwort nach Impfung oder Infektion stärker entgehen könnte (sie konnte sich gegen die Delta-Variante aber nicht durchsetzen). Nach Impfung mit Comirnaty war der Impfstoff in Laborversuchen bei der Alpha-Variante ähnlich wirksam wie beim ursprünglichen Virus. Die Wirkung war jedoch bei der Beta-Variante um den Faktor drei geringer. Das sollte aber immer noch ausreichend sein, da nach Impfung ein siebenfach höherer Antikörper als nach Infektion erreicht wird. Selbst die Antikörpermengen nach einer Infektion sollten noch ausreichen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120999, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.05.430003v1). In einer Studie von Biontech wurde die Reaktivität von Seren geimpfter Personen (Jüngere und Ältere) gegen die Alpha-Variante getestet. Um die gleiche Wirkung in Laborversuchen zu bewirken, musste der Antikörper um 20 % weniger verdünnt sein (Titer). Laut Studienleitung und aus Erfahrungen mit Grippeimpfstoffen, sei eine solche Abschwächung nicht bedeutend und der Impfstoff nach wie vor ähnlich wirksam (https://science.sciencemag.org/content/371/6534/1152, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120744). Zur Erläuterung: Der Körper bildet gewöhnlich nach Impfung um ein Vielfaches mehr Antikörper als für die Neutralisation des Virus nötig sind. Allerdings sind das „nur" Laborstudien und die T-Zell-Immunität wird dabei nicht untersucht, die ebenfalls wesentlich ist.

Bestimmte Impfreaktionen, die meist leicht und vorübergehend sind (innerhalb von zwei Tagen nach Impfung und meist kürzer als ein bis zwei Tage), sind bei Impfungen üblich. Sie zeigen die notwendige Auseinandersetzung des Körpers mit dem Impfstoff. Wie auch häufiger bei anderen Impfungen beobachtet, waren die Impfreaktionen bei älteren Menschen geringer als bei Jüngeren ausgeprägt. Circa 70 % zeigen nach der Impfung Allgemeinsymptome, die einer Erkältung oder Grippe ähneln. Ebenso viele hatten lokale Symptome am Ort der

Anwendung. Bei Comirnaty wurden lokale Impfreaktionen wie milde Schmerzen an der Einstichstelle beschrieben, die in der Placebogruppe seltener auftraten. Die Immunreaktion mit Bildung von Antikörpern (B-Zellen) und unterstützenden T-Zellen geht mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Gelenk- und Gliederschmerzen einher. Weitere beobachtete Impfreaktionen bzw. Nebenwirkungen waren Übelkeit, Lymphknotenschwellungen, Schlaflosigkeit, Schmerzen im Arm oder Bein, Juckreiz an der Einstichstelle. Die meisten Impfreaktionen und Nebenwirkungen sind milde oder mäßig und treten etwas öfters nach der zweiten Dosis auf. Bisher gibt es kaum Hinweise für schwere Nebenwirkungen (Impfkomplikationen). 0,02 % zeigten bei der ersten Zwischenauswertung der Zulassungsstudie eine vorübergehende Lähmung des Gesichtsnervs (der Zusammenhang mit der Impfung wird noch untersucht) oder allergische Reaktionen, die eine ärztliche Behandlung erforderten. Circa 1 von 100.000 Menschen (die Zahlen variieren zwischen den Studien) hat eine schwere allergische Reaktion (Beobachtungen in den USA: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775646, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120465,). Alle Fälle waren jedoch behandelbar und folgenlos. Laut einer Studie der amerikanischen Seuchenbehörde CDC sind nach den ersten 1,8 Mio verimpften Dosen keine Personen mit einer schweren allergischen Reaktion verstorben. Bei den meisten mit einer solchen Reaktion war eine Allergie vorbekannt. Als Vorsichtsmaßnahme wird eine 15-minütige Beobachtung (bei höherem Risiko 30 min) nach Impfstoffverabreichung empfohlen. Allergische Nebenwirkungen sind häufiger, wenn die Person bereits schwere allergische Reaktionen bei früheren Impfungen zeigte (oder generell eine Neigung für Allergien hat). In Israel wurde im April durch die Impfstoffüberwachung eine mögliche Häufung von Herzmuskelentzündungen gemeldet, v. a. bei jungen Männern und nach der Zweitdosis. Das konnte auch in anderen Studien bestätigt werden und gilt mittlerweile als sehr seltene Nebenwirkung. Diese Entzündungen verlaufen aber meist milde und heilen unter Behandlung aus.

Offen sind folgende Fragen: 1) Wie lange hält der Impfschutz? (Stand Herbst 21: mindestens sechs Monate, vermutlich länger, zumindest bei jüngeren und Menschen ohne Immunschwäche) 2) Gibt es seltene Nebenwirkungen, die bisher nicht beschrieben wurden? 3) Gibt es verzögerte Nebenwirkungen, die sich erst nach Monaten oder Jahren zeigen? (in den 1,5 Jahren seit der ersten Anwendung traten keine auf) 4) Wie gut schützt der Impfstoff vor Langzeitschäden durch COVID-19? (vermutlich sehr hoch, da Langzeitschäden mit der Schwere der akuten COVID-19-Erkrankung zusammenhängen), 5) Wie ist die Impfwirkung bei bisher nicht in Studien untersuchten Gruppen? (Kinder unter zwölf Jahren) 6) Wie effektiv werden asymptomatische Infektionen verhindert?

Der Impfstoff muss bis zur Verabreichung bei -70 °C gelagert werden. Extra angefertigte Boxen werden mit Trockeneis gefüllt und so beispielsweise an Impfzentren weltweit geliefert. Damit benötigten diese keine eigenen Kühlgeräte. Im Februar gab Biontech bekannt, dass der Impfstoff zwei Wochen bei -20 °C gekühlt lagern darf. Der Impfstoff darf mittlerweile länger im Kühlschrank gelagert werden. Das war entscheidend, um auch in Arztpraxen impfen zu können

Biontech gilt als einer der Pioniere der mRNA-Technik, um das Immunsystem bei bestimmten Krankheiten oder zur Prävention von Krankheiten zu stimulieren. Dieser Ansatz ist elegant, da

mRNA nicht dauerhaft im Körper bleibt und sehr schnell verändert werden kann. So glaubt man, den Impfstoff in wenigen Wochen anpassen zu können im Falle möglicher künftiger Virus-Varianten, die der Immunität entgehen (immune escape). Da nur die Information innerhalb der mRNA leicht abgeändert werden würde, wären vermutlich weniger aufwendige Studien für solche angepassten Impfstoffe notwendig. Die Firma arbeitete zuvor vor allem an individualisierten Krebsimpfstoffen. Biontech konnte bereits erfolgreich zeigen, dass man mit einem auf den Patienten maßgeschneiderten „Impfstoff" das Immunsystem gegen Tumorzellen mobilisieren kann. Bei schwarzem Hautkrebs konnte man bereits Erfolge erzielen.

Einer der Gründer von Biontech, Ugur Sahin, betont, dass der Flaschenhals der Herstellung eines mRNA-Impfstoffs, die Lipidhülle und nicht die mRNA selbst ist. Die Ausgangsprodukte sind aber weltweit rar. Aus seiner Sicht ist bei einer Anpassung der mRNA wegen neuer Virus-Varianten, keine neue monatelange Impfstoffstudie notwendig, so lange die Lipidhülle identisch ist. Die Anpassung der RNA kann in nur wenigen Wochen bewerkstelligt werden.

Welche wichtigen Erkenntnisse brachte uns die effiziente Impfkampagne in Israel?

Israel war eines der ersten Länder, dass durch eine schnelle Impfkampagne große Teile der Bevölkerung impfen konnte. Bis Anfang April waren mehr als 70 % der über 16-Jährigen mit Comirnaty geimpft. Das war ein Glücksfall für die Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Impfstoffe. Und genau das war auch beabsichtigt. Die Verhandlungen mit dem Pharma-Duo Biontech/Pfizer war dadurch erleichtert, dass Israel die Haftung bei Zwischenfällen nicht alleine den Unternehmen übertrug (wie es in der EU letztlich verhandelt wurde). Darüber hinaus wurde aber auch vereinbart, dass Israel anonymisiert Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit an den Hersteller schickt als eine Art Real-Welt-Beweis (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218599). So profitierte die ganze Welt von den Erkenntnissen und bereits im späten Winter kamen erste Berichte, dass schwere Krankheitsverläufe und Todesfälle zurückgedrängt werden konnten.

In einer Folgestudie wurden die Daten präzisiert. Der Impfstoff ist hocheffektiv auch gegen die Delta-Variante und dann tendenziell noch wirksamer als in der Zulassungsstudie gezeigt: er schützt sogar zu über 90 % vor asymptomatischen Infektion. Das ist sehr wichtig für die Eindämmung und damit eine wichtige Erkenntnis, dass Infektionsschutzmaßnahmen bei hoher Durchimpfung mehr und mehr zurückgenommen werden können. Symptomatische Infektionen wurden um 97 % zurückgedrängt (in der Zulassungsstudie 95 %), Krankenhauseinweisungen, schwere Verläufe und Todesfälle ebenfalls um den gleichen Wert. Auch bei über 85-Jährigen war die die Wirkung ähnlich. Bereits 14 Tage nach der Erstdosis konnten Effekte festgestellt werden, jedoch deutlich weniger. Das Maximum war sieben Tage nach der zweiten Dosis erreicht (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00947-8/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123626).

Was weiß man noch zum Impfstoff Spikevax von Moderna?

Die folgende Beschreibung ist unvollständig. Weitere Daten (v. a. aktuelle Studien) finden sich in den oben angeführten Abschnitten, jeweils passend zu den diskutierten Themen. Beschreibungen zur Wirksamkeit beziehen sich insbesondere auf die damals vorherrschenden Varianten (meist ein dem Ursprungsvirus ähnliches Virus oder Alpha-Variante) und meist auf die ersten Wochen oder Monate nach der zweiten Impfdosis.

Der Impfstoff von Moderna (früher auch mRNA-1273 genannt) ist sehr ähnlich dem Vakzin von Biontech/Pfizer. Hier sollen vor allem Unterschiede aufgeführt werden. Grundlage der Zulassung ist die Zwischenauswertung einer großen Phase III-Studie, veröffentlicht im New England Journal of Medicine: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389. Der Impfstoff erhielt am 6. Januar eine bedingte Marktzulassung für Personen ab 18 Jahren. Zwei Impfdosen im Abstand von vier bis sechs Wochen sind notwendig. Bereits am 13. Januar 2020 begann Moderna mit der Erforschung des Impfstoffs, am 4. März wurde dieser erstmals an Menschen getestet. Eine ähnliche Auswertung wie bei Comirnaty erfolgte Ende November. Insgesamt nahmen 30.000 Personen teil. Die Personen waren zwischen 18 und 95 Jahren alt, es waren auch Menschen mit Vorerkrankungen und gleiche viele Männer und Frauen eingeschlossen. 25 % waren älter als 65. Wie auch bei Comirnaty waren die Teilnehmer/innen in vielen Aspekten dem Bevölkerungsdurchschnitt ähnlich. Nicht teilnehmen durften Menschen mit akuten Krankheitsbeschwerden wie Fieber, Immungeschwächte, Kinder und Schwangere. Die Impfwirkung war ähnlich hoch wie bei Comirnaty. Während in der Placebogruppe 185 Teilnehmer/innen erkrankten, waren es in der gleichgroßen Wirkstoffgruppe nur elf Personen (auf je 10.000 gerechnet je 133 beim Scheinmedikament, acht beim Impfstoff): eine Reduktion um 94 %. Die Schutzwirkung bei über 65-Jährigen lag mit 86 % etwas niedriger als bei Jüngeren. Die Aussage ist aber etwas weniger robust, da die Zahl älterer Teilnehmer/innen eher gering war. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Impfung schwere Verläufe (Sauerstoffbedarf, Intensivbehandlung) effektiv verhindert: auf 10.000 gerechnet gab es in der Placebogruppe 22 solche Fälle, beim Impfstoff keinen einzigen. Eine Stärke der Studie war, dass 40 % der Studienteilnehmer/innen Angehörige von Minderheiten wie Afroamerikaner/innen waren. Menschen dieser Gruppen waren in den USA bisher besonders stark von der Pandemie betroffen. Die Wirkung war indes identisch zwischen den soziokulturellen Gruppen. In einer späteren Auswertung der weiter laufenden Phase-III-Studie lag die Impfwirksamkeit bei %; schwere Verläufe wurden zu 95 % verringert – die Begründung für die leicht verminderte Wirksamkeit von symptomatischen Infektionen jeder Schwere könnten die neuen Virusvarianten sein, jedoch arbeitet Moderna bereits an mehreren modifizierten Nachfolgesubstanzen und untersuchte die Wirksamkeit einer dritten Dosis. Circa zwei Wochen nach der Erstdosis beginnt die Schutzwirkung, die volle Wirkung entsteht eine Woche nach der Zweitdosis. Genese dürfen frühestens sechs Monate nach Genesung eine Dosis erhalten. Für die derzeit in Deutschland vorherrschenden Virusvarianten wird von einem Schutz ausgegangen. Expert/innen gehen davon aus, dass vollständig Geimpfte (eine Woche nach Zweitdosis) seltener eine Infektion durchmachen und wenn doch, weniger und kürzer infiziert sind und damit auch andere mit geringerer Wahrscheinlichkeit anstecken. Aber sie sollen ich weiter an die Infektionsschutzmaßnahmen halten.

Moderna veröffentlichte außerdem eine Untersuchung, die auf eine über mehrere Monate anhaltende Wirkung des Impfstoffes hinweist: Proband/innen, die den Impfstoff erhielten, wiesen auch nach über drei Monaten noch Antikörper im Blut auf, die das Virus neutralisieren können. Die Wirkung war auch bei älteren Proband/innen über Monate stabil (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2032195, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119056). Moderna hat eine weitere Studie vorgelegt, dass Probanden auch nach sechs Monaten noch weit ausreichende Antikörpermengen haben dürften, wenngleich die Titer langsam abnahmen. Klinische Daten zur Wirksamkeit nach dieser Zeit fehlten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung jedoch noch (mittlerweile wurde die hohe Wirksamkeit auch nach dieser Zeit in Studien gezeigt) (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2103916, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122745).

Impfreaktionen wie Schmerzen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen und Müdigkeit sind etwas häufiger als bei Comirnaty (83 % hatten grippeähnliche Symptome, 92 % lokale Beschwerden an der Einstichstelle). Auch bei dem Moderna-Impfstoff kam es in seltenen Fällen zu vorübergehenden Gesichtslähmungen (Fazialisparesen) bei einer betroffenen Person von 10.0000 Geimpften. Ursächliche Zusammenhänge mit der Impfung sind aber noch unbekannt. Fazialisparesen in möglichem Zusammenhang mit Impfungen sind selten und bilden sich meist vollständig zurück. Sie können auch als Folge von Infektionskrankheiten auftreten. Allergischen Reaktionen traten bei vier von 1.000 Geimpften auf. Nach der Impfung soll man 15 Minuten beobachtet werden. In weniger als ein Prozent der Fälle kann es um die Einstichstelle v. a. eine Woche nach der ersten Dosis zu einem teils starken Ausschlag kommen. Dieser ist vorübergehend und harmlos und wird als allergische Spätreaktion gewertet (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2102131, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121767). Auch bei Comirnaty gab es einzelne Berichte eines spät auftretenden Ekzems (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218561).

Es ist noch unklar, 1) wie lange der Impfschutz hält (aber laut neueren Studien mindestens sechs Monate), 2) ob es sehr seltene Nebenwirkungen gibt, die bisher nicht auffielen (in den 1,5 Jahren seit der ersten Anwendung traten keine auf), 3) ob verzögerte Nebenwirkungen auftreten, 4) wie die Wirkung bei Kindern ist (Studien wurden bereits veröffentlicht und bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA eingereicht), 5), wie gut man vor Langzeitschäden von COVID-19 geschützt ist (vermutlich sehr hoch, da Langzeitschäden mit der Schwere der akuten COVID-19-Erkrankung zusammenhängen), 6) wie sehr man vor asymptomatischen Infektionen geschützt ist und ob die Übertragung des Virus ebenfalls verhindert wird.

Die Kühlung des Moderna-Impfstoffs ist weniger aufwendig als bei Comirnaty: so kann er bei -20 °C statt -70 °C dauerhaft gelagert werden.

Moderna arbeitet bereits an zwei Nachfolgevakzinen: eine Vakzine ist so verändert, dass sie insbesondere die Beta- und zum Teil auch die Gamma-Variante besser abdecken sollte. In einer kleinen Studie verglichen sie Geimpfte der Zulassungsstudie, die viele Monate nach der Zweitdosis ein drittes Mal geimpft wurden: einmal mit dem ursprünglichen Impfstoff, in der anderen Gruppe mit dem modifizierten. Zuvor wurde festgestellt, dass die Antikörperwerte

noch sehr hoch waren. Jedoch war, wie auch bei anderen Impfstoffen gezeigt wurde, die Abwehrlage gegen die Beta- und Gamma-Varianten geringer. Die modifizierte Variante wurde sogar besser vertragen. Die Antikörper waren dann deutlich aktiver gegen die Beta-Variante, aber relativ unverändert gegen Gamma. Moderna forscht auch an einer Mischvakzine aus ursprünglichen und angepassten Impfstoff (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123632).

Was weiß man noch nicht über die zugelassenen mRNA-Impfstoffe?

Man weiß noch nicht, wie lange die Immunität anhält (vermutlich aber viele Monate, beim Moderna-Impfstoff z. B. laut einer Studie mindestens acht Monate), ob es Langzeitnebenwirkungen gibt (die ersten Impfungen fanden vor 18Monaten statt), wie die Wirkung bei jüngeren Kindern ist, allerdings führen alle Hersteller derzeit Studien durch.

Was weiß man noch zum Impfstoff Vaxzevria von Astrazeneca?

Die folgende Beschreibung ist unvollständig. Weitere Daten (v. a. aktuelle Studien) finden sich in den oben angeführten Abschnitten, jeweils passend zu den diskutierten Themen. Beschreibungen zur Wirksamkeit beziehen sich insbesondere auf die damals vorherrschenden Varianten (meist ein dem Ursprungsvirus ähnliches Virus oder Alpha-Variante) und meist auf die ersten Wochen oder Monate nach der zweiten Impfdosis.

Dieser Impfstoff wird auch COVID-19 Vaccine AstraZenaca (früher AZD1222) oder als Handelsname Vaxzevria bezeichnet. Die Zulassung durch die EMA erfolgte am 29. Januar 2021 für alle ab 18 Jahren. Allerdings empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) später eine Anwendung ab 60 Jahren. Jüngere können nach individueller Risikoabwägung ebenfalls geimpft werden. Falls man vor dieser Empfehlung als unter 60-Jähriger Vaxzevria erhielt, rät die STIKO nun für die Zweitdosis einen mRNA-Impfstoff anzuwenden. Der Impfstoff wird in zwei Dosen durch eine Spritze in die Oberarmmuskulatur verabreicht. Die zweite Dosis folgt im Abstand von zwölf Wochen. Vektorimpfstoffe nutzen ein harmloses Virus (hier: nicht mehr vermehrungsfähiges Adenovirus) als Träger für ein Stück Erbgut als Bauanleitung für einen Teil des Coronavirus. Wie bei den mRNA-Impfstoffen bilden infizierte Zellen das Spike-Eiweiß als Immunogen. Die körpereigene DNA wird nicht verändert.

Der Impfstoff wurde an circa 24.000 Menschen in vier Studien getestet. Hier der Link zur Veröffentlichung der Zulassungsstudie (Phase III): https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext. Anfang November erfolgte eine Zwischenauswertung, nachdem im Mittel zwei Monate nach der zweiten Dosis vergangen waren. Eine Hälfte erhielt den Impfstoff, die andere Hälfte einen Meningokokkenimpfstoff oder Kochsalzlösung als Scheinmedikament (Placebo). Die Teilnehmer/innen waren zwischen 18 und 88 Jahren alt, mit etwas mehr Frauen als Männer, sechs Prozent waren älter als 70 Jahre. Es nahmen auch Menschen mit Vorerkrankungen teil. Nicht an der Studie nahmen Menschen mit schweren chronischen Krankheiten, Immungeschwächte teil. Kinder, Jugendliche und Schwangere waren ebenfalls ausgeschlossen.

Bei der Zwischenauswertung für die Zulassung wurden die Daten von circa 10.000 Menschen ausgewertet (nur die Teilnehmer/innen von zwei Studien, die in Großbritannien und Brasilien stattfanden). In der Impfstoffgruppe traten 62,6 % weniger COVID-19-Erkrankungen auf (64 versus 152 bei jeweils gleich großen Behandlungsgruppen, die mit dem Impfstoff bzw. mit einem Scheinmedikament behandelt wurden; auf je 10.000 gerechnet waren es in der Kontrollgruppe 296 versus 122 Erkrankte in der Impfstoffgruppe). Auch bei Menschen mit Vorerkrankungen war der Impfstoff wirksam. Ab 55 Jahren war die Wirksamkeit zum damaligen Zeitpunkt nicht sicher ermittelbar, da die Datenlage zu gering war mit zu wenigen älteren Personen in der Studie (mittlerweile ist die Wirkung im höheren Alter jedoch belegt). Ob COVID-19-Erkrankungen nach Impfung milder verlaufen, ließ sich damals nicht sagen, da die Anzahl schwerer Verläufe bei den ausgewerteten Fällen mit nur einem Fall in der Kontrollgruppe zu gering war (mittlerweile weiß man aber, dass man bei einer Infektion nach Impfung meist einen deutlich milderen Verlauf hat). Ein Hinweis war jedoch schon damals, dass von der Kontrollgruppe acht Personen ins Krankenhaus mussten wegen der Erkrankung, aber niemand von der Impfstoffgruppe. Circa zwei Wochen nach der Erstdosis beginnt die Impfung zu wirken. Der volle Impfschutz wird zwei Wochen nach der zweiten Impfdosis erreicht. Genese dürfen frühestens sechs Monate nach Genesung eine Dosis erhalten. Für die derzeit in Deutschland vorherrschenden Virusvarianten wird von einem Schutz ausgegangen. Expert/innen gehen davon aus, dass vollständig Geimpfte (eine Woche nach Zweitdosis) seltener eine Infektion durchmachen. Aber sie sollen ich weiter an die Infektionsschutzmaßnahmen halten.

In einer Folgestudie, im Februar 2021 veröffentlicht, konnte Astrazeneca eine weitere Auswertung der fortlaufenden vier Studien vorlegen. Insgesamt war die Impfstoffwirksamkeit bei 66,7 %. Dabei kam es zu wichtigen neuen Erkenntnissen: 1. Bereits eine Dosis ist hochwirksam (das kann bei der Delta-Variante anders sein), jedoch sinken die Antikörperwerte bereits nach drei Monaten deutlich, 2. Sowohl eine halbe Erstdosis (80,7 % versus 63,1 %) als auch eine Verlängerung des Intervalls von unter sechs Wochen auf über zwölf Wochen (81,3 % versus 55,1 %) wirken sich sehr positiv auf die Impfwirksamkeit aus. Die letztgenannte Gruppe hatte auch mehr als doppelt so hohe Antikörperwerte im Schnitt. 3. Keiner der über 8.000 Geimpften musste im Krankenhaus behandelt werden, während dies bei der etwa gleich großen Placebogruppe 15 Personen waren – damit liegt die Wirksamkeit in dieser Hinsicht bei 100 % (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00432-3/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121393). In einer Folgestudie konnte der Hersteller zeigen, dass der Impfstoff auch gegen die Alpha-Variante wirksam ist (75 % weniger COVID-19-Erkrankungen versus 84 % beim ursprünglichen Virusstamm). Astrazeneca und die Oxford-Universität arbeiten bereits an einem Vakzin der zweiten Generation, um möglichst frühzeitig bei resistenten Virusstämmen reagieren zu können (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120917).

Eine weitere Studie zeigte ähnliche Ergebnisse. Auch die Infektiosität scheint nach Impfung bei Alpha geringer als gegen das Ursprungsvirus: Virusmengen bei symptomatischen Infektionen waren deutlich reduziert (bei der Delta-Variante ist das ggf. nicht so). Die Wissenschaftler/innen vermuten, dass, obwohl die Antikörper 9-fach schwächer wirksam sind,

die T-Zell-Immunität gegen die Alpha-Variante vermutlich deutlich weniger vermindert ist (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00628-0/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122595). Gegen die Beta-Variante ist das Vakzin evtl. geringer wirksam. Es verhindert dann kaum noch milde bis mittelschwere Erkrankungen. Jedoch kann es sein, dass es gegen schwere Verläufe schützt. Das Vakzin wurde in Südafrika bei eher jungen Erwachsenen in einer Studie getestet. Dabei hatte die Impfung kaum noch Schutzwirkung vor einer Erkrankung. Jedoch erkrankte keiner der Teilnehmer/innen schwer, also weder in der Impfstoff- noch in der Scheinmedikamentengruppe. In Labortests konnten sie zeigen, dass die Antikörper kaum noch wirkten, während spezifischen T-Zellen meist reagierten. T-Zellen wehren nicht primär eine Virusinfektion ab (das machen die Antikörper), aber können die Schwere der Krankheit maßgeblich beeinflussen (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.10.21251247v1, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102214, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122168, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121263). In einer US-Studie wurde der Impfstoff erneut in den USA, Chile und Peru getestet. Mehr als 30.000 Teilnehmer/innen waren eingeschlossen, zwei Drittel erhielten den Impfstoff, ein Drittel ein Scheinmedikament. Das Design war einheitlicher als bei der initialen Studie von Astrazeneca. Alle wurden im Abstand von vier Wochen geimpft, die Dosis war jeweils die Gleiche und auch die Altersstruktur war ausgewogener und schloss mehr ältere Menschen ein. Die Wirksamkeit war sogar höher als die bei der initialen Studie ermittelte: 76 %. Bei älteren Menschen war die Wirksamkeit unverändert gleich gut (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122281). Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in England. Dort war der Astrazeneca-Impfstoff in einer epidemiologischen Studie ähnlich wirksam (diese sind nicht so aussagekräftig und robust wie kontrollierte Studien mit einer zufälligen Zuteilung der Personen). Bereits nach der ersten Dosis (nach mehr als 28 Tagen) wurden 80 % weniger Krankenhausbehandlungen von über 80-Jährigen beobachtet, 14 Tage nach der zweiten Dosis 92 %. Zusätzlich sank auch die Sterblichkeit bei den noch Erkrankten nach der Impfung deutlich: circa 50 % nach der ersten Dosis, 70 % nach der zweiten Dosis (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123786). Es lief außerdem eine Studie mit Kindern ab sechs Jahren. Diese wurde mittlerweile wegen der seltenen Gerinnungsstörungen eingestellt.

Bei dem Vakzin traten typische Impfreaktionen wie lokale Schmerzen (mehr als 50 %), Rötung oder Schwellung an der Einstichstelle sowie systemische grippeähnliche Symptome auf, die jedoch nur wenige Tage anhielten. Die Impfreaktionen waren nach der ersten Dosis im Schnitt ausgeprägter als nach der zweiten. 75 % hatten lokale Beschwerden an der Einstichstelle, 73 % grippeähnliche Symptome. Schwerere Nebenwirkungen traten vereinzelt auf, jedoch in ähnlicher Häufigkeit wie in der Vergleichsgruppe (hier wurde teils ein Meningokokkenimpfstoff verabreicht). Nach der Impfung wird man 15 min beobachtet.

Nach der Zulassung kam es zu einer Häufung sehr seltener Nebenwirkungen, die mit Blutgerinnseln (Thrombosen) u. a. der Sinusvenen des Schädels (Sinusvenenthrombosen), die tödlich verlaufen können, einhergehen. Außerdem wurde ein Abfall der Blutplättchen beobachtet. Die Häufigkeit wird mit einer von 100.000 Personen geschätzt. Betroffen waren v.

a. Frauen unter 60 Jahren und das Krankheitsbild entwickelte sich vier bis 16 Tage nach der Impfung. Wenn innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung schwere oder sich verschlimmernde Kopfschmerzen, Atemnot, Schmerzen in Brust/Bauch/Bein, eine Beinschwellung, oder verschwommenes Sehen, Blutergüsse oder Blutbläschen unter der Haut auftreten, sollte man umgehend den/die Arzt/Ärztin aufsuchen. Eine ausführliche Betrachtung dieses Themenbereichs widmet sich eine Frage, siehe oben: „Was weiß man zu den sehr seltenen Gerinnselbildungen bei Vektorimpfstoffen?".

Unklar ist 1) wie lange der Impfschutz hält, 2) ob es weitere sehr seltene Nebenwirkungen gibt, 3) ob es verzögerte Nebenwirkungen gibt? (bisher keine bekannt), 4) ob auch in der Studie ausgeschlossene Menschen geschützt wären und den Impfstoff vertragen (z. B. Schwangere und Kinder), 5) ob man vor Langzeitschäden von COVID-19 geschützt wäre (vermutlich sehr hoch, da Langzeitschäden mit der Schwere der akuten COVID-19-Erkrankung zusammenhängen), 6) wie sehr man vor asymptomatischen Infektionen geschützt ist und ob die Übertragung des Virus ebenfalls verhindert wird.

Was weiß man noch zum Impfstoff Janssen von Janssen-Cilag/Johnson und Johnson?

Die folgende Beschreibung ist unvollständig. Weitere Daten (v. a. aktuelle Studien) finden sich in den oben angeführten Abschnitten, jeweils passend zu den diskutierten Themen. Beschreibungen zur Wirksamkeit beziehen sich insbesondere auf die damals vorherrschenden Varianten und meist auf die ersten Wochen oder Monate nach der zweiten Impfdosis.

Der Impfstoff Janssen (zuvor Ad26.COV2.S) ist der zweite zugelassene Vektorimpfstoff nach Vaxzevria. Seit 11. März 2021 ist er in der EU für alle ab 18 Jahren zugelassen. Aufgrund sehr seltener Nebenwirkungen (Blutgerinnsel mit Blutplättchenmangel), die v. a. bei Jüngeren beobachtet wurde, empfiehlt die STIKO die Gabe ab 60 Jahren. Die Impfung erfolgt gewöhnlich in die Oberarmmuskulatur. Eine Dosis ist ausreichend (mittlerweile wird eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff empfohlen). Erste Ergebnisse einer Phase I/II-Studie zeigten eine möglicherweise über 90 % starke Schutzwirkung bereits nach der ersten Impfdosis. Studienteilnehmer/innen entwickelten hohe Mengen neutralisierender Antikörper nach der ersten Impfdosis. Auch bei über 65-Jährigen war die Antikörperbildung sehr gut. Daher hatte der Hersteller eine zweiarmige Phase III-Studie konzipiert, die im Februar veröffentlicht wurde (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034201, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120179). Ein Arm erhielt zwei Impfdosen, in einem zweiten Arm wurde nur eine Dosis verabreicht. Grundlage des Vakzins ist ein Adenovirus, wie es auch schon mehrere Zehntausend Male gegen Ebola verimpft wurde. Dieses trägt als nicht mehr vermehrungsfähiger Vektor die Information zur Bildung des Spike-Eiweißes. Dieses kann wie das Astrazeneca-Vakzin bei Kühlschranktemperaturen gelagert werden. Der Impfstoff wurde in der Zulassungsstudie an circa 44.000 Menschen getestet. Bei der Zwischenauswertung waren im Mittel zwei Monate vergangen. Teilnehmer/innen waren zwischen 18 und 100 Jahren. 40 % waren älter als 60 Jahre. Es nahmen auch Menschen aus Risikogrippen teil und etwas mehr Männer als Frauen. Eine Hälfte erhielt Janssen, die andere ein Scheinmedikament (Placebo, Kochsalzlösung). Nicht eingeschlossen waren Schwangere und Kinder, sowie stillende Mütter, Menschen mit akuten

Beschwerden und Immungeschwächte. Endpunkt war, wie viele Menschen an COVID-19 erkrankten, egal wie schwer. Auf je 10.000 umgerechnet gab es 101 Fälle in der Placebogruppe und 34 in der Impfstoffgruppe. Damit wurde die Wirksamkeit mit 66 % angegeben. Die Wirksamkeit war in allen Altersgruppen gleich gut, etwas geringer bei Menschen mit chronischen Vorerkrankungen. Ebenfalls untersucht wurde, ob auch schwere Erkrankungen verhindert werden konnten. Während es bei Placebogabe 18 pro 10.000 Fälle gab, waren es nach Gabe von Janssen nur drei, eine Reduktion von 85 %. Vier von 10.000 starben in der Placebogruppe, aber keiner in der Impfstoffgruppe. Die Studie wird nun laufend weiter ausgewertet. Circa zwei Wochen nach der Impfung ist die volle Wirksamkeit erreicht. Genese dürfen frühestens sechs Monate nach Genesung eine Dosis erhalten. Für die derzeit in Deutschland vorherrschenden Virusvarianten wird von einem Schutz ausgegangen. Expert/innen gehen davon aus, dass vollständig Geimpfte (eine Woche nach Zweitdosis) seltener eine Infektion durchmachen und wenn doch, weniger und kürzer infiziert sind und damit auch andere mit geringerer Wahrscheinlichkeit anstecken. Aber sie sollen ich weiter an die Infektionsschutzmaßnahmen halten.

Der Wirkstoff wurde in den USA, Brasilien und Südafrika getestet. Gegen dort vorherrschende Varianten (Beta, Gamma) ist er wirksam. Ob er auch gegen die Alpha- und Delta-Variante wirksam ist, wurde nicht untersucht. Jedoch geht man davon aus, dass das so ist.

Impfreaktionen, die meist ein bis zwei Tage andauerten, traten seltener als bei den anderen Impfstoffen auf. 50 % hatten lokale Symptome an der Einstichstelle, 55 % grippeähnliche Beschwerden. Man wird 15 min nach der Injektion beobachtet. Wie auch bei Vaxzevria (siehe vorherige Frage) traten auch bei Janssen sehr selten Gerinnungsstörungen auf (Sinusvenenthrombose, Blutplättchenmangel), besonders bei Frauen unter 60 Jahren. Daher empfahl die STIKO die Gabe ab 60 Jahren. Wenn innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung schwere oder sich verschlimmernde Kopfschmerzen, Atemnot, Schmerzen in Brust/Bauch/Bein, eine Beinschwellung, verschwommenes Sehen, Blutergüsse oder Blutbläschen unter der Haut auftreten, sollte man umgehend den/die Arzt/Ärztin aufsuchen.

Unklar ist 1) wie lange der Impfschutz hält, 2) ob es weitere sehr seltene Nebenwirkungen gibt, 3) ob es verzögerte Nebenwirkungen gibt? (bisher keine bekannt), 4) ob auch in der Studie ausgeschlossene Menschen geschützt wären und den Impfstoff vertragen (z. B. Schwangere und Kinder), 5) ob man vor Langzeitschäden von COVID-19 geschützt wäre (vermutlich sehr hoch, da Langzeitschäden mit der Schwere der akuten COVID-19-Erkrankung zusammenhängen), 6) wie sehr man vor asymptomatischen Infektionen geschützt ist und ob die Übertragung des Virus ebenfalls verhindert wird.

Wo bekomme ich verlässliche Informationen zu den COVID-19-Impfstoffen?

Das Robert Koch-Institut informiert über die Impfstoffe: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/COVID-19.html;jsessionid=D7E1D6403EFFC7481193F9DB62EEA87E.internet072?nn=2386228. Die STIKO-Empfehlung vom 12. Mai 2021: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?__blob=publicationFile. Eine sehr gute auf Laien zugeschnittene Information erhält man hier:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Leitfaden-Patient.pdf?__blob=publicationFile. Hier findet sich das Aufklärungsmerkblatt, wenn man sich impfen lassen möchte: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Downloads-COVID-19/Aufklaerungsbogen-de.pdf;jsessionid=6BB3BFC21815AB1910558D4E685BEB72.internet102?__blob=publicationFile (mRNA-Impfstoffe); https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Downloads-COVID-19-Vektorimpfstoff/Aufklaerungsbogen-de.pdf?__blob=publicationFile (Vektor-Impfstoffe). Das RKI hat ein sehr gutes Merkblatt mit Fakten zur Impfung und Nebenwirkungen erstellt: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/COVID-19.pdf;jsessionid=F81B2712067E3106FC9CD349AD4BDDF2.internet061?__blob=publicationFile (mRNA-Impfstoffe); https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/COVID-19_Vektor.pdf?__blob=publicationFile (Vektorimpfstoffe). Die STIKO bietet eine App: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/App/STIKO-App_node.html.

Ebenso bietet das Paul-Ehrlich-Institut als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel umfangreiches Informationsmaterial: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-node.html, https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html;jsessionid=077713442C76F52177FF34521D3E22C5.intranet242. Eine sehr gute Zusammenfassung bietet auch das Bundesministerium für Gesundheit: https://www.zusammengegencorona.de/impfen/ und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): https://www.gesundheitsinformation.de/unterstuetzung-in-der-corona-krise.html. Diese Seiten dienten u. a. als Quellen für die Fragen zu den neuen Impfstoffen.

Ein Impfdashboard zu den Fortschritten der Impfkampagne in Deutschland findet sich hier: https://impfdashboard.de/. Auch unter Telefonnummer 116117 kann man sich informieren. Sehr hilfereiche Informationsmaterialien und Erklärfilme finden sich hier: https://www.kv-rlp.de/praxis/coronavirus/impfung/#c25941.

Bürger/innen sind aufgerufen, Nebenwirkungen der Impfung über folgende Seite zu melden: https://nebenwirkungen.bund.de/nw/DE/home/home_node.html. Das Paul-Ehrlich-Institut hat eine App entwickelt, um die Impfstoffsicherheit zu überprüfen: SafeVac 2.0-App (https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201222-safevac-app-smartphone-befragung-vertraeglichkeit-covid-19-impfstoffe.html). Die STIKO bietet ebenfalls eine App an: www.stiko-web-app.de.

Weitere aktuelle Fragen

Wie wird das Winterhalbjahr 2021/22?

Prognosen sind schwierig, da es viele Variablen gibt, u. a. die Impfquote (hier und weltweit), die langfristige Wirksamkeit der Impfstoffe, das mögliche Auftreten weiterer Varianten, u. a. Mitte Juli 21 präsentierten Berliner Forscher/innen eine Prognose basierend auf Modellrechnungen, wonach mit einer deutlichen vierten Welle zu rechnen sei, die besonders

ab Oktober zu einer Zunahme der Krankenhausaufnahmen führen wird. Dies sei nur zu verhindern, wenn wir eine Impfquote von 95 % erreicht hätten. Sie empfehlen außerdem, dass deutlich mehr in Schulen getestet wird, zwei Schnelltests pro Woche wären nicht ausreichend. Lüftungsanlagen seien dort wesentlich (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125670).

Prof. Lehr, der 2020 einen COVID-19-Simulator für die Entwicklung der Infektionszahlen in Deutschland entwickelte, äußerte sich im Juli 2021 über die weiteren Entwicklungen. Aufgrund der nicht ausreichenden Impfquote widerspricht er einer Lockerung sämtlicher Maßnahmen, wie in Großbritannien. Dort seien in der Folge die Krankenhausbelegungen massiv angestiegen. Er wolle keine Panik verbreiten, aber verweist auf das „Verschlafen" der Situation im letzten Sommer. Wir hätten es in der Hand, wie die Pandemie weiter verlaufen werde. Für ihn ist die Sieben-Tage-Inzidenz der wichtigste Indikator der Infektionsdynamik, denn die Zahl der Krankenhauseinweisungen steige erst deutlich zeitverzögert (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125866). Auch das RKI vertritt diese Ansicht. Der Chef eines hessischen COVID-19-Registers empfahl im Sommer 21 die Verwendung einer impfkorrigierten Sieben-Tage-Inzidenz. Da die Inzidenz bei den Geimpften niedriger ist, liegt dieser korrigierte Kennwert deutlich über dem Bevölkerungswert. Dieser sei dann bedeutsamer, wenn es darum geht einzuschätzen, wie viele Menschen im Krankenhaus behandelt werden müssen.

Lothar Wieler, Leiter des RKI, gibt zu bedenken, dass uns möglicherweise eine schwere Grippewelle bevorsteht, wenn wir die Infektionsschutzmaßnahmen reduzieren. Diese blieb im letzten Winter komplett aus. Daher ist es auch schwer abschätzbar, wie wirksam der aktuelle Grippeimpfstoff ist, da dieser auf Basis der im Vorjahr kursierenden Grippeviren entwickelt wird.

Es besteht aber auch die berechtigte Hoffnung, dass für die Geimpften (eventuell mit Auffrischimpfungen) COVID-19 deutlich weniger gefährlich bleibt. Die vielleicht größte Gefahr ist die extreme weltweite Ungleichheit in der Impfkampagne. Nicht nur, dass dort die Menschen tragischerweise noch nicht geschützt sind, sondern es erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Varianten entstehen.

Was kann ich gegen die Pandemie tun?

Ein einfacher Flyer des RKI fasst wichtige Verhaltensweisen zusammen:

Quelle: RKI

Verhaltensempfehlungen in der Pandemie

Wie kann ich Informationen zur Pandemie besser einschätzen?

Das ist gar nicht so einfach zu beantworten. Selbst bei Fachinformationen verlässlicher Quellen, ist die Interpretation schwierig, wenn man die Hintergründe nicht kennt oder versteht. Daher möchte ich ein paar Beispiele anhand plakativer, aber falscher Aussagen erläutern.

Ich empfehle stark, Informationen insbesondere von verlässlichen Quellen zu beziehen, z. B. www.gesundheitsinformation.de, die Seiten des RKI oder des Bundesministeriums für

Gesundheit. Sehr interessant, aber doch eher für Expert/innen sind die Beiträge im Deutschen Ärzteblatt.

„Man weiß noch sehr wenig über das Virus und die Krankheit." Man kann immer mehr wissen, Wissenschaft hört nie auf, wird nie behaupten können, dass sie alles „weiß". In der Wissenschaft geht es immer um das bestmögliche Wissen. Neue Erkenntnisse können aber alte Einschätzungen stark verändern. Ich würde aber trotzdem sagen, dass wir unglaublich viel wissen. Wir kennen jeden Baustein des Virus, seine Basisparameter, wie es den Körper infiziert, was bei schweren Verläufen passiert, wir kennen sogar wirksame Medikamente und haben hochwirksame Impfstoffe – alles innerhalb eines Jahres! entwickelt.

„Einige Tausend Infizierte sind doch nicht so viel angesichts 80 Millionen Menschen im Land." Diese Aussage ist die vielleicht umstrittenste in der Diskussion um Lockerungen oder der langfristigen Strategie (No-COVID z. B.). Der Schlüssel zum Verständnis ist dabei, dass durch die exponentielle Dynamik (Vervielfachung in gleichen Zeitabschnitten) aus Tausenden schnell Hundertausende werden. Dabei gibt es zwei wichtige Grenzwerte: Kontaktnachverfolgungen sind schon nach 35-50/100.000 pro sieben Tage erheblich erschwert. Der zweite Schwellenwert sind die Intensivbetten: Deutschland kann circa 10.000 COVID-19-Fälle parallel versorgen. Jenseits dessen wird das Gesundheitssystem derart belastet, dass triagiert werden müsste, d. h. manche Menschen würden keine adäquate Behandlung erhalten. Und für die Ausbreitung von Virusvarianten ist jede Infektion ungünstig.

„Es ist ungünstiger, wenn ein Virus tödlicher ist als wenn es ansteckender ist." Beides ist natürlich schlecht, jedoch ist ein ansteckenderes Virus viel schädlicher. Ist ein Virus z. B. 50 % tödlicher geworden, sterben 50 % mehr Menschen. Ist es 50 % ansteckender, werden wegen der exponentiellen Dynamik der Ausbreitung viel mehr Menschen in kurzer Zeit infiziert und es sterben deutlich mehr, wenn nicht drastischere Gegenmaßnahmen erfolgen. Mit dem im Frühjahr und Sommer 2020 dominierenden Virusstamm hätten wir vermutlich einen wesentlich weniger harten Winter und Frühjahr gehabt. Eine Modellberechnung mit unterschiedlichen R-Zahlen und damit einhergehenden Infektionszahlen findet sich in Frage „Was wäre im letzten Winter passiert, wenn der R-Wert für zwei Monate auf 2 gestiegen wäre?"

„Wirksamkeit des Impfstoffs um 50 % reduziert!" Es ist die Frage, worauf sich das bezieht. Sind es Labordaten, kann das z. B. bedeuten, dass das Serum Geimpfter nur noch wirksam ist, wenn doppelt so viel verwendet wird. Das heißt aber keinesfalls, dass es unwirksam ist, da man meist viel mehr Antikörper bildet als „notwendig". Außerdem wird häufig die T-Zell-Immunität nicht mit untersucht. Für die Vermeidung eines schweren Verlaufs, sind insbesondere sogenannte Gedächtniszellen wichtig. Diese kann man aber nur durch sehr aufwendige Tests überhaupt nachweisen. Daher sind Labordaten sehr schwer zu interpretieren, um die Verhinderung schwerer Verläufe abzuschätzen. Die Blut-Immunwerte (z. B. Antikörpermengen) korrelieren mehr mit der Häufigkeit einer Infektion, der Menge des Virus im Rachen. Bei geringen Mengen können auch milde Symptome häufiger vorkommen. Bezieht sich die Aussage auf Studien oder Real-Welt-Beobachtungen, muss man auch genau unterscheiden, in welchem Bereich die Wirksamkeit abnimmt: alle Infektionen?, alle Erkrankungen jeder Schwere?, schwere Verläufe? Besonders die letzte Kategorie ist aber wohl die Wichtigste.

Wie „gut" kam Deutschland bisher durch die Pandemie?

In einer Studie wurden 15 Länder Europas anhand verschiedener Kenndaten untersucht, wie „gut" sie durch die Pandemie kamen. Deutschland kommt „vergleichsweise gut" weg. Deutschland hatte in Bezug auf die Bevölkerungsgröße unterdurchschnittlich viele Infektionen und Tote zu verzeichnen, obwohl die Ausgangsbedingungen schlecht waren: in Deutschland ist der Altersschnitt hoch und es gibt überdurchschnittlich viele Menschen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. In keinem Land lag der Anteil der Pflegeheimbewohner/innen an allen Toten so niedrig wie in Deutschland. Während es in Deutschland circa jede/r vierte Tote war, war der Anteil in Belgien, Holland und Irland ungefähr doppelt so hoch. Laut der Analyse leistete das Gesundheitssystem einen wesentlichen Beitrag für das gute Ergebnis. Zum einen der starke ambulante Sektor, der entscheidend war, dass milde Erkrankte nicht in Krankenhäusern versorgt werden mussten. Auch die Anzahl der Intensivbetten ist sehr hoch im internationalen Vergleich (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125759).

In einer anderen Studie, die im Somme 21 veröffentlicht wurde, wurden die Übersterblichkeiten unabhängig von den gemeldeten COVID-19-Todesfällen analysiert. Nicht für alle Länder sind solche Daten verfügbar, u. a. nicht für China, Indien und Teile Afrikas. Dabei war auffällig, dass die Übersterblichkeiten in Ländern wie Italien, Spanien und USA zwar hoch waren, aber in Ländern, die bisher weniger durch Meldungen zu hohen COVID-19-Todesfallzahlen auffielen, noch deutlich höher ausfielen. Besonders hoch war die Übersterblichkeit in osteuropäischen und südamerikanischen Ländern. Deutschland hatte 50 zusätzliche Todesfälle pro 100.000 Einwohner und kam damit vergleichsweise glimpflich davon. In wenigen Ländern, wie Dänemark, Taiwan oder Neuseeland gab es sogar eine Untersterblichkeit, was in diesen Ländern neben den sehr geringen COVID-19-Todesfallzahlen auf die Verhinderung anderer Infektionskrankheiten durch die Infektionsschutzmaßnahmen zurückgeführt wird. In Italien starben in einigen Regionen während der ersten Welle innerhalb eines Monats mehr Menschen als in einem ganzen Jahr. Es wird vermutet, dass durch den lokalen Zusammenbruch des Gesundheitswesens auch Menschen mit anderen schweren Erkrankungen starben (https://elifesciences.org/articles/69336, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126105).

Der Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Jürgen Windeler, bemängelt an der deutschen Politik einen Mangel an Entscheidungen aufgrund von nachweisbaren Belegen und auch die Förderung von Public Health-Studien sei in anderen Ländern wie Großbritannien oder Schweden wesentlich besser gewesen. Zwar sei viel Geld in die Forschung geflossen, was begrüßenswert war, aber zu wenig in Public Health-Studien. Als Beispiel nannte er epidemiologische Studien, die bereits früh in der Pandemie von Expert/innen gefordert wurden – also große Bevölkerungsstudien, in denen die Durchseuchung und andere Parameter untersucht worden wären (https://www.iqwig.de/presse/mediathek/flyer-jahresberichte-und-broschueren/, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126726). Das IQWiG veröffentlicht laienverständliche Informationen zu verschiedenen Krankheiten und zur Impfung. **Persönliche Einschätzung:** Die Webseite ist insgesamt sehr empfehlenswert, auch

mit knappen und gut verständlichen Informationen zu den COVID-19-Impfstoffen: www.gesundheitsinformation.de.

Was kam bei der Ulmer Infektionsstudie mit Studierenden heraus?

Als sich im Herbst abzeichnete, dass eine zweite Infektionswelle auch den Lehrbetrieb an Universitäten stark beeinflussen wird, sahen wir uns gezwungen, für den anatomischen Präparierkurs umzuplanen. Schon zuvor haben meine Kolleg/innen und mein Vorgesetzter ein umfangreiches Hygienekonzept erstellt. Aber obwohl die Zahl der Kursteilnehmer/innen bereits auf fast die Hälfte reduziert würde, wussten wir, dass das alleine nicht reichen würde. Die meisten anatomischen Institute reduzierten den Präparierkurs im Wintersemester deutlich oder stellten auf Online-Unterricht um. Wir sehen in diesem Kurs jedoch ein sehr wesentliches Element für die Ausbildung zum Mediziner/in.

So kam mir die Idee, eine Infektionsstudie durchzuführen, die dann von der Medizinischen Fakultät finanziert wurde. Das Studiendesign enthielt direkte Erregernachweise (zum Schutz der Studierenden und des Personals) und Antikörper gegen SARS-CoV-2 (um mehr zu Infektionshäufigkeiten bei Studierenden zu erfahren). Ebenso kamen Fragebögen zum Einsatz, um die Ergebnisse der Tests mit dem Gesundheitszustand während der Pandemie, Verhalten und Lebensumstände in Verbindung zu bringen.

Studiendesign

Abstriche mit PCR-Analyse fanden zu Semesterstart und nach den Weihnachtsferien statt, zu Zeitpunkten als die Studierenden häufig aus ihrer Heimat nach Ulm kamen. Schnelltests fanden vor den Ferien und nach Semestersende statt, um die Familien zu schützen. Antikörperbestimmungen zu Semesterstart und -ende erlaubten uns Einblicke in das Infektionsgeschehen vor und während des Semesters.

So konnten wir zu Semesterstart zwei asymptomatische Virusträger/innen identifizieren. Über 560 weitere Abstriche waren aber negativ. Das gab uns „grünes Licht" für den Kurs. Nach den Weihnachtsferien waren alle 431 Abstriche negativ! Schnelltests vor Weihnachten und zum Semesterende waren alle negativ. Sie sollten dem Schutz der Angehörigen dienen.

Zu Semesterbeginn fanden wir bei über sechs Prozent Antikörper – vermutlich überdurchschnittlich viele im Vergleich zur deutschen Bevölkerung im November 2020. Das

verwundert aber nicht, da junge Menschen mehr Sozialkontakte haben und häufiger in Wohnheimen oder WGs wohnen.

Antikörperergebnisse

Unter 660 Studierenden zeigten neun Personen eine Serokonversion zwischen Semesterstart und -ende (grauer Bereich). Fünf davon ereigneten sich im ersten Semester, zwei in der Kohorte der Präparierkursteilnehmer/innen, zwei weitere in den anderen Kohorten. Circa sechs Prozent waren zu Semesterstart bereits positiv (dunkelorange) oder wurden zum Semesterende positiv nach erfolgter Impfung (gelb).

Die Antikörperergebnisse zu Semesterende waren erstaunlich (siehe Grafiken oben und unten). Von 660 Studierenden, die bei beiden Tests (Semesterstart und -ende) dabei waren, hatten nur neun eine Serokonversion (negativ zu positiv), die nicht auf eine Impfung zurückgeführt werden kann. Das entspricht einer Zunahme von 25 % im Vergleich zum Semesterstart. In der gleichen dreimonatigen Zeitspanne bis Mitte Februar kam es in Deutschland während der zweiten Welle jedoch zu einer 200 % Zunahme an Infizierten im Vergleich zu Mitte November. Außerdem behielt jede/r, der zu Semesterstart positiv getestet wurde, seinen Status bis zum Ende des Semesters.

Entwicklung des Antikörperstatus zwischen Semesteranfang und -ende

Insgesamt nahmen 660 Studierende an beiden Antikörpertests zu Beginn (T1) und Ende (T2) des Wintersemesters 2020/21 teil. Nur neun Studierende wechselten von einem negativen zu einem positiven Status ohne Impfung. Bereits 39 hatten einen positiven Status nach Impfung. Der zweite Test fand Ende Februar 2021 statt.

Wir vermuten, dass unser Konzept präventiv wirkte, durch: 1. wiederkehrende und aktuelle Informationen zur Pandemie, 2. das Hygienekonzept. 3. Die Studie selbst dürfte ebenfalls vorbeugende Wirkung gehabt haben. Die Studierenden hatten eine Rückmeldung zu den Infektionen, die stattfanden und wussten außerdem, dass von ihrem Verhalten der Semesterverlauf abhängen würde. Die Rückmeldung war sehr positiv. Ebenso war ich erfreut, wie viele Studierende aus dem klinischen Studienabschnitt bereit waren, mitzuhelfen. Mehr als 50 kamen zum Einsatz.

Die Studie ist als Vorabveröffentlichung online: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.21256382v3

Weitere Ergebnisse (quantitative Antikörper, Fragebogendaten) werden noch analysiert.

Was kam bei der Gutenberg-Gesundheitsstudie heraus?

Dabei handelt es sich um eine der größten Gesundheitsstudien der Welt, die bereits vor der Pandemie startete. Mehr als 10.000 Personen aus Rheinland-Pfalz nehmen daran teil. 40 % hatten ihre SARS-CoV-2-Infektion nicht mitbekommen, insbesondere Ältere und Männer. Man konnte es feststellen, weil sie Antikörper aufwiesen. Wer Homeoffice machte und sich an die AHA-Regeln hielt, infizierte sich seltener. Bei Einhaltung des Mindestabstands war das Infektionsrisiko halbiert, beim Tragen einer Maske um die Hälfte. Die Impfbereitschaft war in den sozioökonomisch schlechter gestellten Gruppen geringer. Menschen, die in prekären Verhältnissen wohnen, infizieren sich häufiger, vermutlich wegen der engeren Wohnverhältnisse (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125376).

Gab es auch positive Effekte für die Gesundheit während der Pandemie?

Es ist auffällig, dass viele Infektionskrankheiten, wie die Grippe, während der Pandemie deutlich seltener auftraten. Durch ein erhöhtes Hygienebewusstsein könnte das möglicherweise ein nachhaltiger Effekt sein.

Was wäre im letzten Winter passiert, wenn der R-Wert für zwei Monate auf 2 gestiegen wäre?

Die folgenden Simulationen basieren auf dem COVID-19 Simulator der Universität Saarbrücken (https://shiny.covid-simulator.com/covidsim/). Prognosen, die im Oktober für Ende des Jahres errechnet wurden, stellten sich als sehr präzise dar. Hier rechnete ich vom 10.01.2021 bis Ende März mit drei verschiedenen effektiven R-Werten: 0,8, 1,4 und 2,0 (Die Delta-Variante hat einen R_0-Wert von 6). Die Situation ist durch die Impfkampagne anders geworden, allerdings gelten für die Ungeimpften eher die im folgenden beschriebenen Szenarien. Die Ergebnisse sprechen für sich und machen verständlich, weshalb die infektiöseren Varianten als so bedrohlich eingestuft werden und weshalb die Lockdown-Maßnahmen von den meisten Expert/innen und Politiker/innen als notwendig erachtet werden:

Prognose COVID-19 Simulator bei R_t = 0,8

Die Modellberechnungen basieren auf dem Online COVID-19 Simulator der Universität Saarbrücken (https://shiny.covid-simulator.com/covidsim/). Die Wahrscheinlichkeit, dass die Prognose stimmt, sinkt mit zunehmendem Abstand vom Beginn der Modellberechnung. Die Modellberechnung beginnt ab 10.01.2021 und endet am 31.03.2021 mit einem R_t-Wert von 0,8, d. h. eine Person steckt im Schnitt 0,8 andere Menschen an. Alle Werte im Zeitraum zuvor stammen von verschiedenen Quellen (u. a. RKI, WHO, John Hopkins University). Bei diesem R-Wert wäre die Situation in Deutschland Ende März ähnlich wie im Sommer. Die freie Intensivbettenkapazität für COVID-19-Fälle (geschätzt 10.000) wären in diesem Fall nicht ausgereizt.

Prognose COVID-19 Simulator bei R_t = 1,4

Die Modellberechnungen basieren auf dem Online COVID-19 Simulator der Universität Saarbrücken (https://shiny.covid-simulator.com/covidsim/). Die Modellberechnung beginnt ab 10.01.2021 und endet am 31.03.2021 mit einem R_t-Wert von 1,4, d. h. eine Person steckt im Schnitt 1,4 andere Menschen an. Dieser Wert wurde in Deutschland für Mitte Oktober geschätzt. Alle Werte im Zeitraum zuvor stammen von verschiedenen

Quellen (u. a. RKI, WHO, John Hopkins University). Bei diesem R-Wert würde die Intensivkapazität ab Mitte Februar überschritten. Ende März wären täglich 60 Tausend Menschen intensivpflichtig. Die täglichen Todeszahlen lägen bei knapp acht Tausend. Nahezu eine Viertel Millionen Menschen wären an COVID-19 verstorben.

Prognose COVID-19 Simulator bei R_t = 2

Die Modellberechnungen basieren auf dem Online COVID-19 Simulator der Universität Saarbrücken (https://shiny.covid-simulator.com/covidsim/). Die Modellberechnung beginnt ab 10.01.2021 und endet am 31.03.2021 mit einem R_t-Wert von 2, d. h. eine Person steckt im Schnitt 2 andere Menschen an. Die natürliche Reproduktionszahl R_0 von SARS-CoV-2 liegt in einer nicht-immunen Bevölkerung deutlich darüber (circa 3,5). Auch um einen R_t-Wert von 2 zu erreichen, müssten bereits Infektionsschutzmaßnahmen getroffen werden. Alle Werte im Zeitraum zuvor stammen von verschiedenen Quellen (u. a. RKI, WHO, John Hopkins University). Bei diesem R-Wert würde die Intensivkapazität ab Ende Februar überschritten. Mitte März wären täglich mehr als 300 Tausend Menschen intensivpflichtig. Die täglichen Todeszahlen lägen bei knapp 50 Tausend. Mehr als 1,5 Millionen Menschen wären an COVID-19 verstorben. Ab Ende Februar würde eine einsetzende Herdenimmunität die Infektionszahlen und alle anderen Werte senken.

Warum werden die Virusgenome nun so häufig sequenziert?

Seit ansteckendere und teils gefährlichere Varianten bekannt sind, sequenziert Deutschland mindestens 5 % der Genome flächendeckend in Deutschland. Einerseits lässt sich so die Verbreitung der Varianten nachverfolgen und auch mögliche neue Virus-Varianten entdecken, außerdem kann bei häufiger Sequenzierung (in Baden-Württemberg 100 %) sogar gezeigt werden, wer welche Person angesteckt hat – damit ließe sich viel eindeutiger klären, wo sich die Menschen aktuell anstecken (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125511).

Die deutsche Regierung beschloss die Finanzierung der besseren Überwachung des Auftretens neuer Virusmutationen. Mittlerweile hat Deutschland, nach britischem Vorbild, die Vollsequenzierungen des Erbguts von SARS-CoV-2 deutlich ausgebaut. Mindestens fünf Prozent aller positiven Abstriche werden seither auf Mutationen untersucht.

Was weiß man über die neuen Virus-Mutationen?

Kurzantwort: Vier Varianten werden derzeit als besorgniserregend angesehen. Die bei uns und weltweit dominierende Variante ist die Delta-Variante. Sie setzte sich gegen die Alpha-Variante durch. Varianten weisen Mutationen auf, die häufiger entstehen, wenn es zu vielen Infektionen kommt. Besorgniserregend sind sie dann, wenn sie sich schnell verbreiten (infektiöser, oder wenn sie immune escape zeigen, also der Immunität nach Infektion oder Impfung entkommen) oder schwerere Verläufe verursachen. Bisher ist keine Variante aufgetaucht, die alle diese Eigenschaften aufweisen würde. Die Delta-Variante ist deutlich ansteckender als der ursprüngliche Wuhan-Stamm, zeigt einen „leichten" immune escape und ist bei Ungeimpften auch häufiger mit schweren Verläufen verbunden. Alle Impfstoffe sind aber gegen Delta effektiv, insbesondere um schwere Verläufe zu verhindern.

Die WHO schlug im Mai 2021 vor, die besorgniserregenden Varianten zur besseren Kommunikation nach dem griechischen Alphabet zu benennen: B.1.1.7 = Alpha-Variante, B.1.135 = Beta-Variante, P.1 = Gamma-Variante, B.1.167.2 = Delta-Variante (derzeit dominant). Die Nomenklatur geht aus vom Ursprungsstamm aus Wuhan A.1. Manchmal werden auch die wesentlichen Mutationen als kennzeichnend genannt. Varianten entstehen ständig. Sie werden erst dann als besorgniserregend eingestuft, wenn sie eine Tendenz zur schnellen Ausbreitung zeigen oder der Immunität entkommen oder mehr schwerwiegende Erkrankungen auslösen. Man nennt sie dann variants of concern (VOC). Wirksame Impfungen vermindern die Wahrscheinlichkeit von neuen Mutationen, weil weniger Menschen infiziert werden bzw. das Virus im Körper effektiver abgewehrt wird. Daher verwundert es nicht, dass eine Studie aus Südafrika zeigen konnte, dass im Sommer 21 Afrika eine hohe Rate neu auftretender Mutationen des Virus aufwies. Nur sehr wenige Menschen sind dort bislang geimpft (https://www.science.org/doi/10.1126/science.abi9086, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127247). Eine sehr übersichtliche Tabelle findet sich auf Wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Variants_of_SARS-CoV-2.

Es ist belegt, dass alle neuen Varianten deutlich ansteckender sind und die Immunität nach früherer Infektion oder nach Impfung teilweise verringert ist (sogenannte Immunflucht oder immune escape). Bei manchen dieser Varianten wurden auch vermehrt schwere Verläufe beobachtet (Alpha und Delta). Die Delta-Variante setzte sich deshalb weltweit durch, weil sie die ansteckendste Variante ist.

Virusmutationen sind nicht ungewöhnlich. Man muss sich vergegenwärtigen, dass sich ein Virus bei einer Infektion viele Millionen Male vermehrt. Dabei treten „Fehler" in der Herstellung auf. Die meisten davon senken die Funktionalität des Virus, wenige jedoch können dem Virus Vorteile (höhere Ansteckungsfähigkeit) oder eine höhere Gefährlichkeit (Pathogenität) verschaffen. In viel langsamerem zeitlichen Maßstab geschieht das in der Evolution aller Lebewesen. Wird SARS-CoV-2 unter Druck gesetzt, da mehr Menschen nach Infektion oder Impfung immun sind, setzen sich solche Varianten schneller durch oder es entstehen Fluchtmutationen (immune escape). Am meisten hängt aber die Anzahl solcher Mutationen mit der Häufigkeit von Infektionen zusammen, die weltweit stattfinden. (**Persönliche**

Einschätzung: Es kann vermutet werden, dass es kein Zufall war, dass die meisten Varianten in solchen Ländern erstmals auftraten, in denen die Fallzahlen sehr hoch waren.) Solche Mutationen kommen auch in einem immungeschwächten Organismus vor, wie in einem mittlerweile verstorbenen und in einer Studie beschriebenen Patienten, der über 150 Tage infiziert war (https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2031364). Zwei sehr eindrückliche Studien zeigten, wie besonders in derart immungeschwächten Personen neue Virusmutationen entstehen können. Ein britischer COVID-19-Patient, der stark immungeschwächt war, wurde fast zwei Dutzend Mal innerhalb von über 100 Tagen auf neue Virusvarianten untersucht. Dabei wurde das Genom 23 Mal sequenziert. Sowohl mehrmalige Serumtherapien (Serum von Genesenen enthalten Antikörper gegen SARS-CoV-2) und Remdesivir (ein antivirales Mittel) waren wirkungslos, der Patient starb am 102. Tag nach dem ersten Virusnachweis. Die stärksten Veränderungen im molekularen „Makeup" des Virus fanden nach den Serumtherapien statt. Als wesentlich wurde eine vermutlich zeitlich versetzte Doppelmutation gesehen, die typisch für Viren sind. Zunächst wird das Virus für das Immunsystem „unsichtbar" (immune escape). Da diese erste Mutation teils die Vermehrungsfähigkeit des Virus reduziert, setzen sich durch den evolutionären Druck (in diesem Fall vermutlich tragischerweise die Serumtherapie) Varianten mit erhöhter Bindungsfähigkeit durch (zweite Mutation). Einer der Autoren rät zur Vorsicht bei Serumtherapie von immungeschwächten Patienten. Diese solle nur in Ausnahmefällen stattfinden und unter hohen Sicherheitsvorkehrungen, da sonst resistente Stämme entstehen könnten (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03291-y, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120965). Ein ähnlicher Fall wurde in einer zweiten Studie beschrieben (https://science.sciencemag.org/content/371/6534/1139). Mehrere Fallberichte beschreiben Infizierte, die sich gleichzeitig mit unterschiedlichen Virusvarianten angesteckt hatten. Teils verliefen diese Infektionen schwer (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125511).

Im Folgenden werden einzelne Studien zu Virus-Varianten beschrieben:

Die Delta-Variante wurde im Sommer 21 von einer britischen Gesundheitsbehörde als circa 60 % ansteckender als die Alpha-Variante beschrieben (aktuell circa 100 % geschätzt). Die Basisreproduktionszahl wird auf circa 6 geschätzt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126601).
Außerdem ist der Impfschutz besonders nach der ersten Dosis geringer als gegen die Alpha-Variante. Bereits die Alpha-Variante war deutlich infektiöser als das ursprüngliche Virus aus Wuhan. Ende Juli 21 veröffentlichte die amerikanische Seuchenschutzbehörde CDC eine Stellungnahme zur Delta-Variante, die überwiegend auf noch unveröffentlichten Befunden beruhte. Delta sei so ansteckend wie Windpocken und kann den Impfschutz durchbrechen. Geimpfte können sich also anstecken und das Virus weitergeben, jedoch sei der Schutz vor einem schweren Verlauf sehr hoch. Die Viruslast ist ähnlich wie bei Geimpften. Der US-Epidemiologe Shaman schlussfolgerte daher, dass eine Herdenimmunität damit kaum noch erreichbar ist – bei der Impfung gehe es zunehmend um Individualschutz. Britische Forscher/innen auch ein Team aus Singapur veröffentlichten im Sommer 21, dass es bei Durchbruchinfektionen mit Delta zu ähnlich hohen Viruslasten im Rachen kommt wie bei nicht

Geimpften. Das war bei der Alpha-Variante noch anders. Allerdings scheinen die Virusmengen deutlich schneller zu fallen, wenn man geimpft ist (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126251). Ein britisches Wissenschaftler/innenteam fand heraus, dass eine Infektion mit der Delta-Variante doppelt so häufig zu einer Krankenhauseinweisung führt wie die Alpha-Variante (https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00475-8/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126779). Laut Wieler würden etwa doppelt so viele Menschen bei einer Infektion mit der Delta-Variante im Krankenhaus behandelt werden müssen als bei Alpha (11 statt 5 %). Besonders bedenklich stimmt es, dass auch jüngere Menschen häufiger ins Krankenhaus müssen

In einer spannenden amerikanischen Studie wurde genauer untersucht, weshalb die Alpha-Variante infektiöser ist und die Beta-Variante die Impfstoffschutzwirkung vermindert. Bei beiden Varianten kam es zu Veränderungen im Spike-Protein, das an den ACE2-Rezeptor bindet. Bei der Alpha-Variante wurde die Bindung an das Spike-Protein begünstigt, es umgreift den ACE2-Rezeptor wie mit „Armen" und stabilisiert damit die Bindung. Das könnte auch erklären, dass die Alpha-Variante mit schwereren Verläufen verbunden ist, da auch Organe befallen werden können, die nur wenig ACE2 auf der Zelloberfläche haben. Die Bereiche, an die Antikörper binden, die durch die Impfung gebildet werden, unterscheiden sich wenig vom Ursprungvirus. Bei der Beta-Variante kam es jedoch zu Veränderungen in diesem Bereich, jedoch ist die Bindung zu ACE2 wenig verändert, ggf. sogar leicht vermindert. Das ist vermutlich der Grund, weshalb die Variante sich so wenig ausgebreitet hat. Gefährlich wäre es vor allem, wenn eine Variante entstünde, die zugleich alle diese Eigenschaften vereint, also infektiöser ist, der Immunantwort entkommt und zu schwereren Verläufen führt (https://science.sciencemag.org/content/early/2021/06/23/science.abi9745, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125074).

Das Serum Genesener wirkt deutlich weniger gegen die Beta-Variante, weshalb vermutet wird, dass eine erneute Infektion selbst bei einer Immunität gegen das Wildtyp-Virus möglich ist. Ermutigend war jedoch, dass Antikörper geimpfter Menschen (Vakzine von Biontech/Pfizer, Johnson & Johnson und Moderna) kaum eingeschränkt wirksam waren (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120379). Der Astrazeneca-Impfstoff ist eventuell weniger wirksam. Der Immune escape der Beta- und Gamma-Variante wird v. a. auf eine Mutation im Spike-Protein zurückgeführt (E484K). Das Serum Genesener ist in Laborversuchen bei dieser Mutation alleine bereits teilweise weniger wirksam. Das Serum Geimpfter (mit Comirnaty von Biontech/Pfizer) war nach wie vor wirksam, jedoch um den Faktor 3 reduziert, allerdings war das Serum auch siebenfach stärker wirksam gegen das Ursprungsvirus als das Serum Genesener. Diese Mutation wurde auch in der Alpha-Variante festgestellt (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.05.430003v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121049).

Die Alpha-Variante nahm ihren Ausgang in Großbritannien. Dabei kam es zu mehreren Mutationen im Spike-Eiweiß. Dieses Eiweiß bildet keulenartige Strukturen und befindet sich in der Hülle um das Viruskapsid. Es dient als Bindungsstelle für den ACE2-Rezeptor, um in Zellen einzudringen. Man geht mittlerweile davon aus, dass die Ansteckungsfähigkeit dieser

Virusvariante deutlich erhöht ist, was sich auch daran ablesen lässt, dass die Virenlast bei Infizierten mit dieser Variante höher scheint als mit den älteren Varianten. Die starke Verbreitung dieser Variante war damals ein weiterer wichtiger Hinweis dafür. Dieser Virusstamm ist um bis zu 40 % infektiöser. Man vermutet, dass die hohen Infiziertenzahlen in England und Deutschland im Winter und Frühjahr damit zusammenhingen. Eine Zunahme der Pathogenität, also der Häufigkeit schwerer Krankheitsverläufe, wurde zunächst nicht beobachtet. Spätere Studien deuteten jedoch darauf hin, dass auch die Häufigkeit schwerer Verläufe und die Sterblichkeit um bis zu 70 % erhöht sein könnte (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03426-1, https://www.bmj.com/content/372/bmj.n579, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121191, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122068). Sowohl die körpereigene spezifische Immunabwehr als auch die meisten Impfstoffe setzen auf die Neutralisierung des Spike-Eiweißes. Außerdem können mRNA-Impfstoffe schnell angepasst werden. Die beiden bisher zugelassenen mRNA-Impfstoffe bewirken eine Immunisierung gegen das gesamte Spike-Eiweiß. Eine ganze „Armada" an verschiedenen Antikörpern kann daher wirksam sein, so dass einzelne Mutationen vermutlich häufig große Auswirkung auf die Wirksamkeit haben. In einer eilig durchgeführten Studie, die von Biontech/Pfizer angeregt wurde, zeigten sich Antikörper von Geimpften gegen die Alpha-Variante als ähnlich wirksam wie gegen das ursprüngliche Virus. (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119973). Nachfolgende Studien konnten deutlich zeigen, dass der Impfschutz mit Comirnaty von Biontech/Pfizer und mit dem Astrazeneca-Vakzin auch die Alpha-Variante abdeckt.

Wie wehrt sich der Körper gegen eine Virusinfektion?

Spezifische Immunabwehr bei COVID-19

Die Abbildung ist stark vereinfacht und gibt einen Überblick zu den beiden Armen der spezifischen Immunabwehr. Links ist die T-Zell-vermittelte Immunantwort abgebildet. Wird eine Zelle infiziert, wird diese „gezwungen", neue Viren zu produzieren. Diese können die Zelle verlassen, sie sogar zerstören und im Folgenden weitere Zellen infizieren (**1**). Der Körper besitzt einige Billionen Zellen (eine 1 mit 12 Nullen). Für die Infektion mit SARS-CoV-2 müssen Zellen ausreichend ACE2 und TMPRSS2 als Andock-Eiweiße auf der Zelloberfläche bilden (hier nicht gezeigt). Viele Gewebe weisen eine solche Expression auf und sind je nach Menge der Eiweiße unterschiedlich empfänglich für eine Infektion. Die Zelle hat jedoch die Möglichkeit, dass sie Eiweißfragmente an der Oberfläche wie in einem Schaufenster den Abwehrzellen des Körpers präsentiert, man nennt dies Antigenpräsentation. Unter anderem wird in der Weise das Spike-Eiweiß präsentiert, mit dem SARS-CoV-2 an ACE2 bindet, um in Zellen einzudringen (**2**). Diese Präsentation wird von T-Zellen, die zufällig wie ein Schlüssel zum Schloss passen, erkannt: der T-Zell-Rezeptor bindet an das Antigen. Damit hat die T-Zelle erkannt, dass die Zelle fremdes Eiweiß aufweist. Sie kann dann ein „Todessignal" an die Zelle übermitteln, die damit in den programmierten Zelltod geht, so dass sie keine weiteren Viren mehr freisetzt. Auf der rechten Seite erkennt man die B-Zell-vermittelte Immunantwort. Eine B-Zelle, deren Rezeptor wie bei der T-Zelle zufällig zu beispielsweise dem Spike-Eiweiß passt (hier nicht gezeigt), wurde aktiviert und produziert Antikörper, die im Blut zirkulieren (**3**). Das sind große Eiweiße, die Bindungsstellen zu dem Fremdeiweiß haben. Antikörper, die das Spike-Eiweiß binden, gelten als neutralisierend und gehen bei ausreichenden Mengen vermutlich mit einer (zweitweisen) Immunität einher, da sie das Virus daran hindern, in Zellen einzudringen (**4**). Es gibt vielfältige weitere Verschränkungen und gegenseitige Aktivierungen der beiden Arme der Immunantwort und zahlreiche Signale der unspezifischen Immunantwort, die hier nicht aufgeführt sind.

Viren gibt es vermutlich seit vielen Hunderten Millionen Jahren. In einem ewigen Kampf zwischen Viren und Wirtsorganismen rüsteten sich beide Kontrahenten massiv gegenseitig hoch. Erreger und die Reaktionen des Wirts sind vielleicht die größten Treiber der Evolution überhaupt. Überwindet das Virus erst die natürlichen Barrieren der äußeren Körperoberfläche (z. B. Schleimteppich in den Atemwegen) und infiziert Zellen, so schütten diese Interferone und Zytokine aus. Beide Arme dieser angeborenen Immunabwehr sind enorm wichtig. Während Interferone benachbarte Zellen „warnen" und in einen antiviralen Zustand versetzen, locken Zytokine Abwehrzellen über eine Aktivierung nahegelegener Blutgefäße an. Infizierte Zellen präsentieren den Abwehrzellen fremdes Viruseiweiß. T-Zellen bekämpfen die infizierten Zellen (zelluläre Antwort), in dem sie diese abtöten. Außerdem stimulieren sie B-Zellen zur Produktion von hochspezifischen Antikörpern: Eiweißmolekülen mit hoher Passgenauigkeit, für das Virus. Somit können marodierende Viren inaktiviert und „markiert" werden. Der Prozess der Antikörperbildung dauert gewöhnlich mindestens eine Woche.

Bei COVID-19 gibt es einige Besonderheiten, die die Gefährlichkeit bestimmter Gruppen von Menschen besser erklären können. Die Interferonproduktion infizierter Zellen ähnelt in einer Analogie stark dem Bemühen der Gesellschaft, die Infektionsherde klein und isoliert zu halten, damit Gegenmaßnahmen nicht zu drastisch sein müssen. SARS-CoV-2 unterdrückt die Interferonproduktion spezifisch, beeinflusst die Zytokinproduktion aber kaum. Damit eskaliert das Infektgeschehen im Körper (Analogie: stark steigende Inzidenz), die Gegenmaßnahmen durch den „Zytokinsturm" sind dann umso massiver (Analogie: Lockdown). Das führt zwangsläufig zu schweren Kollateralschäden. Die adaptive Immunabwehr mit B- und T-Zellen, die eigentlich hochspezifisch reagiert, richtet massive Schäden an. Genau das wurde in schweren Verläufen von COVID-19 beobachtet. Diese unausgeglichene Immunantwort scheint stark mit dem Alter zu korrelieren, mehr als bei den meisten anderen Viren. Bei einer effizienten Immunantwort, wird das Virus lokal „klein" gehalten, bis die spezifischen B- und T-Zellen Viren und infizierte Zellen beseitigen (Analogie: No-COVID-Strategie) Die extreme

Altersabhängigkeit der Schwere der Infektion ist einzigartig für das Virus. Beispielsweise befiel die Spanische Grippe insbesondere Menschen in ihren 20ern oder 30ern. Passend zu der fehlregulierten Immunantwort, fand man bei einem Teil der schweren Verläufe Autoantikörper gegen Interferone, genetische Fehler in der angeborenen Immunabwehr. Auch die Menge des Virus bei Aufnahme scheint eine Rolle zu spielen.

Ich empfehle die Lektüre eine sehr spannend geschriebenen Artikels über die Funktionen des Immunsystems und die Fehlreaktionen, die bei COVID-19 beobachtet wurden: https://www.newyorker.com/magazine/2020/11/09/how-the-coronavirus-hacks-the-immune-system?utm_source=onsite-share&utm_medium=email&utm_campaign=onsite-share&utm_brand=the-new-yorker.

Welche Erkenntnisse gibt es zu Geruchs- und Geschmacksstörungen?

Diese Sinnesstörung gehört zu den häufigsten und spezifischsten Symptomen einer Coronavirus-Infektion überhaupt. Der Leidensdruck einer längeren Verminderung (Hyposmie bis Anosmie) oder Fehlwahrnehmung mit üblem Geruchseindruck (Parosmie) kann erheblich sein. Während das RKI nur bei gut jedem Fünften COVID-19-Erkrankten eine solche Störung angibt, weisen große internationale Studien auf Häufigkeiten im Bereich von drei Viertel aller Erkrankten hin. Bei der Hälfte verschwanden die Beschwerden nach drei Wochen. Jeder Sechste hatte jedoch auch nach zwei Monaten noch Symptome. Nach sechs Monaten war der Geruchssinn jedoch bei 95 % aller Betroffenen wieder normal. Interessanterweise scheint diese Sinnesstörung bei jüngeren Menschen bzw. milderen Verläufen häufiger aufzutreten. Eine Vermutung besagt, dass die stärkere Immunabwehr eine lokale Störung der Riechsinneszellen auslöst. Möglich wäre jedoch auch eine vermehrte Infektion der Sinneszellen, die sich erholen können, was aber viele Monate dauern kann (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119970).

Eine amerikanische Studie kommt zu einem anderen Ergebnis. So hatten Genesene mit Störungen des Geruchs in über der Hälfte der Fälle auch nach fünf Monaten anhaltende Einschränkungen des Geruchs- und seltener des Geschmackssinnes. In der Akutphase der Infektion hatten über 70 % eine solche Störung (https://aanfiles.blob.core.windows.net/aanfiles/2ab78f4e-bcf8-40e3-ab85-2add6d0bbd85/AAN%20Annual%20Meeting%20Abstract%20-%20Loss%20of%20Taste%20and%20Smell%20After%20COVID-19.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121492).

Forscher/innen aus Frankreich fanden heraus, dass das Virus sowohl die Riechnervenzellen als auch die Stützzellen infiziert. Ebenso fanden sie in Abstrichen eine erhöhte Menge an Immunzellen. Bei infizierten Hamstern fanden sie heraus, dass sich das Virus sogar bis in den Riechkolben als Teil des Gehirns ausbreitet. Mehr als 100 Tage nach dem Infekt fanden sie bei den Patienten mit anhaltenden Geruchsstörungen bei gezieltem Abstrich des Riechepithels Virus-RNA. Ob das Virus noch intakt war und in den Zellen überlebt hatte, konnte nicht gezeigt werden (https://stm.sciencemag.org/content/early/2021/04/30/scitranslmed.abf8396, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123627).

In Frankreich wurden circa 50 Personen mit Geruchsstörungen nach COVID-19 über ein Jahr mehrfach nachuntersucht. Nach vier Monaten hatten fünf von sechs wieder einen Normalbefund. Nach acht Monaten und zwölf Monaten hatten zwei Personen eine bleibende Störung (https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2781319, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125002).

Was kann man gegen die Geruchsstörungen tun?

Der Experte Prof. Hummel von der Uniklinik Dresden klärt zu Häufigkeit der Beschwerden und deren Behandlungsmöglichkeiten auf (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123785). Zwar hätten 50-60 % diese Störung, sie erholt sich aber bei circa 90 % innerhalb von zwei Monaten wieder. Bei den restlichen Personen kann aus anderen Erkrankungen mit Geruchsverlust geschlossen werden, dass sich zwei Drittel wieder erholen. Es sei aber zu bedenken, dass circa 5 % der Bevölkerung nichts riechen können, im Alter sogar mehr. Auch bei anderen Infektionskrankheiten tritt Geruchsverlust auf, bei COVID-19 aber auffällig häufig. Und auch die Fehlgerüche (Parosmien) treten häufiger auf, so wie auch Jüngere auffällig häufig darüber klagen. Alter und Rauchen sind Risikofaktoren. Zwar sei der Vorgang, wie die Schädigung entsteht, nicht im Detail verstanden, eine echte Nervenschädigung sei jedoch eher selten oder unwahrscheinlich. Und selbst, wenn die Riechnervenzellen absterben – sie können erneuert werden, aber das dauert. Prof. Hummel empfiehlt jedoch Riechtraining, das man auch selbst durchführen kann (aber es sollte durch einen Spezialisten, z. B. ein HNO-Arzt) begleitet werden. Wichtig sei es, dieses Training regelmäßig morgens und abends zu machen. Je eine halbe Minute sollte mit den Duftnoten „Rose", „Zitrone", „Eukalyptus" und „Gewürznelke" geübt werden. Nach zwei bis drei Monaten können die Duftstoffe gewechselt werden. Auch reizende Stoffe, die stechen oder kribbeln, sind hilfreich. Der Heilungsprozess kann so zwei bis drei Mal schneller ablaufen. Er selbst sei an einer Studie zur Wirkung des Trainings beteiligt.

Wie häufig sind neurologische Symptome?

Die Ergebnisse einer Analyse von Patientenregistern in den USA sind sehr bedenklich: 80 % der im Krankenhaus behandelten Menschen haben neurologische Symptome. Häufig waren: Kopfschmerzen (37 %), Geruchs-/Geschmacksverlust (26 %), Koma (17 %), Schlaganfälle (6 %), eine Entzündung von Hirn oder Hirnhäuten war dagegen selten. Die Hälfte leidet an einer akuten Hirnfunktionsstörung, die mit Bewusstseinseinschränkungen und kognitiven Defiziten einhergeht. Besonders letztere geht mit einer schlechteren Prognose einher (https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779759, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123822).

In einer multinational ausgewerteten Studie kam heraus, dass es bei krankenhauspflichtigen COVID-19-Fällen in circa 1 % zu Schlaganfällen kommt. Diese treten im Gegensatz zu sonstigen Schlaganfällen auch häufiger bei jungen Menschen auf (https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.032927, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124344).

Neuere Studien zeigen, dass auch circa jede/r Zehnte mit leichten Symptomen neurologische Symptome wie Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen aufweist. In einer südamerikanischen Studie wiesen mehr als die Hälfte aller Genesenen neurologische Symptome auf. Dabei korrelierte die Schwere der Störung nicht mit der Schwere der COVID-Erkrankung, wohl aber mit der Geruchsstörung. Im Blut wurden bei COVID-Patienten außerdem Marker, die auf Nervenschäden und Neurodegeneration hinweisen, gefunden. Weitere Vermutungen zur Ursache sind eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und ein Sauerstoffmangel (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126037).

Starke andauernde Verwirrtheitszustände (Delir) sind insbesondere bei intensivpflichtigen Fällen sehr häufig. Circa drei Viertel leiden darunter und haben dann auch langfristig eine erhöhte Sterblichkeit und Post-COVID-Symptome (https://bmjopen.bmj.com/content/11/9/e050045, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127547).

Wie kommt es zu den fatalen Gerinnungsstörungen bei COVID-19?

Es ist schon länger bekannt, dass SARS-CoV-2 viele Gewebe infizieren kann, u. a. auch die Gefäßinnenwände. Es wurde bisher vermutet, dass dies eine verstreute Gerinnung (disseminierte intravasale Gerinnung) auslöst. Jedoch passten einige Blutwerte nicht dazu. Forscher/innen aus den USA konnten bei vielen Menschen, die schwer an COVID-19 erkrankten, Antikörper nachweisen, die beim Menschen das Antiphospholipid-Syndrom auslösen. Dabei bildet der Körper u. a. Antikörper gegen eigene Abwehrzellen: die neutrophilen Granulozyten. Diese Antikörper provozieren diese Zellen zu einer primitiven Abwehrreaktion: dabei explodieren diese und mit ihrer klebrigen DNA würden sie Krankheitserreger wie mit einem Netz (neutrophil extracellular traps, NET) „fangen". So reagierten Mäuse in Laborversuchen mit Thrombosen, wenn man ihnen die Antikörper dieser Patienten spritzte. Diese Erkenntnis könnte sehr wichtig für die Behandlung sein: zum einen könnte es erklären, weshalb die Serumtherapie, also die Verwendung von Serum mit den Antikörpern eines Genesenen bisher in Studien wenig wirksam war (positive und negative Effekte könnten sich neutralisieren). Zum anderen werden nun Medikamente, wie Dipyridamol getestet, die auch beim Antiphospholipid-Syndrom eingesetzt werden (https://stm.sciencemag.org/content/12/570/eabd3876, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117998). In einer Studie vom Dezember konnten Forscher/innen aus Madrid NET in den Thromben finden, die in COVID-19-Patient/innen zum Herzinfarkt führten. Damit hätten die Herzinfarkte bei COVID-19 eine gänzlich andere Pathogenese als beim üblichen Myokardinfarkt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119793).

Kann COVID-19 zu einer Autoimmunreaktion führen?

Ein amerikanisches Forschungsteam fand bei der Mehrzahl der krankenhauspflichtigen COVID-Patienten Auto-Antikörper, wie sie typischerweise bei Autoimmunkrankheiten

vorkommen. Dabei wurden antinukleäre Antikörper (also gegen die eigenen Zellkerne) und Antikörper gegen Entzündungsmediatoren (Zytokine) gefunden. Einige Symptome von COVID-19 sind auch bei solchen Krankheiten häufig: Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschläge, Trockenheit der Augen. Auch Entzündungen des Herzmuskels, der Gelenke, des Gehirns und der Gefäße (Vaskulitis) könnten damit zusammenhängen, evtl. auch die Entwicklung von Symptomen über lange Zeit nach der eigentlichen Genesung (long COVID). Sie wollen nun weiter untersuchen, ob die Antikörper bei long COVID erhöht bleiben und damit als Ursache in Betracht kommen. Zwei Hypothesen, wie es zu dieser Reaktion gegen körpereigene Strukturen kommt (Autoimmunreaktionen), werden diskutiert. In Notfallsituationen wird das Immunsystem „ungenauer" und damit unterscheidet es ggf. nicht mehr so genau zwischen Selbst und Fremd. Es könnte auch sein, dass es zu einer „molekularen Mimikry" kommt, wie man es von anderen Erregern kennt. Dabei sind Teile des Virus körpereigenen Eiweißen so ähnlich, dass die Immunreaktion gegen den Erreger auch den Körper selbst angreift. Durch die aktuell intensiven Forschungen in dem Bereich kann man hoffen, dass die schon alte Hypothese, dass Infekte Autoimmunreaktionen verursachen können, besser erforscht wird (https://www.nature.com/articles/s41467-021-25509-3, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127294). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Impfung gegen SARS-CoV-2 keine Autoantikörper erzeugt, womöglich, weil die Immunreaktion schwächer als bei Infektion ist und nur das Spike-Protein, nicht das ganze Virus mit dem Immunsystem in Kontakt kommt (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03791-x).

Auto-Antikörper könnten eine wesentliche Rolle für einen schweren Verlauf spielen. Solche Antikörper sind auch bei Autoimmunkrankheiten schon lange bekannt. Auch Antikörper gegen Immunmodulatoren wie Interferone wurden bei COVID-19-Erkrankten gefunden. Bei COVID-Erkrankten aus New York konnte festgestellt werden, dass die Schwere der Erkrankung mit Autoantikörpern gegen u. a. die DNA in Verbindung steht. Solche Antikörper waren auch besonders dann erhöht, wenn es Blutgerinnsel oder Schäden am Muskelgewebe gab, u. a. des Herzmuskels. Ob diese Antikörper dafür ursächlich waren, ist aber nicht bekannt (https://www.life-science-alliance.org/content/4/11/e202101180, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127054).

Dafür gibt es Hinweise. Bereits mehrere Studien zeigten bei manchen Menschen Antikörper gegen Interferone. Das sind wichtige Botenstoffe für eine geregelte Immunreaktion. In einer weiteren Studie wurde nach mehr unterschiedlichen Auto-Antikörpern gesucht bei im Krankenhaus behandelten Patienten. 5 % hatten Antikörper gegen Interferone. Antikörper gegen weitere Signalstoffe der Immunabwehr wurden ebenfalls gefunden. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass diese Antikörper die Abwehr von SARS-CoV-2 behindern. Ob sie auch mit einem schweren Verlauf assoziiert sind oder gar mit den Post-COVID-Symptomen, ist unklar (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03631-y, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124024).

Was versteht man unter Post-COVID-Beschwerden und was ist long COVID?

Dieser nicht ganz genau definierte Begriff beschreibt Symptome, die nach überstandener Infektion andauern. Long COVID umfasst ein breites Spektrum an subjektiven aber auch objektiven Beschwerden. Häufig wird der Begriff angewandt, wenn Symptome mehr als vier Wochen andauern. Expert/innen verwenden bevorzugt Begriffe wie Post-COVID-19-Zustand, Chronisches COVID-Syndrom oder Post-COVID-Syndrom (wenn länger als drei Monate).

Man vermutet, dass circa 10-15 % (teilweise werden auch mehr angegeben) aller Infizierten länger als drei Monate Beschwerden aufweisen. Dazu gehören auch Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen, Depressionen und Angststörungen. In einer Umfrage wurde von mehr als 200 verschiedenen Symptomen berichtet. Dabei scheint es drei unterschiedliche Gruppen (Cluster) zu geben: Cluster 1: Symptome entstehen früh, Höhepunkt nach zwei bis drei Wochen, dann langsames Abklingen. Beschwerden gibt es dann oft im Magen-Darm-Trakt, Hals/Nase/Ohren, Atmung. Cluster 2: Symptome ebenfalls früh, Höhepunkt nach fünf bis zehn Wochen, Beschwerden insbesondere von Herz und Kreislauf, Magen-Darm-Trakt, Bewegungsapparat, Nervensystem und Psyche, Atmung, COVID-Zeh (wie eine Frostbeule). Cluster 3: Symptome zunächst milde, steigern sich bis zehn oder 15 Wochen ohne Tendenz zur Besserung. Zusätzlich zu den anderen Störungen treten Menstruations- und Blasenstörungen auf, sowie allergische Reaktionen. In einem anderen Artikel (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127978) las ich von drei anders definierten Clustern: 1. starke Erschöpfung, 2. v. a. körperliche Beschwerden (Atemnot, Herzrasen), 3. neurologische Beschwerden mit Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen (brain fog).

Schon vor COVID-19 gab es die sogenannte postvirale chronische Fatigue, also ein Erschöpfungszustand nach einem Infekt. Bekannt ist das Krankheitsbild nach Influenza oder Pfeifferschem Drüsenfieber. Symptome wie Erschöpfung (Fatigue), Belastungsintoleranz und Verschlechterung der Beschwerden bei schon geringer Belastung sind typisch. Außerdem treten häufiger Schlafstörungen, Glieder-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Licht- und Lärmempfindlichkeit, Kreislaufprobleme, grippale Symptome u. a. auf. Synonyme sind Chronisches Fatigue-Syndrom oder Myalgische Myelitis.

Britische Forscher/innen fanden in Menschen mit long COVID-Beschwerden in der Hornhaut des Auges eine verminderte Nervenfaserdichte. Dafür waren Immunzellen der unspezifischen Abwehr erhöht. Diese Untersuchung könnte zur Diagnostik von long COVID dienen und zeigt die mögliche neuronale Ursache von long COVID (https://bjo.bmj.com/content/early/2021/07/08/bjophthalmol-2021-319450, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125928).

Haben Kinder long COVID?

Auch bei Kindern und Jugendlichen wurden wiederholt persistierende Symptome beschrieben. Ob der Anteil ähnlich hoch wie bei Erwachsenen ist, ist unklar, da große, aussagekräftig konzipierte Studien fehlen.

Kinder erkranken nur selten so schwer, dass sie im Krankenhaus behandelt werden müssen. Russische Mediziner/innen beschrieben, dass jedes vierte solche Kind auch acht Monate nach der Erkrankung noch Beschwerden aufwies, besonders wenn eine Allergie vorbekannt war. Besonders häufig waren Müdigkeit, Schlafstörungen oder Defizite der Sinnesfunktionen (https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/06/10/13993003.01341-2021, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125358). In einer Studie aus London wurden Eltern von Kindern mit COVID-19 nach Symptomen und deren Dauer befragt. Die Erkrankung verlief bei Kindern milder als bei Erwachsenen. Außerdem klagten nur circa vier Prozent vier Wochen nach Erkrankung über Symptome (https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00198-X/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126121).

Wie häufig haben junge Erwachsene long COVID?

In einer Studie aus Norwegen wurden Genesene sechs Monate nach der Infektion untersucht. Jeder Zweite litt noch an Symptomen. Auch bei den 16 bis 30 Jahre alten Personen wurden ähnliche Verhältnisse gefunden, obwohl die Symptome zu Beginn in dieser Altersgruppe überwiegend milde waren. Die Beschwerden korrelierten auch mit den gemessenen Antikörpermengen. Häufig waren bei den jungen Erwachsenen Geruchs-/Geschmacksverlust (knapp ein Drittel), Erschöpfung (ein Fünftel), Atemnot, Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen (je mehr als jede/r Zehnte). Nur Kinder hatten seltener long COVID. Hier war nur gut jede/r Zehnte betroffen (https://www.nature.com/articles/s41591-021-01433-3, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125015).

Gibt es Langzeitfolgen einer COVID-19-Erkrankung?

Kurzantwort: Bei schweren Verläufen (5 bis 10 % aller Infizierten) kann es zu wochenlanger intensivpflichtiger Behandlung kommen. Bleibende Schäden an Organen wie Lunge, Herz, Nieren und Gehirn wurden beobachtet. Langzeitsymptome (long COVID, wenn länger als vier Wochen; oder Post-COVID-Syndrom, wenn länger als drei Monate) sind häufig, kommen auch bei milden Verläufen vor, die Literaturangaben zur Häufigkeit sind jedoch unterschiedlich. Dabei können eines oder mehrere Symptome über Monate bestehen. Häufig sind Fatigue, Kurzatmigkeit, Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen. Die Ursachen sind noch nicht vollständig bekannt, jedoch werden Schäden durch den Multiorganbefall des Virus, ein Überschießen des Immunsystems und die Nebenwirkungen der Therapie diskutiert.

In der deutschen AWMF-Leitlinie zur COVID-19-Behandlung wird allen im Krankenhaus behandelten Patienten eine Nachuntersuchung acht bis zwölf Wochen nach der stationären Behandlung empfohlen, um Langzeitfolgen abzuschätzen.

Für der Langzeitsymptome gibt es mehrere Theorien: möglich wäre ein „Einnisten“ und periodisches Aufflammen der Virusinfektion, eine fehlgeleitete Immunantwort oder Schäden durch den Sauerstoffmangel. Die britische Medizinerin Salisbury sagte richtig: „Die Leute denken: Entweder man stirbt, oder es geht einem gut – so ist das aber nicht.“ Ein Rheumatologe, der an viele COVID-19-Patienten sah, meinte: „Ich bin ausgebildeter

Rheumatologe und kenne mich mit merkwürdigen Krankheiten aus. Aber COVID-19 ist die merkwürdigste Krankheit die ich kenne."

Die folgende Passage ist eine Zusammenfassung eines Artikels im Deutschen Ärzteblatt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=217002). Die US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) haben eine zeitliche Einteilung der COVID-19-Erkrankung vorgeschlagen. Die akute COVID-19-Erkrankung zeigt sich auch bei milden Verläufen, bei schweren Verläufen kommt es zu einem postakuten hyperinflammatorischen Status mit zwei bis fünf Wochen Verzögerung, der zum lebensbedrohlichen Zytokinsturm führen kann. Das dritte Stadium ist weniger genau definiert und wird am häufigsten als long COVID bezeichnet. Betroffene sind long hauler (dt.: lange schleppen). Weitere Begriffe sind chronic-COVID-19-Syndrom oder Post-COVID-Syndrom. Der Beginn wird uneinheitlich mit drei bis zwölf Wochen nach der eigentlichen Krankheitsphase veranschlagt. Wichtige Studien dazu (bis Anfang Dezember): 1) In einer britischen Studie wurden knapp 400 Personen nach Krankenhausaufenthalt acht Wochen nach Entlassung nachuntersucht. 70 % waren immer noch energielos, über 50 % berichteten Atemnot, ein Drittel hatte noch Husten, jeder Siebte eine Depression. Auch Blutlaborwerte, die auf eine anhaltende Gerinnungsstörung und Entzündungsreaktion im Körper hinweisen, waren nicht selten auffällig. Knapp 40 % hatten einen pathologischen Röntgenbefund der Lunge, ein Viertel davon sogar schlechter als noch vor Entlassung. 2) und 3) Eine weitere britische und eine italienische Studie zeigten sechs bis acht Wochen nach Entlassung ähnliche Häufigkeiten der Symptome und ähnliche Beschwerden. Schwer Erkrankte wiesen häufiger langanhaltende Krankheitszeichen auf. Prof. Stallmach, der die Post-COVID-Ambulanz am Uniklinikum Jena leitet, vermutet die Entzündung der Gefäßinnenwände als einen wesentlichen Faktor für langanhaltende Symptome. Er empfiehlt daher eine dreimonatige gerinnungshemmende Therapie nach COVID-19-Erkrankung. Abgeschlagenheit gehört auch zu einer der sehr häufig genannten Beschwerden bei nicht im Krankenhaus behandelten Menschen. Unklar ist, wie häufig es zu einer Beteiligung des Herzens mit Langzeitfolgen kommt. Studien zeigen hier kein einheitliches Bild. In einer deutschen Studie zeigten fast 80 % der Patienten am Ende ihrer Erkrankung eine Auffälligkeit am Herzen, mehr als die Hälfte hatte Anzeichen einer Herzmuskelentzündung. In einer britischen Studie hatten etwa die Hälfte der Teilnehmer/innen (alle waren Krankenhausfälle mit COVID-19) zwei Monate nach Entlassung im MRT erkennbare Herzschäden. Häufig waren Schäden, die mit einer Herzmuskelentzündung oder einem Herzinfarkt vereinbar waren. Dazu passt, dass eine Vielzahl der Krankenhausfälle ein erhöhtes Troponin (ein Herzenzym) im Blut aufwiesen. Ob diese Schäden zu späteren funktionellen Einschränkungen führen könnten ist noch unklar (https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/19/1866/6140994, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121318). Es gibt bei long haulern ebenfalls häufig berichtete neurologische Symptome wie Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, was zum Teil aber auch durch die Belastung aufgrund der schweren Erkrankung erklärt werden könnte. Geruchs- und Geschmacksstörungen persistieren bei circa jedem Zehnten länger als zwei Monate.

Laut einer britischen Studie kommt es auch nach dem Verschwinden des Virus bei mindestens jedem Zehnten zu Langzeitfolgen über mindestens 30 Tage, bei 5 % länger als acht Wochen.

Am Kings College in London wurde eine App entwickelt und damit der Verlauf bei Hunderttausenden COVID-Patienten verfolgt. Die Hälfte dieser Menschen litt an chronischer Erschöpfung. Dieses Phänomen, auch Chronic Fatigue genannt, tritt auch bei anderen Viruserkrankungen auf. Die eigentliche Definition besagt, dass die Beschwerden mindestens ein halbes Jahr bestehen müssen. Die Ursache ist bisher unbekannt. Es ist unklar, ob es das Virus selbst ist, das möglicherweise länger im Körper Schäden anrichtet oder angerichtet hat oder möglicherweise eine Autoimmunreaktion gegen das eigene Nervensystem. Forscher/innen mahnen an, dass dieses Krankheitsbild zu wenig erforscht wurde (schon vor der Pandemie) und wird. Weitere häufige Langzeitbeschwerden sind Kopfschmerzen, Geruchsverlust, Atembeschwerden, Schwindel, Durchfall und Hautausschlag. Eine weitere wichtige Beobachtung war, dass long COVID besonders bei solchen Menschen auftritt, die eine Vielzahl von Symptomen aufwiesen (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214494v1).

Im Folgenden werden einzelne Studien, die postcovidale Beschwerden untersuchten näher untersuchten, beschrieben.

In einer Langzeitbeobachtung von COVID-19-Patienten zeigte in Drittel, auch milde Fälle, nach mehreren Wochen immer noch mindestens ein Symptom. Am häufigsten waren Abgeschlagenheit (14 %), Geruchsverlust (12 %) und Atembeschwerden (9 %). Der Altersschnitt der untersuchten Gruppe war mit 42 Jahren relativ niedrig. Die Uni Genf und andere Kliniken haben bereits Spezialsprechstunden für long COVID eingerichtet.

Eine Studie aus den Niederlanden vom November beschreibt die Langzeitsymptome von gut 100 Personen drei Monate nach COVID-19. Rund ein Viertel war nicht in der Klinik zuvor. Mehr als 80 % hatten einen auffälligen Röntgen-Thorax, ein Viertel Anzeichen einer Lungenfibrose. Ein Fünftel war bei leichten körperlichen Anstrengungen weniger belastbar. Ein Drittel hatte mentale oder kognitive Einschränkungen. 70 % waren abgeschlagen. 70 % klagten über eine verminderte Lebensqualität. Die Autor/innen weisen darauf hin, dass es auch bei anderen Lungenentzündungen oder Schocklunge zu einer langwierigen Erholungsphase kommen kann (https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1750/5998118, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118773).

Eine im Januar veröffentlichte Studie zeigt die Situation bei chinesischen Betroffenen, die damals in Wuhan erkrankten. Circa 70 % hatten circa ein halbes Jahr nach Entlassung aus einer Klinik weiterhin Beschwerden. Müdigkeit und Muskelschwäche hatten mehr als die Hälfte, Angst und Depressionen, sowie Schlafstörungen fanden sich bei jedem Zweiten. Ein Viertel hatte eine verringerte Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest. Bei mehr als der Hälfte der Fälle war die Lungenfunktion gestört und im CT konnten Veränderungen nachgewiesen werden, die Zeichen einer weiterhin bestehenden Lungenentzündung aufzeigen könnten. Bei jedem Achten war die Nierenfunktion gestört. Manche dieser Veränderungen könnten auch permanent sein (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120032). Im August erschien die Folgearbeit nach einem Jahr Beobachtungszeit. Jede/r Zweite hatte auch ein Jahr danach noch mind. ein Symptom. Bei den 20 %, die sich erholten, gab es kein erkennbares Muster in Hinsicht auf die Schwere der COVID-

Erkrankung oder damalige Intensivpflichtigkeit. Viele der oben beschriebenen Symptome wurden durchschnittlich weniger, jedoch nahmen die psychischen Probleme und Atemnot leicht zu. Letzteres war häufiger, wenn die Personen zuvor beatmet wurden. In dieser Gruppe war auch die Lungenfunktion messbar eingeschränkt (Diffusionskapazität). Röntgenbefunde zeigen bei Patienten mit damaliger Beatmung deutlich mehr Auffälligkeiten als bei solchen ohne Sauerstoffbedarf. Frauen waren stärker betroffen von Abgeschlagenheit, Muskelschwäche, psychischen Problemen und einer eingeschränkten Lungenfunktion (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01755-4/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126777).

Ein Drittel aller Amerikaner/innen erhielten in den ersten sechs Monaten nach der Infektion eine neurologische oder psychiatrische Behandlung. Häufig waren Angststörungen, Depressionen, Schlaganfälle oder Demenzen. Bisher war bekannt, dass verschiedene neurologische und psychiatrische Begleiterscheinungen bei der akuten Infektion auftreten. Die Daten wurden verglichen mit Menschen, die an Grippe oder anderen Atemwegserkrankungen litten. Das Risiko war bei COVID-19 jedoch immer noch erhöht. Je schwerer die Erkrankung war, desto häufiger traten auch Langzeit-neurologische Symptome auf (https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(21)00084-5/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122741).

Forscher/innen aus Dänemark fanden auch bei Menschen, die vor über acht Monaten erkrankten, dass jede/r Zehnte an Langzeitsymptomen litt. Die untersuchten Personen waren eher jung und hatten meist nur mildes COVID-19. Häufige langdauernde Beschwerden waren Geruchs- und Geschmacksstörungen, Müdigkeit und Luftnot (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778528, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122797).

Sehr bedenklich stimmen Befunde aus den USA. Dabei wurden elektronische Daten von mehr als 70.000 US-Veteranen analysiert, die nur leicht an COVID-19 erkrankt waren und nicht im Krankenhaus waren. Betrachtet wurde das erste halbe Jahr nach COVID-19-Diagnose. Verglichen wurden die Daten mit fünf Millionen US-Veteranen, die nicht an COVID-19 erkrankten. Es kam zu einer deutlichen Zunahme an Behandlungen nach der eigentlichen Krankheitsphase und auch zu einer gestiegenen Sterblichkeit. Es wurde auch untersucht, welche Behandlungen nötig waren: es gab nicht nur behandlungsbedürftige Probleme mit der Atmung, sondern betroffen waren auch: Nervensystem, Herz-Kreislauf, Magen-Darmtrakt, Stoffwechsel und Psyche. Sie nahmen auch deutlich mehr Medikamente ein. Bei den Veteranen, die im Krankenhaus wegen COVID-19 behandelt werden mussten, waren die Befunde sogar noch ausgeprägter. Die Autor/innen betonen, dass sich COVID-19 damit deutlich von Influenza unterscheidet (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03553-9, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123238).

In einer Post-COVID-Ambulanz wurden in Köln mehrere Hundert Menschen nach vier und sieben Monaten untersucht, die zuvor COVID-19 hatten. Dabei hatten mehr als 10 % mindestens ein Hauptsymptom des Post-COVID-Syndroms (Geruchs- oder Geschmacksverlust, Müdigkeit, Atemnot). Die meisten der Untersuchten hatten einen milden Verlauf und waren zuvor nicht im Krankenhaus

(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221000995, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124175).

In Deutschland leidet jede/r Vierte sehr schwer an COVID Erkrankten in der Folge an einer posttraumatischen Belastungsstörung. Das sei v. a. auf das erlebte Gefühl des Erstickens und Ausgeliefertseins zurückzuführen. Deutlich häufiger litten Menschen daran, die auch an Verschwörungstheorien zur Pandemie glauben. Wichtig sei aber, die Emotionen dieser Gruppe erst zu nehmen und sie nicht in eine Verteidigungshaltung gedrängt werden. Bedeutsam ist es, sachlich zu argumentieren, wurde im Artikel argumentiert (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124773).

Wie können Menschen mit Post-COVID-Beschwerden behandelt werden?

Seit April 2021 gibt es eine Leitlinie für die Rehabilitationsbehandlung von Menschen mit Long-/Post-COVID-Symptomen (long COVID): https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-027.html

Hier eine Zusammenfassung: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=221335. Long COVID ist gegeben, wenn Symptome länger als vier Wochen ab Infektion bestehen, Post-COVID-Syndrom, wenn länger als drei Monate. Long/Post-COVID wird bei 10-15 % aller Infizierten vermutet. Die Diagnose wird aufgrund der Beschwerden gestellt, nicht anhand von objektiven Befunden. Zum Beispiel gibt es keine Blutwerte, die damit einhergehen. Wenn sich Beschwerden nach drei Monaten nicht bessern, wird eine fachärztliche Untersuchung empfohlen, z. B. eine lungenärztliche Untersuchung bei Atemnot. Es gibt auch einen Hinweis, dass eine Impfung evtl. auch die Beschwerden bessern könnte. Jedoch ist das nicht ausreichend belegt.

Jeder mit COVID-19-Erkrankung kann monatelang andauernde Beschwerden entwickeln, jedoch nehmen Schwere und Häufigkeit mit der Schwere der akuten Viruserkrankung zu. Häufig sind Luftnot bei leichter Belastung, Leistungsschwäche (Fatigue), aber auch nachweisbare Schäden von Lunge, Herz, Gefäßen, Hirn, periphere Nerven, Niere und Muskulatur. Hinzu kommen psychische Probleme wie Ängste, Depressionen, u. a. Es ist essentiell, dass diesen Menschen Angebote zur Rehabilitation gemacht werden. Die folgende Grafik zeigt eine Nachuntersuchung von mehr je mehr als 100 Teilnehmer/innen aus 15 Studien, insgesamt knapp 50.000. 80 % berichteten von Langzeitsymptomen. Eine andere Untersuchung zeigte nach fünf bis zwölf Wochen bei einem Fünftel, nach mehr als zwölf Wochen bei 10 % Langzeitsymptome.

Die Grafik zeigt die am häufigsten beklagten Symptome bei Erfassungen von Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion. Die Daten stammen aus einem systematischen Review, der Kohortenstudien mit mindestens 100 Teilnehmern einschloss, 15 Studien identifizierte und Metaanalysen basierend auf insgesamt 47 910 Teilnehmern durchführte.

Quelle: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218662

Häufigkeit der Langzeitsymptome nach COVID-19

Die häufigsten Beschwerden sind Luftnot, Erschöpfung, depressive Verstimmung sowie eine Einschränkung der körperlichen oder psychischen Leistungsfähigkeit (brain fog). Solche Beschwerden können sowohl nach leichten als auch schweren Verläufen auftreten. Die Ursachen sind unbekannt. Diskutiert werden 1.) schwelende Virusinfektion, 2.) Gewebeschädigung, 3.) überschießende Immunreaktion und autoimmune Reaktionen. Meist bessern die Beschwerden sich über Wochen und Monate. Im Zentrum der Behandlung steht der/die Haus- oder Kinderarzt/ärztin. Bei starken oder bleibenden Beschwerden haben insbesondere Unikliniken Spezialambulanzen eingerichtet. Besonders häufig wird bei von long COVID-Betroffenen über eine Erschöpfung (Fatigue) geklagt. Diese ist auch bei anderen Infektionskrankheiten bekannt und heilt in der Regel innerhalb von sechs Monaten aus. Davon zu unterscheiden ist das Chronic Fatigue-Syndrom, das länger als sechs Monate anhält. Frauen haben häufiger eine Post-COVID Fatigue. Wichtig ist es aber auch, andere Krankheiten auszuschließen. Besonders häufig wird die postexertionelle Malaise als Diagnosekriterium verwendet. Dabei kommt es auch 14 h nach einer Belastung zu keiner Erholung. Atemnot sollte ebenfalls eingehend untersucht werden. Neben der Lungen- sollte auch die Herzfunktion beurteilt werden. Sport wirkt sich dann sogar negativ aus. Ggf. kann eine immunsuppressive Therapie individuell erwogen werden. Allerdings weisen die Autor/innen der Leitlinie darauf hin, dass es noch unzureichende Kenntnisse über die Entstehung des Post-COVID-Syndroms gibt.

Die notwendigen Behandlungsmaßnahmen variieren je nach Beschwerden (siehe Grafik oben). Häufig dominieren bei Menschen, die intensivbehandelt wurden, Probleme bei der Atmung. Auffälligkeiten der Lunge können über Monate bestehen. Eine spezifische Lungen-Reha ist dann indiziert. Ebenfalls häufig sind neurologische Symptome in der Akutphase, die dann eine

spezifische Behandlung benötigen. Auch die Intensivtherapie selbst kann zu Folgebeschwerden führen: Post-Intensive-Care-Syndrome (PICS). Diese Personen haben teils Lähmungen, kognitive Einschränkungen, emotionale Störungen. Ebenso können eine Muskelfunktionsstörung oder Ausfälle peripherer Nerven auftreten. Auch eine Herz-Reha-Behandlung kann nötig sein. Wichtig ist die stufenweise Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218662).

Quelle: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218662

Rehabilitation bei Post-COVID-Syndrom

Was zeigen Fitnesstracker bei long COVID?

In den USA sind Fitnesstracker sehr beliebt. Schlafdauer, Schrittzahl und Herzfrequenz waren stärker verändert als bei einer Erkältung. Typisch bei Menschen mi Postwar ein initialer Herzfrequenzanstieg, ein vorübergehender Abfall und dann eine länger dauernde erhöhte Schlagzahl über durchschnittlich 79 Tage, was als Hinweis auf long COVID gewertet wird. Frühere Studien zeigten, dass man über bestimmte Wertekonstellationen des Fitnesstrackers auch 70 % der COVID-Erkrankten korrekt ermitteln konnte (https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2781687, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125419).

Warum wird empfohlen, nach jeder COVID-Erkrankung eine Untersuchung des Urins durchzuführen?

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Niere besonders bei schweren Verläufen stark geschädigt wird. Eine US-Studie zeigte dabei auf, dass diese Störung lange anhält und

auch bei mittelschweren Verläufen auftritt. Daher sollte jeder untersucht werden. Chronische Nierenerkrankungen waren auch schon vor der Pandemie extrem unterdiagnostiziert. Ob die Schäden eine direkte Folge der Infektion durch das Virus oder durch die starke Immunreaktion ausgelöst werden, ist dabei unklar (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127621).

In einer großen rückblickenden (retrospektiven) Studie wurde die Nierenfunktion älterer US-Veteranen nach COVID-19 untersucht. Es kam bei allen Genesenen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Schnitt, ausgeprägter aber, wenn sie ins Krankenhaus mussten oder noch mehr, wenn sie auf einer Intensivstation waren. Das womöglich Dramatische dabei ist, dass eine solche Störung der Nierenfunktion meist nicht mehr erholt werden kann und ab einem Grenzwert ein behandlungsbedürftiges Leiden mit u. a. Dialysepflichtigkeit entstehen kann. Da die Nierenfunktion im Alter kontinuierlich abnimmt, könnte das eine tickende Zeitbombe sein. Ob auch jüngere Genesene solche Veränderungen zeigen, bleibt offen (https://jasn.asnjournals.org/content/early/2021/08/25/ASN.2021060734, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126915).

Aufgrund vieler Studien empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie eine einfache Untersuchung des Urins. Die Nierenfunktion sei ein „Seismograph" für die Schwere der Erkrankung. Außerdem kann die Niere auch lange nach dem Infekt noch geschädigt sein (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124346). Sind die Nieren schon aufgrund anderer Ursachen geschädigt, wird dies schon seit Beginn der Pandemie als Risikofaktor für einen schweren Verlauf gesehen.

Woher weiß ich, ob sich der Verlauf der COVID-19-Erkrankung verschlechtert?

Bei den meisten Menschen verläuft COVID-19 milde oder mittelschwer. Bei 14 % der Erwachsenen kommt es jedoch zu einer Verschlechterung mit Atemnot und Sauerstoffmangel im Blut. Leider fällt das häufig den Betroffenen nicht auf und wird auch als „stiller" Sauerstoffmangel (Hypoxämie) bezeichnet. Es wird daher diskutiert, ob man zu Hause ein Pulsoxymeter verwendet. Dieses Gerät misst durch ein Lichtsignal, das durch den Finger geschickt wird, die Sättigung der roten Blutkörperchen mit Sauerstoff. Ein Wert unter 94 % gilt als deutliches Zeichen einer Hypoxämie. Jedoch muss die Anwendung korrekt erfolgen und viele Heimgeräte sind qualitativ nicht ausreichend. Einige Hinweise zur Anwendung findet man in der Quelle am Ende des Absatzes. Ebenfalls ein wichtiges Zeichen ist die Atemfrequenz. Normal sind zwölf bis 16 Züge pro min. Über 20 sollte ein Alarmsignal sein (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218603).

Ab wann muss man in die Klinik?

Bei Verdacht auf Pneumonie. Zeichen sind: Pneumonie-bedingte Verwirrtheit, Desorientierung, Atemfrequenz > 30 / min (normal sind zwölf bis 16 Atemzüge pro Minute; Vorsicht: manche Menschen merken die schnellere Atmung nicht!), Blutdruck < 90 systolisch oder < 60 mmHg diastolisch, niedrige Sauerstoffsättigung. Schwere Verläufe zeigen sich oft

erst 7-10 d nach Symptombeginn mit einer Verschlechterung der Symptome – man sollte dann sehr niederschwellig eine Krankenhauseinweisung erwägen.

Wie kann man im Krankenhaus die Schwere der Krankheit abschätzen?

Im Zentrum steht meist der Sauerstoffmangel durch die Lungenbeteiligung. Atemnot und verringerte Sauerstoffsättigung sind dann wichtige Parameter. Die Beteiligung weiterer Organsysteme von Gehirn, Lunge, Nieren und Leber ist ebenfalls essentiell. Viele dieser Organfunktionen können über Blutwerte ermittelt werden (z. B. Nierenfunktion, Herzbeteiligung: siehe hierzu https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122821, Leber). Auch die Reaktion des Immunsystems gibt wichtige Hinweise, wie schwer eine Person erkrankt ist oder kann auch als Frühmarker für eine sich anbahnende überschießende Immunreaktion verwendet werden (z. B. Interleukine).

Ein Urintest (DiaPat-CoV-50) kann mit relativ großer Zuverlässigkeit (80 %) bereits am Tag der nachgewiesenen Infektion eine Vorhersage treffen, ob eine Person einen schweren Verlauf erleiden könnte. Dieser Test erhielt eine Sonderzulassung durch das BfArM. Derzeit kann der Test aber nur in einigen Zentren eingesetzt werden. Basis des Tests ist eine Proteomanalyse, wie sie auch bei Vorhersagen von anderen Krankheitsverläufen eingesetzt wird. Dabei wird ein bestimmtes Muster von Molekülen gemessen.

Wie ist die Immunabwehr bei einem schweren Verlauf von COVID-19?

Kurzantwort: Bei schweren Verläufen wurde häufig eine unzureichende Immunabwehr festgestellt. Diese reagiert zu langsam, so dass sich das Virus im Körper ausbreiten kann. Dann kommt es zu einer sehr starken Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr. Ein starke Immunreaktion (Hyperinflammation, Zytokinsturm). Erst verzögert kommt es zur Aktivierung der spezifischen Immunabwehr (Antikörper, Z-Zellen). Diese Beobachtung passt zur Wirksamkeit antiviraler Wirkstoffe oder monoklonaler Antikörper in der Frühphase und Immunmodulatoren in der spätere Phase.

Eine wegweisende Studie aus England gab Aufschluss, dass die frühe Immunreaktion über die Schwere des Verlaufs entscheidet. Weder die Menge der Virusvermehrung (Virusreplikation), noch die Menge im Rachen sei entscheidend, vielmehr zeigen Patienten mit schwerem Verlauf eine fehlgeleitete Immunantwort. Während Menschen mit milden Verläufen die Erreger früh mit der spezifischen Immunantwort abwehren (T-Zellen, B-Zellen und spezifische Antikörper), kommt es bei schweren Verläufen zu einer ungerichteten systemischen Immunantwort, was sich z. B an einem Anstieg von Blutmarkern wie CRP und IL-6, die eine systemische Entzündungsreaktion anzeigen, und dem Abfall von Leukozyten (weiße Blutzellen) zeigt. Dazu passt, dass Hemmer von Entzündungsmediatoren, wie Cortison oder Tocilizumab, therapeutisch eingesetzt werden können. Mit Hilfe eines Bluttests konnten die Forscher/innen in der Frühphase zu fast 100 % vorhersagen, ob jemand einen schweren Verlauf haben wird. Selbst long COVID könnte durch eine gesteigerte Immunreaktion bedingt sein. Zudem stellten die Forscher/innen auch nach der Erkrankung eine Störung der Mitochondrien (Kraftwerke in den Zellen) und Hämsynthese (Herstellung des roten Blutfarbstoffs) fest

(https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120307, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.11.20248765v1).

Grafik 12: Die pathologische Immunantwort

Bei einer „normalen“ Immunreaktion (oben) schütten virusinfizierte Immunzellen alpha-Interferone als Botenstoffe aus. Dadurch werden Nachbarzellen alarmiert und können sich besser gegen eine Virusinfektion vermehren. Außerdem rufen sie dadurch Zellen der unspezifischen Immunabwehr, wie Makrophagen, herbei. Nachdem Makrophagen Virusmaterial aufgenommen haben (gr. phagein = fressen), präsentieren sie Teile des Virus an Zellen der spezifischen Immunabwehr (= Antigenpräsentation) und aktivieren diese, falls der Schlüssel (T-Zell-Rezeptor) ins Schloss (Antigen) passt. Sowohl Makrophagen als auch aktivierte T-Zellen sondern dann früh Zytokine (Botenstoffe wie Interleukine oder Interferone) ab, die weitere Immunzellen anlocken und wesentlich sind, dass auch passende B-Zellen aktiviert werden, die dann Antikörper produzieren und damit Viren, besonders wenn sie das Spike-Eiweiß erkennen, eliminieren. Die aktivierten T-Zellen senden an die infizierten Zellen ein

Todessignal bevor diese in großem Umfang neue Viren produzieren, um neue Zellen zu infizieren. Bei der fehlgeleiteten, pathologischen Immunantwort (unten) senden infizierte Zellen zu geringe Mengen an Botenstoffen aus, anfangs kommt es daher zu einer zu geringen und verspäteten Aktivierung der spezifischen Immunzellen, später wenn das Virus sich im Organismus ausgebreitet hat und mehr Zellen durch die Infektion zu Grunde gingen (unten, mittlere Zelle), kommt es zu einer überschießenden Immunantwort (= Zytokinsturm) als Reaktion auf die systemische Ausbreitung. Das führt dann zu einer starken Immunreaktion mit Zerstörung von Zellen in vielen Organen. Das perfekte Timing und die Interaktion der initialen unspezifischen Immunabwehr (Makrophagen, Interferone) mit der spezifischen Immunabwehr (aktivierte T-Zellen, B-Zellen mit Produktion neutralisierender Antikörper gegen das Spike-Protein) ist wesentlich.

New Yorker Forscher/innen fanden eine mögliche Erklärung, weshalb Kinder weniger schwer erkranken als Erwachsene. Dabei untersuchten sie das Blut von Erwachsenen und Kindern in Hinblick auf Immunreaktionen. Sie konnten feststellen, dass Kinder eine stärkere Antwort der angeborenen Immunantwort zeigten, wohingegen ältere Menschen insbesondere mit der adaptiven Immunabwehr reagierten, dazu gehören die spezifische T-Zell-Reaktion und die spezifischen Antikörper, die von B-Zellen produziert werden. Die angeborene Immunabwehr ist weniger genau, aber sehr schnell, während die adaptive Immunabwehr sehr genau ist, aber einige Tage bis Wochen braucht, um effektiv zu sein. Das könnte erklären, weshalb sich das Virus bei Älteren schon deutlich mehr ausgebreitet hat. Jedoch haben Ältere und Menschen mit schwereren Verläufen im Sinne dieses Zusammenhangs auch höhere Antikörpermengen im Blut, sind also nach Genesung evtl. besser vor einer Re-Infektion geschützt. Das erklärt auch, weshalb Serumtherapie (dabei wird das Serum von Genesenen, das schützende Antikörper enthält, gegeben) nur im frühen Krankheitsverlauf hilft. Später ist der Körper bereits stärker geschädigt und hat selbst ausreichende Mengen an Antikörpern gebildet (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116734).

Forscher/innen aus Berlin fanden heraus, dass zwar sowohl junge als auch ältere Menschen oder Menschen aus Risikogruppen hohe Mengen von T-Helferzellen bilden, jedoch waren die Zellen der Risikogruppen häufiger in ihrer Funktion beeinträchtigt. Sie bildeten nach Stimulation weniger Botenstoffe (Interferon gamma), die eigentlich ein Erkennen des Erregers anzeigen. Man hofft durch Therapien die Immunzellen fitter machen zu können (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116178).

Eine Studie vom August beschäftigte sich mit Auffälligkeiten der Immunreaktion, die spezifisch bei schweren Verläufen auftreten. Bereits die erste Verteidigungslinie des Immunsystems, das angeborene Immunsystem, weist bei manchen Menschen eine eventuell angeborene Schwäche auf: plasmozytoide dendritische Zellen, die Viren erkennen können, fanden sich bei schwer Erkrankten seltener, auch die von ihnen produzierten Botenstoffe wie Interferone, die den Körper in Alarmbereitschaft setzen, waren erniedrigt. Andere Entzündungsmediatoren waren jedoch erhöht. Erstaunlich war, dass die Forscher/innen einen häufigeren Anstieg von bakterieller DNA und Bakterienbestandteilen, die Sepsis auslösen, fanden. Sie sprechen sich daher für eine bessere Erforschung und Erfassung dieser Entzündungsmediatoren und von bakteriellen Begleitinfektionen aus. Dies könnte sich erheblich auf eine zeitlich abgestimmte immunmodulatorische und antibiotische Therapie auswirken (https://science.sciencemag.org/content/early/2020/08/10/science.abc6261,https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115569).

Eine weitere wichtige Rolle bei schweren Verläufen könnte ein anderer Arm der angeborenen Immunabwehr spielen. Obduktionen legten nahe, dass Verstorbene oft nur eine moderate Lungenentzündung hatten, jedoch viele der kleinsten Gefäße von Blutgerinnseln verschlossen waren. Forschungsergebnisse zeigen eine mögliche Erklärung auf: Im Rahmen der Virusabwehr können neutrophile Granulozyten „Netze" auswerfen, in denen Erreger sich verfangen. Offenbar könnte es bei COVID-19 in manchen Fällen zu einer überschießenden Reaktion dieser Immunzellen kommen, die dann eine Immunthrombose nach sich ziehen. Man hofft, dass man das künftig therapeutisch nutzen kann. Eventuell ist das ein wesentlicher Mechanismus, wie der erfolgreich eingesetzte Immunmodulator Dexamethason oder das Antigerinnungsmittel Heparin wirkt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115282).

Forscher/innen aus Wien konnten einen weiteren Faktor identifizieren, der für einen schweren Verlauf wesentlich ist. Natürliche Killerzellen gehören zur unspezifischen Immunabwehr. Sie erkennen SARS-CoV-2 nicht direkt, jedoch entdecken sie infizierte Zellen und töten diese. Sind die Rezeptoren durch eine Mutation defekt, funktioniert der Vorgang nicht. Bis zu 35 % der Bevölkerung hat eine verminderte Wirkung des Rezeptors. In der Studie waren schwere Verläufe deutlich häufiger bei Menschen mit einer Rezeptormutation zu finden (https://www.nature.com/articles/s41436-020-01077-7, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121442).

In einer spannenden Studie untersuchten Forscher/innen aus England wie sich die Reaktion von Körperzellen bei Menschen mit schweren von solchen mit leichten oder asymptomatischen Verläufen unterscheiden (Multiomics-Analyse). Grundsätzlich erkennen Makrophagen das Virus in der Lunge. Makrophagen werden aktiviert und dendritische Zellen wandern in Lymphknoten ab, um spezifischen B- und T-Zellreaktionen zu erzeugen. Das braucht aber Zeit. Um diese zu überbrücken, sind die Makrophagen entscheidend wichtig: sie senden Signale aus, die neue Makrophagen anlocken. Wenn diese erste Linie gut funktioniert, reicht die Zeit, bis die spezifische Abwehr den Infekt abwehrt. Dann können Symptome sogar ausbleiben. Nun konnte man in der Studie feststellen, dass die Makrophagen überaktiv sind (überschießende Immunreaktion, Zytokinsturm), was wiederum die spezifische Abwehrreaktion sogar negativ beeinflussen kann. Außerdem werden Signale zur Bildung neuer Blutplättchen geschickt, vermutlich um die Verluste auszugleichen, da COVID-19 häufig mit einer Gerinnungsstörung einhergeht. Interessant war auch, dass zwar B-Zellen für die Antikörperbildung eher vermehrt waren, die Antikörperbildung aber vermindert. Sie fanden Hinweise, dass die Signale, die zur Aktivierung führen sollten, fehlten. Frauen hatten eine stärkere Vermehrung von B-Zellen – vielleicht eine Erklärung für den häufiger milderen Verlauf (https://www.nature.com/articles/s41591-021-01329-2, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123199). In zwei ähnlichen weitere Studien wurden ebenfalls Zellen auf ihre Funktionalität untersucht (Genexpression). Dabei wurde die Lunge (beide Studien) und bei einer Studie auch Herz, Leber und Nieren untersucht und eine starke Anhäufung von Makrophagen gefunden. Diese Fresszellen stellen die erste Abwehrlinie dar, bis spezifische B- und T-Zellen den Infekt abwehren. T-Zellen waren jedoch unzureichend aktiviert, was die Schwere der Krankheit alleine schon erklären kann. Durch die unzureichende Abwehr war das Oberflächengewebe der

Lungenbläschen weitgehend zerstört. Bindegewebszellen führten zu einem irreversiblen Umbau (Fibrose). Auch das Herz war häufig stark geschädigt, allerdings ohne dass Virenmaterial gefunden wurde – daher steht zu vermuten, dass es durch die überschießende Immunabwehr in Mitleidenschaft gezogen wird (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03569-1, https://www.nature.com/articles/s41586-021-03570-8, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123481).

Forscher/innen aus den USA fanden eine solche fehlgeleitete Reaktion der Zellen bereits in der infizierten Nasenschleimhaut. Personen, die später einen schweren Verlauf hatten, wiesen eine stärkere Zerstörung der Nasenschleimhaut, inkl. Riechepithel, auf. Die Zellen produzierten im Rahmen der unspezifischen Abwehr weniger antivirale Botenstoffe, die Interferone. Dafür initiierten Makrophagen einen Zytokinanstieg (Zytokinsturm). Interferongaben erwiesen sich in Studien jedoch als wirkungslos. Jedoch werden Mittel gegen den Zytokinsturm, z. B. IL6-Hemmer wie Tocilizumab bei schweren Verläufen verabreicht (https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(21)00882-5.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125857). Auch in der Lunge konnten Wissenschaftler/innen aus Berlin feststellen, dass bei schweren Verläufen Makrophagen zu stark reagieren und die T-Zell-Antwort der spezifischen Immunabwehr zu spät anläuft. Es ist weniger das Virus, dass die Lungenzellen zerstört, sondern die Immunreaktion. Auch der Schaden der kleinsten Gefäße entsteht indirekt durch die Entzündung (https://www.nature.com/articles/s41467-021-25030-7, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126319).

In einer Studie wurde die Viruslast in den unteren Atemwegen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Virusmenge bei den Menschen, die später starben 10-fach erhöht war. Auch die Menge an neutralisierenden Antikörpern war deutlich geringer, während man mehr Zellen fand, die zur unspezifischen Immunabwehr gehören. Bei den wenigsten fanden sich Bakterien in Lunge oder Blut, was bei anderen viralen Lungenentzündungen häufig der Fall ist, wenn diese lebensbedrohlich werden. Allerdings hatten auch alle Patienten Antibiotika. Den Sinn der Verabreichung von Antibiotika bezweifeln die Autor/innen allerdings und plädieren für den Einsatz von Remdesivir bei beatmeten Patienten, was derzeit nicht gemacht wird, da klinische Studien keinen Nutzen zeigten (https://www.nature.com/articles/s41564-021-00961-5, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126885).

Schwedische Wissenschaftler/innen fanden heraus, dass es bei COVID-19 zu einem Anstieg an Herzinfarkten und Schlaganfällen kommt (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00896-5/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126075).

Welche weiteren Erklärungen gibt es, dass manche Menschen schwerer erkranken?

Die Erkrankungsschwere könnte möglicherweise mit der Menge der Viren bei der Infektion zusammenhängen. Da gefährdete Personengruppen häufiger schwer erkranken (kann aber individuell sehr unterschiedlich sein), kann man einige Plausibilitätsannahmen machen: Im Alter und bei bestimmten Vorerkrankungen ist das Immunsystem schwächer

(Lungenentzündung, Befall mehrerer Organe). Die Reinigung der Atemwege ist schlechter, das Virus kann die Lunge befallen (Raucher, chronische Lungenerkrankungen). Da bei schweren Verläufen auch andere Organe befallen werden (Herz, Hirn, Leber, Nieren u. a.) passt es, dass auch Vorerkrankungen dieser Organe den Verlauf negativ beeinflussen können. Da COVID-19 mit einer erhöhten Gerinnungsneigung einhergeht, ist eine Vorerkrankung der Gefäße (Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit) ebenfalls ein Risikofaktor.

Es gibt nicht beeinflussbare Faktoren: Männer scheinen häufiger zu erkranken und die Verläufe sind schwerer. Eine Studie aus den USA liefert mögliche Erklärungen: Die Immunantwort ist bei Männern und Frauen unterschiedlich, was mit der Bedeutung des Immunschutzes während der Schwangerschaft zu tun haben könnte. Frauen haben eine auch im Alter robustere zelluläre Immunantwort. Das insgesamt stärkere Immunsystem im Vergleich zu Männern geht jedoch auch mit einer erhöhten Neigung für Autoimmunkrankheiten einher. Männer neigen dazu, eine überschießende Immunantwort des angeborenen Immunsystems zu Beginn einer COVID-19-Infektion zu erleiden (Zytokinsturm), später haben gerade ältere Männer eine schwächere zellvermittelte Immunität (T-Killerzellen) (https://www.nature.com/articles/s41586-020-2700-3, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116015).

Menschen mit schweren Verläufen schienen zu Beginn der Pandemie überdurchschnittlich häufig Blutgruppe A zu haben, Blutgruppe 0 schien eher günstig zu sein. Eine chinesische Studie zeigte außerdem, dass Menschen mit Blutgruppe A häufiger mit SARS-CoV-2 infiziert werden. Neuere Studien zweifeln jedoch an diesen Zusammenhängen. Im Fachmagazin Science wurde beschrieben, dass COVID-19-Patienten in drei verschiedene sogenannte Immunotypen eingeteilt werden können, die mit einer unterschiedlichen Krankheitsschwere korrelieren. Man hofft, dies künftig therapeutisch nutzen zu können. Die unterschiedlichen Immunreaktionen sollen künftig durch das BMBF-geförderte Projekt „Verständnis divergierender Wirtsreaktionen auf SARS-CoV-2-Infektionen durch Präzisionsimmunologie" an der Universität Bonn untersucht werden.

Zwei im September in Science veröffentlichte Studien geben entscheidende Hinweise, weshalb manche Menschen schwere COVID-19-Verläufe haben. So fanden sie Gendefekte, die eine verminderte Interferonbildung nach sich zogen und bei 10 % Auto-Antikörper gegen Interferone. Bei Menschen mit milden Verläufen wurde das jeweils nicht gefunden. Man hofft, diese Erkenntnis künftig therapeutisch nutzen zu können (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116850). In einer großen genetischen Studie wurden nur wenige Hinweise gefunden, dass es Zusammenhänge mit bestimmten Genvarianten und schwerem Verlauf gibt (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03767-x, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125462). In seltenen Fällen können ansonsten unauffällige Mutationen, die das angeborene Immunsystem betreffen, auch bei jungen Menschen zu schwerwiegenden Verläufen führen. Man vermutet, dass hierbei weniger Entzündungsmediatoren wie Zytokine und Interferone ausgeschüttet werden.

Ende September wurde eine Studie des Max-Planck-Instituts für Evolutionäre Anthropologie veröffentlicht, die sehr wichtige Erkenntnisse liefern könnte, weshalb manche Menschen schwerer erkranken. Dieses Institut unter Leitung von Svante Pääbo zeigte in der Vergangenheit, dass viele Menschen Neandertaler-Gene in sich tragen. So vermischte sich der moderne Mensch während der letzten Kaltzeit mit dem in Asien und Europa ansässigen Neandertaler, wenn auch in geringem Ausmaß. Eine Erbgutvariante, die vom Neandertaler stammt, ist mit einem 3-fach höheren Risiko bei COVID-19-Erkrankung beatmungspflichtig zu werden verbunden. Diese Variante kommt bei einem von sechs Europäern, aber bei jedem/r zweiten Südasiaten/in vor. Ostasiat/innen und Afrikaner/innen haben diese Variante kaum. Künftig soll nun untersucht werden, welche Funktion diese Genvarianten haben (https://www.nature.com/articles/s41586-020-2818-3,https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116990). Das gleiche Institut konnte jedoch auch zeigen, dass ein anderes Gen des Neandertalers wichtig ist, um RNA-Viren wie das neuartige Coronavirus abzuwehren. 30 % in Eurasien tragen es und in der Studie konnte gezeigt werden, dass es schwere Verläufe vermindert (https://www.pnas.org/content/118/9/e2026309118, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121272).

Bei Diabetiker/innen ist ein bestimmtes Enzym vermindert, das mit den auftretenden Wundheilungsstörungen verbunden ist. In einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass bei einer Infektion mit einem dem SARS-CoV-2 verwandten Virus eine Abnahme des Enzyms in bestimmten Immunzellen, den Makrophagen, beobachtet werden konnte. Diese führen bei schweren Verläufen zu einem fatalen Freisetzen von Entzündungsbotenstoffen (Zytokinsturm). Möglicherweise erklärt dieser vorbestehende Enzymmangel bei Diabetes das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf (https://www.pnas.org/content/118/38/e2101071118, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127093).

Eine interessante Studie zeigt einen weiteren möglicherweise wichtigen genetischen Faktor und könnte auch erklären, warum die Pandemie in Afrika bisher nicht so heftig ist wie in anderen Teilen der Welt. OSA1 ist ein antivirales Protein, das Virus-RNA erkennt und abbaut. Allerdings haben viele, v. a. Menschen aus Europa und Nordamerika, einen Defekt dieses Enzyms. So konnte gezeigt werden, dass Menschen mit dieser Variante häufiger schwer erkranken. Nur 30 % der Europäer/innen, aber 60 % der Afrikaner/innen weisen die intakte Variante auf (https://www.science.org/doi/10.1126/science.abj3624, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127745).

Wie sind die Zeitintervalle bei verschiedenen Verläufen von COVID-19?

Zeitintervalle im Verlauf der Infektion mit SARS-CoV-2

Der Zeitpunkt des Symptombeginns kann meist sehr genau erfasst werden. Die Infektiosität beginnt schon vor Symptombeginn (präsymptomatisch). Die Infektion liegt im Median 5-6 d zurück (Inkubationszeit). In Ausnahmefällen kann der Abstand bis zu 14 Tage dauern: daran bemisst sich die Quarantänezeit. Die Dauer der Infektiosität stimmt im Mittel mit der Symptomatik überein. Bei der Entisolierung wird ein Sicherheitsabstand von 48 h veranschlagt. Bei schwerer, langdauernder Symptomatik kann die Infektiosität bis 20 d dauern. Auch nach der Genesung kommt es bei einem Teil der Personen zu einer anhaltenden Symptomatik (long COVID). COVID-19-Patienten werden häufig nach wenigen Tagen Symptomatik hospitalisiert und kommen nach 5-6 d auf Intensivstation, wo sie im Schnitt neun Tage verbleiben (18 Tage bei invasiver Beatmung). Der Tod tritt im Median elf Tage nach Symptombeginn ein. Der Goldstandard der Infektionsdiagnostik ist ein PCR-Nachweis, der über das Zeitintervall der Infektiosität hinausreicht (hohe Sensitivität). Auswurf (Sputum) und Stuhl sind meist länger positiv als der Rachen. Am Cycle threshold (Ct-Wert), der umgekehrt mit der Infektiosität zusammenhängt, kann die Infektiosität eingeschätzt werden. Antigenschnelltests sind weniger sensitiv. Prinzipiell kann auch ein Lungen-CT zur Diagnose verwendet werden (bei negativem Virusnachweis). Die Genauigkeit (Spezifität) ist jedoch geringer und die Empfindlichkeit (Sensitivität) ist bei asymptomatischen und milden Verläufen verringert. Der Nachweis einer vergangenen Infektion kann häufig bereits in der spätsymptomatischen Phase durch spezifische Antikörpernachweise erfolgen und ist bei den meisten Menschen über Monate möglich. Die höchsten Antikörperwerte sind im Schnitt am 20. Tag *post infectionem* erreicht. PCR- und Antikörpertests können quantitativ sein, daher können Dynamiken des Erregers oder Antikörpers beobachtet werden. Pfeillängen korrelieren nur grob mit den Zeitabständen.

Woran sterben Menschen bei COVID-19?

Als häufige Todesursache wird Lungenversagen betrachtet. Jedoch hilft auch vielen Menschen eine Lungenersatztherapie (ECMO) nicht. Forscher/innen fanden zwei „Klassen" von schwer

Erkrankten. Während in „class 2“ an Blutwerten ablesbar eine systemische Entzündung, Organdysfunktion und Blutgerinnungsstörung vorlag, war es bei „class 1“ v .a. die Lunge, die betroffen war. Circa 40 % von „class 2“ überlebten nicht, 23 % bei „class 1“. Auch das unterstreicht den Charakter von COVID-19 als schwerwiegende Multiorgankrankheit (https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00109-7/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218459).

In einer Studie aus Deutschland wurde untersucht, wie der weitere Verlauf von Erkrankten nach der ersten Welle war, die nach einer Behandlung im Krankenhaus wieder entlassen wurden. Circa ein Viertel musste erneut wieder ins Krankenhaus, circa jeder Achte hatte erneut einen positiven Virusbefund, was dafürsprechen könnte, dass bei schwer kranken Menschen das Immunsystem das Virus nicht vollständig beseitigen könnte. Viele der Patienten litten an den bekannten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. 28 % aller Betroffenen verstarben innerhalb von drei Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus (https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255427, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126209).

Was passiert im Körper bei einem tödlichen Verlauf von COVID-19?

Mehrere Obduktionsstudien aus 2020 zeigten, dass SARS-CoV-2 viele lebenswichtige Organe befallen kann (Multiorgankrankheit). Mediziner/innen aus Jena haben circa ein Dutzend Verstorbene kurz nach dem Tod untersucht. Sie fanden die höchste Viruslast in der Lunge. Das Oberflächengewebe der Lungenbläschen war teils zerstört, so dass Blut in den Luftraum einsickerte, was auch per Auge (makroskopisch) sichtbar war. Sie fanden das Virus auch in Gehirn, Magen-Darm-Trakt, Schilddrüsen, Lymphgewebe, Herz, Blutgefäße, Geschlechtsorgane, Nieren, Blase, Blut und Knochenmark. Gewebeschäden waren seltener nachzuweisen. Im Blut fanden sie Marker erhöht, die auf einen Zytokinsturm (IL-6) und aktivierte Gerinnung hinwiesen. Infarkte wurden in Lunge, Milz, Prostata und Blutungen im Kleinhirn gefunden. Lymphknoten waren teils stark zerstört. Herz und Gefäßinnenwände waren entgegen früherer Studien kaum betroffen (https://elifesciences.org/articles/60361, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122558).

Woher kann man wissen, ob eine infizierte Person an COVID-19 starb?

Tatsächlich kann man zu Lebzeiten nicht in allen Fällen sicher sagen, ob eine Person „an“ oder „mit“ COVID-19 starb. Kieler Patholog/innen (und auch andere unabhängige Untersuchungen) konnten zeigen, das mindestens 85 % aller Verstorbenen „an“ COVID-19 verstarben. Das Bild der Organschäden, insbesondere in der Lunge, kann deutlich von anderen Ursachen unterschieden werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120950). Amerikanische Forscher/innen vermuten, dass sogar viele COVID-19-Todesfälle unentdeckt blieben. So stellten sie im Großraum New York bereits vor der ersten Welle im März eine deutlich erhöhte Zahl von Menschen mit plötzlichen Herztod fest. Man weiß mittlerweile, dass COVID-19 durch Herz- und Gefäßschäden ein Auslöser sein kann. Ähnliche Beobachtungen gab es auch aus anderen Großstädten in Europa

(https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00095-X/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122865). Zudem sind in vielen Ländern die Übersterblichkeiten deutlich höher als durch die offiziellen Corona-bedingten Todeszahlen erklärbar wären.

Sind wir mittlerweile besser in der Behandlung schwerer Verläufe?

Ermutigend sind Berichte von deutschen Unikliniken und Kliniken aus New York. Die Sterblichkeit von ihm Krankenhaus behandelten Menschen sank jeweils deutlich nach der ersten Welle. Es wird vermutet, dass diese Verbesserung mit mehr Erfahrung im intensivmedizinischen Umgang (Beatmung, ECMO als künstliche Lunge, Hämodialyse bei Nierenversagen) und dem Einsatz wirksamerer Medikamente (Dexamethason gegen überschießende Immunantwort, Gerinnungshemmung) zusammenhängt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122467).

Wie ist die aktuelle Lage für die medikamentöse Behandlung von COVID-19 im Herbst 2021?

Die Situation ist im Herbst 21 unbefriedigend, wie in einem guten Artikel zusammengefasst wurde: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=221130. Während vier wirksame Impfstoffe zur Verfügung stehen, gibt es nur zwei (bedingt) zugelassene Medikamente gegen SARS-CoV-2. Jedoch wird intensiv geforscht und mehrere Hundert Wirkstoffe werden entwickelt und geprüft. Wichtig ist es, COVID-19 als zweiphasige Krankheit (bei schweren Verläufen) zu sehen. Nach der Infektion kommt es zu einer starken Virusvermehrung (Phase 1), in Phase 2 kommt es zu einer Lungenentzündung, Gefäßbeteiligung und einer teils überschießenden Immunreaktion. In Phase 1 wurde früh in Studien der Einsatz von antiviralen Wirkstoffen untersucht. Remdesivir, das für Ebola entwickelt wurde, schien erfolgversprechend. Jedoch war die Wirkung in einigen größeren Studien nur gering, u. a. in der SOLIDARITY-Studie, die früh an vielen Kliniken weltweit den Einsatz von bereits eingesetzten Medikamenten für die Behandlung von COVID-19 untersuchte (sog. Repurposing). Das Medikament ist bei uns nur bedingt zugelassen. Fachgruppen empfehlen die Gabe nur bei einer sehr ausgewählten Patientengruppe: Symptome seit weniger als sieben Tagen, Sauerstoffbedarf, aber noch keine Beatmung. Eine vom Hersteller durchgeführte Studie zeigte deutlich ermutigendere Ergebnisse, was auch am Aufbau der Studie liegen könnte. Remdesivir ist besonders in der Frühphase der Infektion wirksam, dann sind die meisten Menschen aber noch nicht im Krankenhaus. Da das Medikament über eine Infusion gegeben werden muss, ist die Anwendung bei Krankenhausaufnahe meist zu spät. In der Studie hat der Hersteller das Medikament sehr früh nach positivem Abstrich und kurz nach Symptombeginn an drei Tagen hintereinander ambulant verabreicht. Damit reduzierten sie die Krankenhausaufnahmen um beeindruckende 87 % reduziert. Auch Symptome waren in der Folge deutlich milder. Die Studie war damals noch nicht veröffentlicht (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127562). Ein weiteres vielversprechendes Medikament, das derzeit intensiv in Studien untersucht wird, ist

das antivirale Mittel Molnupiravir. Andere antivirale Mittel, wie die Kombination Ritonavir/Lopinavir, Chloroquin oder Azihtromycin erwiesen sich als wirkungslos. Es gab einige Studien mit einer inhalativen Behandlung mit dem Asthmamittel und Kortikoid Budesonid. Daraufhin wurde es häufig off-label (also ohne Zulassung) bei COVID-19 eingesetzt. Allerdings gibt es keinen Beleg für den Nutzen und Fachgesellschaften raten derzeit vom Einsatz außerhalb von Studien ab. Ivermectin ist ebenfalls intensiv im Gespräch. Die Belegbarkeit ist derzeit jedoch aufgrund mangelnder Studien unzureichend. Das Mittel wird seit Jahrzehnten überwiegend in Südamerika bei Parasitenkrankheiten eingesetzt, auch weil es günstig ist. Laborstudien zeigen, dass es gegen SARS-CoV-2 wirkt: es scheint an SARS-CoV-2 zu binden und könnte die Vermehrung und/oder die Rezeptoren an der Zelloberfläche hemmen. Hochwertige Studien mit der Anwendung am Menschen sind bis dahin kaum durchgeführt worden. Meist waren die Designs der Studie nicht ausreichend, um einen Beleg für die Wirksamkeit zu sehen. Aber einige Ergebnisse waren ermutigend. Es gibt auch viele positive Erfahrungsberichte aus Südamerika. Derzeit laufen auch prophylaktische Studien, bei denen Ivermectin Haushaltsmitgliedern gegeben wird, die mit Infizierten zusammenleben. Erste Berichte sind sehr positiv. Rekonvaleszentenplasma kann in der Frühphase bei Risikogruppen eingesetzt werden. Monoklonale Antikörper werden immer noch unterschätzt, betont der Berliner Immunologe Leif Sander. Die positive Wirkung ist aber insbesondere in der Frühphase bei vulnerablen Gruppen (Ältere, v. a., wenn sie nicht geimpft sind, auch Vorerkrankte) gegeben werden, v. a. wenn die Personen selbst noch keine Antikörper gebildet haben. Auch der Einsatz als Prophylaxe bei ungeimpften Haushaltsmitgliedern von Infizierten scheint sehr wirksam. Eine deutsche Fachgesellschaft sieht eine Einsatzmöglichkeit v. a. in Gemeinschaftsunterkünften, Pflegeheimen oder Kliniken. Forscher/innen aus Tübingen haben einen Teil dieser Antikörper so modifiziert, dass sie weniger starke Immunreaktionen auslösen, was in der Spätphase der Erkrankung sogar ein Nachteil der Behandlung sein könnte. Derzeit wird der Einsatz in Studien an Patienten untersucht. In München wurden lösliche ACE2-Rezeptoren entwickelt, die bei Gabe das Virus, ähnlich Antikörpern, durch Bindung an das Spike-Protein aufhalten. Das ist insofern elegant, da ein Virus mutieren kann, und so für Antikörper nicht mehr erkennbar ist (Immune Escape). Daher wurden einige monoklonalen Antikörper-Medikamente bei neunen SARS-CoV-2-Varianten unwirksam. SARS-CoV-2 kann sich aber nicht so sehr verändern, dass es nicht mehr an ACE2 bindet. Zur Behandlung der Spätphase der Krankheit bei schweren Verläufen (Symptome länger als sieben Tage, Virusreplikation deutlich geringer geworden) ist Dexamethason Standard und hat vermutlich schon Millionen Menschenleben gerettet. In der Frühphase könnte es jedoch sogar schädlich sein. Die IL6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab könnten in Kombination mit Dexamethason gegeben werden. Der Immunmodulator und IL1-Antagonist Anakinra zeigte in einer Phase-III-Studie eine deutliche Wirksamkeit bei schweren Verläufen. Die EMA prüft eine Zulassung und ebenfalls für Baracitinib, einem Januskinase-Inhibitor. Ein weiterer solcher Hemmer ist Tofactinib, der in einer brasilianischen Studie positive Wirkung auf die Sterblichkeit zeigte. Januskinase-Inhibitoren sind ebenfalls immunmodulierend und wirken einer überschießenden Immunantwort entgegen.

Welche medikamentösen Therapieoptionen stehen zur Verfügung?

Medikamentöse Behandlung bei schwerer COVID-19-Erkrankung

Bei moderater und vor allem bei schwerer COVID-19-Krankheit wird eine Beatmung notwendig. Manche benötigen eine Sauerstoffanreicherung des Blutes in Form einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Ebenso wichtig ist eine Gerinnungshemmung. Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass bei schweren Verläufen das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ausfallen könnte. Zu Beginn eines schweren Verlaufs kann Remdesivir gegeben werden. Dexamethason reduziert nachweislich die Sterblichkeit, darf aber erst im späteren Verlauf der Erkrankung gegeben werden (ggf. zusammen mit Tocilizumab oder einem anderen IL6-Hemmer), wenn die Virusreplikation in den Hintergrund tritt und eine Immundysregulation mit Zytokinsturm dominant wird. Monoklonale Antikörper oder das Serum Genesener (Rekonvaleszentenserum) kann in der Frühphase der Infektion bei Risikopatienten gegeben werden, bevor der Körper eigene Antikörper bildet.

Die folgenden Beschreibungen enthalten auch einige Expert/innenempfehlungen, die zur Zeit der Veröffentlichungen gültig waren. Die Empfehlungen werden jedoch aufgrund einer Vielzahl neuer Studienergebnisse laufend angepasst. Laufend aktualisierte Therapieempfehlungen von der Homepage des RKI: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html;jsessionid=A8ED36B97C680C5FAEC5AB34269249DD.internet081?nn=2386228

Die Empfehlungen ändern sich laufend, jedoch bewährten sich einige Medikamente und gehören mittlerweile zum Behandlungsstandard. Remdesivir kann in der Frühphase der Erkrankung gegeben, die Wirksamkeit ist in neueren Studien jedoch in Frage gestellt. Im Sommer veröffentlichte ein deutsches Forschungsinstitut eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von Remdesivir. Sie sehen einen durch Studien belegten deutlichen Nutzen bei Patienten, die an Lungenentzündung litten, aber noch nicht beatmet waren (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125220).
Immunmodulierende Therapie mit Dexamethason oder Hydrocortison empfiehlt sich in der

späteren Phase einer schweren Erkrankung, gerade bei Beatmungspflichtigkeit. Eine im Januar 2021 vorabveröffentlichte Studie (damals noch nicht begutachtet begutachtet), weist auf die deutliche Wirksamkeit der IL6-Hemmer Tocilizumab und Sarilumab hin. Interleukin 6 ist wesentlich in der unspezifischen Immunabwehr. Bei Menschen, die zu Risikogruppen gehören, kommt es häufiger zu schweren Dysregulationen dieses Arms der Immunabwehr mit einem einsetzenden Zytokinsturm. In dieser Studie erhielten die meisten Patienten auch Dexamethason. Patienten, die zusätzlich die IL-6-Hemmer erhielten, waren im Schnitt kürzer beatmet und starben seltener (letzteres Ergebnis ist jedoch nicht so robust, da die Teilnehmer/innenzahl zu gering war (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119982). Auch eine Metanalyse vom Sommer 21 bestätigt die Wirksamkeit der beiden IL6-Inhibitoren, wenn gleichzeitig Kortikoide gegeben wurden. Der hohe Preis des Medikaments wird jedoch stark kritisiert (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781880, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125369). Auch Januskinase-Inhibitoren, die ebenfalls die unspezifische Immunabwehr stimulieren, können mittlerweile gegeben werden. Wenn sich die Behandlungsdauer dadurch jedoch verringert, könnten Intensivstationen entscheidend entlastet werden. Gerinnungshemmende Therapie wird allen Patienten im Krankenhaus empfohlen. Zwischenergebnisse von großen Studien zur Gerinnungshemmung deuten jedoch darauf hin, dass gerade bei schweren Verläufen die Gerinnungshemmung zu Blutungen führen kann. Teilweise wurde die Behandlung in diesen Studien nur noch bei mittelschwer erkrankten Fällen fortgesetzt. Auch COVID-19-Erkrankten, die zu Hause sind, werden gerinnungshemmende Medikamente empfohlen, wenn sie eine Gerinnungsneigung haben. Eine Studie aus den USA wies auf einen nachweisbaren Effekt einer Antikoagulation bei nur geringer Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen hin (https://www.bmj.com/content/372/bmj.n311, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121135). Weitere Studien belegen die positive Wirkung bei mittelschweren Erkrankungen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125578). Wie wirksam eine solche Behandlung ist, müssen die derzeit in hoher Zahl laufenden Studien zeigen. Plasma von Genesenen (Rekonvaleszentenplasma) kann in der Frühphase eingesetzt werden, wie auch monoklonale Antikörper. Letztere scheinen in der Frühphase der Erkrankung, gerade wenn noch keine körpereigenen Antikörper vorhanden sind, wirksamer zu sein. In der EU sind die Präparate von Lilly und Regeneron noch nicht zugelassen, aber ein individueller Heilversuch ist möglich und darf auch außerhalb von Kliniken durchgeführt werden. Hier eine Praxisinformation: https://www.kbv.de/media/sp/Praxisinfo_Coronavirus_Therapie_Monoklonale_Antik_rper.pdf. Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie weniger unterschiedliche Antikörper enthalten wie Rekonvaleszentenseren und daher bei einer Mutation des Virus schnell unwirksam werden könnten. Eine im Januar 2021 veröffentlichte Studie konnte erstmals einen deutlichen Nutzen der Serumtherapie zeigen. Jeweils circa 80 Patienten wurde innerhalb von 72 h nach Symptombeginn entweder Serum von COVID-19-Rekonvaleszenten oder von zuvor gesunden Personen (Placebo) gegeben. Schwere Atemwegserkrankungen traten bei der Gruppe mit dem Placebo doppelt so häufig auf. Serum hat den Vorteil, dass es deutlich billiger ist als monoklonale Antikörper. Der Ulmer Prof. Schrezenmeier, Experte im Bereich Transfusionsmedizin, sieht klare Belege für die Wirksamkeit einer Serumtherapie. Die

unterschiedlichen Studienergebnisse sind eher auf das uneinheitliche Design mit Patienten in sehr unterschiedlichen Krankheitsphasen zurückzuführen. So haben Studien in der Frühphase der Erkrankung bei Risikogruppen eine positive Wirkung gezeigt. Waren die Patienten lange symptomatisch oder beatmet, scheint die Therapie wirkungslos. Es gibt aber Hinweise, dass Rekonvaleszentenplasma besonders wirksam ist, wenn das Serum eine hohe Menge neutralisierender Antikörper („wirksame" Antikörper) enthält, was mittlerweile geprüft werden kann (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127505).

Nach der S3-Leitlinie von 14 deutschen Fachgesellschaften wird zusammengefasst folgende Behandlung empfohlen: 1. Sauerstoffunterstützung nach festen Kriterien (Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz u. a.), 2. Kontrolle der Organfunktionen von Niere, Herz, Leber und Gehirn, 3. Thrombembolievorbeugung mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux, 3. Kortikosteroide bei schweren Verläufen. Auch in Kombination mit Tocilizumab als IL6-Hemmer um eine Zytokinsturm zu verhindern (jedoch nicht mehr bei bereits erfolgter Intubation), 4. Monoklonale Antikörper, besonders in den ersten Tagen nach Infektion bei Hochrisikopatienten. Nicht empfohlen werden Azithromycin und Chloroquin. Auch Vitamin D-Substitution, wie zuletzt diskutiert, empfehlen sie nicht (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123894). Diese wurde Mitte Mai 2021 erneut überarbeitet (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGl_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19__2021-05.pdf). Bitte achten Sie auf weitere Aktualisierungen.

Die Fachgruppe COVRIIN setzt sich aus Vertreter/innen anderer Fachgesellschaften zusammen (Intensivmedizin – DIVI, Infektiologie – DGI, STAKOB) und gibt Empfehlungen zur Behandlung von COVID-19 ab. Im September 21 aktualisierten sie einige Therapievorschläge bei Krankenhausfällen. So wird bei intensivpflichtigen Fällen von einer gerinnungshemmenden Therapie abgeraten. Alle anderen Erkrankten sollen dann eine solche Behandlung erhalten, wenn die Gefahr hoch ist, dass sie eine Thrombose erleiden. Monoklonale Antikörper sollen nur dann gegeben werden, wenn die Symptome seit weniger als sieben Tage Symptome haben und noch keinen Sauerstoff brauchen. Wenn die Symptome länger bestehen, sollen Antikörper nur gegeben werden, wenn eine Antikörperuntersuchung negativ ausfiel. Jauskinase-Inhibitoren sollen nicht eingesetzt werden (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127105). Im Oktober 21 wurde die Empfehlung aktualisiert. Die Gruppe betont den Nutzen der Bauchlagerung bei Sauerstofftherapie, auch wenn noch nicht beatmet wird. COVID-Erkrankte machen dies häufig selbst, wenn sie dazu in der Lage sind. Die Wirksamkeit sei durch Studien belegt. Bei Krankenhausfällen ohne Sauerstoffbedarf wird nun eine Behandlung mit Januskinase-Inhibitoren empfohlen. Alle nicht intensivpflichtigen Patienten sollen eine antikoagulatorische Behandlung erhalten.

Eine Studie aus England zeigte, dass die Sterblichkeit im Vergleich zur ersten Welle im Frühjahr gesunken ist. Das hängt nur zum Teil mit dem im Schnitt jüngeren Alter der Patienten auf den Intensivstationen in England zusammen. Man vermutet jedoch auch, dass die gestiegene Erfahrung im Umgang mit COVID-19-Patienten zu einem häufigeren Überleben beiträgt (https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/9000/Improving_Survival_of_Critical_Care_Pati

ents_With.95449.aspx, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117783).

Wie und wann können monoklonale Antikörper therapeutisch oder präventiv eingesetzt werden?

Kurzantwort: Monoklonale Antikörper (passive Immunisierung) können in der Frühphase der Infektion gegeben werden. Sie werden v. a. bei Menschen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf eingesetzt. Sie können sogar nach einem möglichen Infekt vorbeugend wirken.

Die zwei größten Hersteller monoklonaler Antikörper sind Eli Lilly und Regeneron. Beide setzen mittlerweile einen Antikörpermix aus je zwei Antikörpern, die gegen das Spike-Eiweiß gerichtet sind, ein. Die Antikörper-produzierenden Zellen wurden aus den ersten COVID-19-Patienten in den USA gewonnen. Eine Kombination zweier Antikörper hat den Vorteil, dass es seltener zu einem immune escape (Immunflucht) kommt. Damit ist gemeint, dass das Virus sich durch Mutationen der Wirksamkeit von Antikörpern entziehen kann. Für beide Präparate konnte gezeigt werden, dass sie wirksam sind und sogar die Sterblichkeit senken, wenn sie in der Frühphase der Krankheit eingesetzt werden. Der Grund ist die in der Frühphase der Krankheit dominierende Virusvermehrung, die dadurch verhindert wird. Im späteren Verlauf werden sie unwirksam, weil dann eine überschießende Immunreaktion das Hauptproblem darstellt und der Körper selbst schon Antikörper produziert. Regeneron testete ihr Präparat (Casirivimab/Imdevimab) auch als Postexpositionsprophylaxe. Dieser Begriff bezeichnet ein allgemeines Prinzip, bei dem man nach einem möglichen Infektionsereignis eine kurzzeitige antiinfektiöse Therapie anwendet, um einen Infekt sehr früh zu verhindern oder den Verlauf abzumildern. Der Hersteller testete sein Präparat u. a. bei Personen, die in Haushalten mit Infizierten leben. Infektionen konnten dabei nach einer ersten Zwischenauswertung um 50 % gesenkt werden, außerdem waren die Virenmengen deutlich geringer und der Verlauf asymptomatisch oder deutlich milder (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120584). Diese Studie wurde weiter fortgeführt und um Sommer 21 eine weitere Auswertung durchgeführt. Die einmalige Gabe der Antikörperkombination erwies sich als hoch wirksam, um Infektionen von Haushaltsmitgliedern zu verhindern. Es wurden nur solche Personen in die Studie aufgenommen, bei denen innerhalb der letzten vier Tage ein Haushaltsmitglied eine bestätigte Infektion hatte und der/die Teilnehmer/in noch virusnegativ ist. Es wurden dabei nicht nur Infektionen verhindert, sondern auch die noch auftretenden Erkrankungen waren deutlich milder. Die Antikörper sind vermutlich mehr als einen Monat wirksam (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109682, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=12 6174). Der Wirkstoff von Regeneron ist seit Februar in Europa durch die EMA zugelassen. Im Juni 21 wurden Daten der RECOVERY-Therapiestudie vom Studienarm mit dem Regeneron-Wirkstoff veröffentlicht. Dabei zeigte sich erstmals in einer klinischen Studie ein signifikant positiver Effekt auf Sterblichkeit und Aufenthaltsdauer von im Krankenhaus behandelten COVID-Patienten, jedoch nur, wenn sie selbst keine Antikörper gebildet hatten (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1,

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124761). Die WHO empfiehlt seit September 2021 den gezielten Einsatz bei mit Menschen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko. Mehrere Studien zeigen, dass der Einsatz in der Frühphase der Infektion hoch wirksam ist, auch bei leichten Verläufen. Auch weil diese Präparate sehr teuer sind, empfehlen Expert/innen den Einsatz bei Risikogruppen (https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2231, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127606).

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die in Deutschland Leitlinien zur Erkennung und Behandlung von Krankheiten erstellt, gab eine Stellungnahme für den möglichen Einsatz monoklonaler Antikörper ab. Klare Empfehlungen wurden damals noch nicht gestellt. Wichtig ist, die Patienten in der Frühphase zu behandeln, wenn diese mit höherer Wahrscheinlichkeit einen schweren Verlauf haben werden, also mindestens einen Risikofaktor aufweisen. Ebenso bieten sie sich an, wenn die nachgewiesenen Virenmengen sehr hoch sind oder die Patienten keine Serokonversion (also über längere Zeit keine Antikörper nach Infektion) aufweisen. Problematisch ist, dass Patienten im frühen Verlauf meist nicht in großen Kliniken behandelt werden, jedoch hier solche Präparate meist angewendet werden. Daher mahnen sie eine engere Verzahnung von ambulantem Sektor und Zentren an (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120635).

Wie könnte sich künftig die Behandlung schwer an COVID-19 Erkrankter verbessern?

In einem mathematischen Modell hat ein Forschungsteam aus Harvard ermittelt, wie schwere Verläufe besser verhindert werden könnten (https://www.pnas.org/content/118/3/e2021642118, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119936). Grundlage der Überlegungen sind die bisher häufig widersprüchlichen Ergebnisse in großen Behandlungsstudien zu COVID-19. Selbst häufig eingesetzte und zugelassene Medikamente wie Remdesivir, sowie gerinnungs- oder immunmodulierende Mittel zeigten häufig keinen durchschlagenden Erfolg. Jedoch könnten das Timing und die Zielgruppe der Behandlung entscheidend sein. Wie in einer der vorherigen Fragen beschrieben („Wie ist die Immunabwehr bei einem schweren Verlauf von COVID-19?“), reagiert der Körper in der ersten Phase der Infektion mit seiner angeborenen Immunabwehr. Infizierte Zellen locken Immunzellen zum Ort der Infektion. Mit Fresszellen und anderen unspezifischen Abwehrzellen (neutrophile Granulozyten) werden die Viren eher grob „eingefangen“ bis die spezifische Immunabwehr mit T-Zellen und B-Zellen eine passgenaue Immunabwehr einleitet. Nun ist der Körper von älteren Menschen und besonders bei bestimmten Vorerkrankungen, wie Diabetes, Arteriosklerose, Bluthochdruck, bereits in einem leichten Entzündungszustand, während die adaptive Immunabwehr verzögert einsetzt. So würde sich erklären, dass die Viren sich länger ausbreiten können, dann jedoch eine umso stärkere Entzündungsreaktion mit Zytokinsturm auslösen können. Viren können sich dann systemisch im Körper ausbreiten und diffus die Innenwände der Gefäße attackieren, was Gerinnungsstörungen und fatale Minderversorgungen der betroffenen Organe (Lunge, Herz, Hirn, Niere) auslöst. Bereits in der Beschreibung merkt man, dass es nicht einfach ist, diese Reaktionsweise zu verändern. Es ist zudem sehr schwierig die

richtige Dosis und den Zeitpunkt für den Einsatz von Medikamenten zu finden. Z. B. ist das Gerinnungssystem in einem sehr sensiblen Gleichgewicht. Zu viel Gerinnungshemmung kann schnell Blutungen auslösen. Eine Immunsuppression zu früh würde die so wichtige adaptive Immunabwehrreaktion, die bei älteren Menschen eh schon verzögert ist, weiter abschwächen. Passend dazu waren immunsuppressive Medikamente wie Dexamethason besonders wirksam in der Spätphase der Erkrankung, wenn die adaptive Immunabwehr bereits vorhanden war, das angeborene Immunsystem jedoch eine überschießende Immunantwort auslöst und sogar zu einer Verschlimmerung des Zustands führt, da im ganzen Gefäßsystem durch ablaufende Abwehrreaktionen kleine Blutgefäße zugehen. Dann wirkt das Immunsystem nicht mehr als Präzisionsinstrument, sondern wie ein Flächenbombardement mit großen Kollateralschäden.

Die folgenden Betrachtungen sind teilweise eine **persönliche Einschätzung**. Es muss betont werden, dass solche theoretischen Betrachtungen in Realität häufig deutlich komplexer sind. Mehrere mögliche Vorgehensweisen für z. B. Präventionsmaßnahmen oder klinische Studien würden sich aus den eben beschriebenen Mechanismen ergeben. Teilweise gab es diese schon und werden aufgrund der positiven Ergebnisse regelhaft eingesetzt (Gerinnungshemmung, Dexamethason). Betrachten wir den leichten Entzündungszustand, der durch Alter und Vorerkrankungen bestehen kann. Das Alter lässt sich nicht beeinflussen, jedoch würde eine Reduktion der Vorerkrankungen durch präventive Maßnahmen helfen. Die meisten Vorerkrankungen, die mit schweren COVID-19-Verläufen verbunden sind, sind erworben und auf einen ungesunden Lebensstil zurückzuführen. Mehr Bewegung, gesünderes Essen, weniger Stress würden vermutlich wesentlich helfen. Alterungsprozesse würden dadurch ebenfalls vermindert. Ob eine medikamentöse Beeinflussung des Entzündungszustands vor einer Infektion helfen würde, ist sehr fraglich, da die Ursache an sich nicht bekämpft wird. Eine dauerhafte Einnahme solcher Medikamente hätte aufgrund von Nebenwirkungen vermutlich ein schlechtes Nutzen-Risikoverhältnis. Die stärkere oder initiale Entzündungsreaktion bei Risikogruppen und die damit verbundenen Kollateralschäden ließen sich durch präzise Medikamente, die zwar die unspezifische Reaktion herunterregulieren, die spezifische Abwehr jedoch nicht hemmen. Medikamente wie Interleukin-6-Hemmer oder JAK1/2-Inhibitoren könnten hier sinnvoll sein. Auch der frühe Einsatz von gerinnungshemmenden Mitteln könnte verhindern, dass es zur Bildung der kleinen Thromben kommt, die häufig das Organversagen und Tod bei schweren Verläufen verursachen. Antivirale Mittel könnten in dieser Phase Zeit erkaufen für die verzögert einsetzende adaptive Immunabwehr. Ebenso die Gabe von Antikörpern oder Serum. Timing ist hier entscheidend. Eine wirksame Impfung versetzt den Körper in einen optimalen Ausgangszustand. Zwar wird auch hier initial die angeborene Immunabwehr aktiv werden, wenn die Erreger nicht schon durch Antikörper an der Schleimhaut abgewehrt werden, jedoch springt die adaptive Immunabwehr deutlich schneller ein und so wird die Entzündungsreaktion begrenzt gehalten (kein Zytokinsturm) und Infektionsherde bleiben klein und lokal. Ein entscheidender Zeitvorsprung wird geschaffen. So konnten beide zugelassenen mRNA-Impfstoffe zeigen, dass schwere COVID-19-Verläufe deutlich seltener auftreten. Ob aber eine Übertragung des Virus verhindert wird, ist in dieser Überlegung nicht ausgeschlossen, da es nach wie vor zu einer lokalen Infektion, z. B. des Rachens kommen kann, die dann auch infektiös sein kann. Im späten Verlauf, wenn „das Kind schon in den Brunnen gefallen ist“, der Zytokinsturm also schon geschehen ist, kann eine

Immunsuppression mit Dexamethason hilfreich sein, wie Studien bereits gezeigt haben. Die adaptive Immunabwehr muss dann aber in jedem Fall schon eingesetzt haben.

Welche weiteren Behandlungsansätze könnte es künftig geben?

Kurzantwort: Es gibt Tausende Studien zur Weiterentwicklung aktuell angewandter oder neuartiger Medikamente. Zentrale Ansätze sind Antikörpergaben oder antivirale Mittel in der Frühphase der Infektion oder immunmodulierende Wirkstoffe in der Spätphase der Erkrankung. Molnupiravir ist das derzeit aussichtsreichste Medikament. Es wirkt ähnlich wie Remdesivir in der Frühphase der Infektion, kann aber im Gegensatz zu diesem oral gegeben werden.

Studien zu monoklonalen Antikörpern: Zwar kann das Serum Rekonvaleszenter oder monoklonale Antikörper verabreicht werden, jedoch zeigten Studien im ersten Fall nicht unerhebliche Nebenwirkungen oder teils eine ausbleibende Wirkung, im zweiten Fall ist die Herstellung komplex und die Kosten sehr hoch. Forscher/innen aus Schweden und Deutschland arbeiten derzeit an sogenannten Nanobodies. Diese Antikörper haben nur eine Bindungsstelle, statt zwei wie gewöhnliche Antikörper. Sie sind kleiner (nano) und sind daher einfacher zu produzieren, günstiger und können tiefer ins Gewebe eindringen. Werden mehrere solcher Antikörper gekoppelt (multivalente Nanobodies), wird die neutralisierende Wirkung auf das neue Coronavirus enorm gesteigert. Der Hersteller aus Deutschland will noch in diesem Jahr mit klinischen Studien beginnen (https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/11/science.abe6230, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120150). Eine elegante Variante wäre der Einsatz bispezifischer Antikörper. Antikörper haben gewöhnlich zwei Bindungsstellen für Ihre Zielstruktur, das Antigen (z. B. das Spike-Protein). Gewöhnlich sind diese Antigen-Bindungsdomänen bei einem Antikörper identisch. Eine amerikanische Forschungsgruppe erzeugte Antikörper mit zwei verschiedenen Bindungsdomänen. Sie konnten zeigen, dass diese Antikörper besser als die beiden „Eltern"-Antikörper waren. Noch sind diese nicht im Menschen getestet worden, aber vermutlich wäre der Einsatz auch günstiger als die derzeit eingesetzten Antikörperkombinationen von z. B. den Firmen Lilly oder Regeneron. Bispezifische Antikörper werden bereits erfolgreich bei einer Form der Leukämie oder der Bluterkrankheit eingesetzt (https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abj5413, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127333). Amerikanischen Forscher/innen um die Immunologin Saphire ist es gelungen, das gesamte Spike-Protein dreidimensional zu beschreiben. Dabei entdeckten sie eine Vielzahl von Strukturen, gegen die neue monoklonale Antikörper wirksam sein könnten. Das Ziel ist es, ultrapotente Antikörper zu finden. Sie testeten bereits mehrere Hundert Antikörper und fanden sehr aussichtsreiche Kandidaten (https://www.science.org/doi/10.1126/science.abh2315, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127632). Forscher/innen aus London fanden eine möglicherweise sehr wirksame neue Behandlungsmöglichkeit im Frühverlauf der Krankheit. Monoklonale Antikörper sind genau dann wirksam, wenn der Organismus gerade in der ersten Krankheitswoche meist noch keine

eigenen Antikörper hat. Zuvor wurde ein Antikörper beschrieben, der bei einem Patienten 2003 identifiziert worden war, der an SARS litt. Dieser ist kreuzreaktiv und könnte sehr „robust" wirksam sein bei Mutationen des Spike-Proteins, wie sie in den neuen Virus-Varianten teils beobachtet wurden. Der Antikörper greift ein Element dieser Virusstruktur an, die eventuell nicht ohne Einbuße an Ansteckungsfähigkeit verändert werden kann. Daher „entkommt" das Virus dem Mittel vermutlich nicht. In einer Zwischenauswertung einer großen klinischen Studie, senkte die Behandlung die Wahrscheinlichkeit für eine Krankenhauseinweisung oder Todesfälle massiv (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121966).

Studien zu antiviralen Wirkstoffen: US-Forscher/innen haben einen Hemmstoff der Virusfusion mit der Zellmembran entwickelt, der in einer tierexperimentellen Studie Infektionen effektiv verhindern konnte. Das Mittel ist günstig, muss nicht kühl gelagert und kann als Nasenspray angewendet werden. Über einen Cholesterinanteil verankert sich der Wirkstoff in der Zellmembran des Oberflächenepithels der Atemwege, der Peptidanteil verhindert die Verschmelzung (Fusion) des Virus mit der Zellmembran. Klinische Studien sind jedoch noch nicht geplant. Mögliche Einsatzorte wären Umgebungen mit engem Kontakt wie in Schulen (https://science.sciencemag.org/content/early/2021/02/16/science.abf4896, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121290). Das Antiparasitikum Ivermectin war bis Anfang des Jahres in Südamerika sehr beliebt. Die Veröffentlichung mangelhafter Studien bzw. die Fehlinterpretation der Daten führten dazu, dass viele es eigenständig einnahmen. Eine Studie mit nur wenigen Hundert eher jüngeren Teilnehmer/innen zeigte leichte Tendenzen einer Wirksamkeit, jedoch keine signifikant positiven Effekte (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121789). Die Cochrane Collaboration, eine unabhängige Vereinigung von Mediziner/innen und Wissenschaftler/innen, erstellte eine Übersichtsarbeit zu Studien mit Ivermectin und sehen keine Belege für Wirksamkeit, aber auch nicht für die Unwirksamkeit. Es fehlen vor allem gute Studien, um diese Fragen zu beantworten (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015017.pub2/full?cookiesEnabled, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126345). In einer beeindruckenden Studie wurde ein Wirkstoff als mögliches neues Medikament entdeckt, das in der Tiermedizin erfolgreich zur Behandlung einer speziellen Tumorart eingesetzt wird. Die Forscher/innen untersuchten 1.900 Substanzen, die potentiell auch beim Menschen einsetzbar sind. 108 davon hemmten ein harmloses Coronavirus. 20 davon erwiesen sich als sehr wirksame Hemmer der Erbgutvermehrung des Virus (Replikationshemmer). Acht davon hemmten das Enzym 3CL, eines davon, Mastinib, hemmte die Replikation komplett. 3CL spaltet Teile des Virus nach der Infektion, so dass das Viruserbgut vermehrt wird. Mäuse wurden mit SARS-CoV-2 infiziert und mit Masitinib behandelt. Die Viruslast verringerte sich drastisch. Nun wird das Medikament bereits in klinischen Studien in Frankreich getestet. Vorteilhaft an dem Wirkstoff ist auch, dass er gegen alle Varianten wirksam sein sollte und vermutlich sogar alle aktuellen Coronaviren (und mögliche Künftige) und auch gegen andere Viren einsetzbar wäre (https://science.sciencemag.org/content/early/2021/07/19/science.abg5827, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125803).

Hamburger Forscher/innen haben einen Assay entwickelt, mit dem Tausende bereits bekannte Wirkstoffe auf Wirksamkeit gegen Erreger wie SARS-CoV-2 getestet werden können. Man nennt diese Assoziation von Medikamenten zu neuen Krankheiten, die für andere Krankheiten eingesetzt werden, „Repurposing". In klinischen Studien kann dann getestet werden, ob sich die laborexperimentellen Daten bestätigen (https://www.nature.com/articles/s41597-021-00848-4, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121628). Molnupiravir ist ein weiteres potentielles Medikament gegen SARS-CoV-2. Es baut sich in das Erbgut des Virus ein und führt darin zu Mutationen. Das Medikament könnte bei vielen RNA-Viren wirksam sein. Der Wirkstoff wird schon seit längerem getestet, u. a. gegen Influenza. In einer Pressemitteilung gab der Hersteller Merck bekannt, dass das Medikament in einer Placebo-kontrollierten Studie die Rate der Krankenhauseinweisungen um die Hälfte reduzieren konnte. Während in der Gruppe mit dem Wirkstoff keiner starb, waren es in der Placebo-Gruppe acht. Behandelt wurden Patienten mit milden bis moderaten Symptomen, aber nur wenn sie einer Risikogruppe angehörten (https://www.nature.com/articles/s41594-021-00651-0, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127814, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126486). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass das Medikament gut vertragen wird, und bei Infizierten wurde die Virusmenge rasch reduziert. Vermutlich ist das Medikament, wie Remdesivir, auch nur in den ersten Tagen einer Infektion wirksam, jedoch ist der entscheidende große Vorteil, dass man es oral verabreichen kann. Es wird vermutet, dass Remdesivir selten eingesetzt wird, weil es für die Wirksamkeit zu spät ist, wenn Patienten bereits so krank sind, dass sie ins Krankenhaus müssen. Remdesivir kann nur über eine Infusion gegeben werden. Derzeit beantragt der Hersteller von Molnupiravir eine Notfallzulassung in den USA (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127820). Forscher/innen aus den USA fiel die Ähnlichkeit einer viralen Protease mit der von Hepatitisviren auf. Gegen diese Proteasen existieren bereits wirksame Medikamente. In Laborversuchen steigerte sich die Wirksamkeit von Remdesivir um den Faktor zehn. Remdesivir ist das einzige Virustatikum, das eine Zulassung in Europa erhielt, aber auch dessen Wirksamkeit ist meist nur in der Frühphase der Krankheit gegeben. Nun sind klinische Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vonnöten (https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)00472-1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123369).

Studien zu immunmodulierender Therapie: Durch verschiedene Screening-Methoden können Wissenschaftler/innen mittlerweile Tausende potentielle Wirkstoffe auf Wirksamkeit in Laborversuchen testen. So fanden sie Mittel, die die Vermehrung oder Ausbreitung von SARS-CoV-2 hemmen. Dazu gehörte auch das Immunsuppresivum Ciclosporin u. a. (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122696). Das Krebsmedikament Ruxolitinib, ein Januskinaseinhibitor, erwies sich in einer kleinen Studie als möglicherweise wirksam bei schweren Verläufen. Allerdings war die Studie zu klein und ohne Scheinmedikamentengruppe, um eine Aussage über die Wirksamkeit treffen zu können (https://www.nature.com/articles/s41375-021-01374-3, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126353). Eine Studie, die im Februar 2021 als Preprint veröffentlicht wurde, verweist auf eine mögliche deutliche Wirkung inhalativer Steroide (Budesonid). Dieses Mittel verwenden

Asthmatiker/innen. In der Studie wurden zwei Gruppen von jeweils circa 70 COVID-19-erkrankten Personen definiert: die eine Gruppe wurde wie sonst üblich behandelt, die andere erhielt zusätzlich Budesonid. Hier kam es zu kürzeren und milderen Verläufen. 90 % weniger schwere Verläufe traten auf. Die Aussage der Studie ist jedoch vermindert, da sie nicht verblindet war (die Menschen wussten, dass sie das Mittel und kein Scheinmedikament bekamen). Außerdem waren es nur wenige Teilnehmer/innen. Falls eine künftige Studie eine Wirksamkeit bestätigt, wäre das ein sehr wichtiges Mittel, um die Verläufe bereits in der Frühphase der Infektionn zu beeinflussen. In Laborversuchen konnte gezeigt werden, dass Steroide die Vermehrung des Virus hemmen. Außerdem passt es zu den Erfolgen des Steroids Dexamethason, das als Standardbehandlung bei schweren Verläufen gilt (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777194, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121073). Die später folgende begutachtete Veröffentlichung: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00160-0/fulltext. Eine solche Studie mit mehr Teilnehmer/innen wurde nun veröffentlicht und bestätigte die Ergebnisse an einem älteren Kollektiv. Die Schwere der Erkrankung war vermindert und die Erholung setzte früher ein. Der Gesundheitsexperte der SPD Karl Lauterbach sprach von einem möglichen „game changer", da das Mittel einfach anzuwenden ist, wenig Nebenwirkungen hat und zudem günstig. In der Frühphase der Erkrankung könnte es insbesondere bei Risikogruppen zu einem günstigeren Verlauf führen (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122918). Der JAK-Inhibitor Tofacitinib zeigte in einer Studie in Brasilien Wirksamkeit bei im Krankenhaus behandelten COVID-19-Fällen. Der Wirkmechanismus ist der gleiche wie bei Baricitinib, das in Kombination mit Remdesivir in einer anderen Studie ebenfalls wirksam schien und zu einer schnelleren Erholung führte. Tofacitinib-Behandlung verringerte die Todesrate. Mit beiden Medikamenten laufen derzeit weitere Studien (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101643, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124822). In der im Sommer 21 veröffentlichten COV-BARRIER-Studie, bei der auch deutsche Kliniken teilnahmen, erwies sich Baricitinib als wirksam bei COVID-19-Patienten, die überwiegend bereits Sauerstoff benötigten. Die Sterblichkeit wurde reduziert. In den USA ist das Medikament für sauerstoffpflichtige Patienten zugelassen. In Europa prüft die Arzneimittelkommission EMA die Zulassung (https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00331-3/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126945). Ein weiteres vielversprechendes Medikament könnte Imatinib sein. Dieses gut verträgliche Medikament wird schon länger bei bestimmten Krebserkrankungen eingesetzt. Bei schweren COVID-19-Verläufen werden die Gefäßinnenwände in der Lunge schwer geschädigt und ein fatales Lungenödem (capillary leak) ist die Folge. Imatinib wird als ein potentielles Medikament dagegen gesehen. In einer klinischen Studie in Holland senkte es die Sterblichkeit und Beatmungsdauer. Allerdings waren die Wirkstoff- und Scheinmedikamentengruppe nicht identisch, so dass es weitere Studien benötigt, um die Wirkung zu bestätigen (https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00237-X/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124897). In

Innsbruck wurde ein lebendes Modellsystem der Atemwege entwickelt und es wurde beobachtet, dass das Virus die Oberflächenzellen veranlasst, Entzündungsmedatioren (Komplementfaktoren) freizusetzen. Wird dieser Vorgang geblockt – solche Medikamente gibt es grundsätzlich – konnte das Virus sich nicht vermehren. Sie schlussfolgern, dass das Virus in einem stark entzündlichen Milieu (Hyperinflammation) bessere Voraussetzungen hat, sich zu vermehren (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123998). Eine aufsehenerregende Studie aus den USA gibt Hoffnung auf ein neues Medikament. Fisetin ist ein Molekül, das in vielen Gemüse- und Obstsorten vorkommt. Es ist ein bekanntes Senolytikum – das sind Medikamente, die Altern verlangsamen sollen. Fisetin konnte in Laborstudien seneszente Zellen abtöten. Seneszenz bezeichnet einen Zustand, bei dem Zellen im Alter zu „Zombies" werden. Sie leben weiter, können sich aber nicht mehr teilen und reagieren bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 mit einer SASP (senescence-associated secretory phenotype), also einem Ausschütten von Entzündungsmeditoren. Genau das geschieht im überschießenden Maß bei schweren COVID-Verläufen. Ältere Mäuse, die mit einem dem SARS-CoV-2 ähnlichen Virus infiziert wurden, überlebten deutlich häufiger die Infektion, wenn ihnen zuvor Fisetin verabreicht wurde. Auch die Antikörperbildung gegen das Virus war deutlich verbessert. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Zahl der seneszenten Zellen gesenkt werden konnte. Es laufen bereits Studien am Menschen (https://science.sciencemag.org/content/early/2021/06/07/science.abe4832, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124543).
Persönliche Einschätzung: Ich finde den Ansatz sehr „clever", da genau an dem Punkt angegriffen wird, an es erhebliche Unterschiede zwischen Menschen gibt. Falls wir herausfinden, weshalb jüngere Menschen so viel seltener schwer erkranken und wir diese Faktoren bei älteren Menschen positiv beeinflussen können, wäre das vermutlich einer der effektivsten Ansätze. Die antientzündliche Therapie bei schweren Verläufen greift im Grunde ebenfalls in diese fatale Ereigniskette ein, jedoch eher spät.

Warum ist es so schwierig, neue antivirale Mittel gegen SARS-CoV-2 zu finden?

Obwohl Juli 2021 weltweit mind. 6.000 klinische COVID-19-Studien durchgeführt werden, gibt es noch kein antivirales Medikament mit deutlicher Wirkung. Prof. Pichlmair von dem Münchner Technischen Universität meint, dass SARS-CoV-2 einen Weg gefunden hat, die körpereigene antivirale Abwehr zu unterdrücken und andererseits eine extreme Entzündungsreaktion anzufeuern. Er selbst untersucht mit seinem Team neue Wirkstoffkandidaten, die die Vermehrung von SARS-CoV-2 effektiv verhindern. Einige aussichtsreiche Kandidaten konnten sie finden, die jedoch noch nicht am Menschen getestet werden.

Persönliche Einschätzung: Die erfolgversprechenden Studien mit Molnupiravir zeigen, dass diese Wirkstoffe hocheffektiv sein könnten, aber es bei einer antiviralen Therapie unumgänglich ist, dass sie in der Frühphase der Infektion durchgeführt wird, da nur in dieser Phase die Virusausbreitung in großem Ausmaß stattfindet. Da man Molnupiravir oral geben kann, könnte das eine entscheidende Waffe gegen COVID-19 sein.

Welche Rolle spielt Vitamin D?

Eine gute Vitamin D-Versorgung ist wesentlich für unseren Knochenhaushalt als auch für unser Immunsystem. Vitamin D-Mangel in Deutschland ist häufig, besonders in der dunklen Jahreszeit oder bei Menschen, die weniger häufig im Sonnenlicht sind, z. B. Ältere. Dieses Vitamin wird nämlich unter Sonneneinstrahlung gebildet.

Studien legten nahe, dass Vitamin D-Mangel mit einem schlechteren Ausgang bei COVID-19 verbunden sein könnte. Jedoch ist das nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch empfohlen auf eine ausreichende Versorgung mit dem Vitamin zu achten. Hierzu Fachinformationen: https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/fachinformationen/vitamin-d-und-covid-19/.

Ob Vitamin D-Gabe wirksam ist, ist nach wie vor diskutiert. Jedoch gibt es bisher keine verlässlichen Daten aus Studien, die das belegen, nur Hinweise, dass Menschen mit Vitamin-D-Mangel häufiger einen schweren Verlauf haben. Jedoch könnte dieser Befund deshalb irreführend sein, da besonders häufig Angehörige von Risikogruppen für einen schweren Verlauf Vitamin-D-Mangel haben. Ende Juni werden die Ergebnisse einer placebokontrollierten randomisierten Studie (ein Teil der Teilnehmer/innen erhält Vitamin D, die andere nicht) erwartet (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121233). Eine weitere, größere Studie kommt zu dem Schluss, dass unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie Übergewicht, Vorerkrankungen etc. Vitamin D keine Rolle bei der Infektionswahrscheinlichkeit hat (https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779952, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124030).

Im weiteren Verlauf weisen immer mehr Studien darauf hin, dass Vitamin D-Gabe insbesondere bei einem Mangel (in Deutschland hat circa die Hälfte der Bevölkerung einen Vitamin D-Mangel) einen besseren Verlauf bei COVID-19 begünstigt. Auch bei normalen Blutwerten könnte es hilfreich sein. In einigen Ländern wird auch unabhängig von COVID-19 und zumindest in den Wintermonaten eine tägliche Ergänzung mit Vitamin D-Präparaten empfohlen. Deutsche Fachgesellschaften haben bis Juni 21 noch keine klare Empfehlung ausgesprochen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=219362).

Kann sportliche Aktivität vor einem schweren Verlauf schützen?

Ein großer US-Versicherer, der auch sportliche Betätigung dokumentiert, konnte einen deutlich positiven Effekt bei den Menschen feststellen, die wöchentlich mindestens 2,5 h Sport mit mittlerer bis hoher Belastung trieben im Gegensatz zu sportlich inaktiven Personen (< 10 min/Woche). Krankenhausaufenthalte, schwere Verläufe und Todesfälle kamen signifikant seltener vor. Dieser Effekt war nach dem Alter und zuvor erfolgten Organtransplantationen der drittstärkste. Allerdings sind solche retrospektiven Studien weniger aussagekräftig, da auch andere Faktoren, die nicht berücksichtigt wurden in einer der beiden Gruppen, ursächlich für den Effekt gewesen sein könnten. Allerdings macht es Sinn: Viele Studien zuvor zeigten, dass das Immunsystem Infekte besser abwehren kann und Organfunktionen sich durch sportliche

Aktivität verbessern (https://bjsm.bmj.com/content/early/2021/04/07/bjsports-2021-104080, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122966).

Eine Studie aus England zeigte auf, dass besonders bei jüngeren Menschen schon leichtes Übergewicht ein Risikofaktor ist. Bereits ab einem BMI von 23 stieg das Risiko für eine Krankenhauseinweisung, ab 28 das Sterberisiko. Aber auch Untergewicht war mit einem höheren Risiko verbunden (https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00089-9/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123444).

Kann gesunde Ernährung, den Verlauf der COVID-Erkrankung beeinflussen?

Eine Studie aus den USA legt das nahe. Mitarbeiter/innen des Gesundheitswesens wurden befragt, wie einerseits ihre COVID-Erkrankung verlief und außerdem, wie sie sich ernähren. Dass die Ernährung einen Einfluss nehmen kann, wurde vermutet, da typische Risikofaktoren für einen schweren Verlauf ebenfalls mit der Ernährung zusammenhängen wie Adipositas, Bluthochdruck oder Diabetes. Das Forscherteam fand heraus, dass eine pflanzenbasierte Kost mit wenig Fleisch oder eine Diät ohne Fleisch aber mit Fisch mit einem deutlich besseren Verlauf verbunden ist. Solche rückblickenden Studien sind allerdings auch fehleranfällig und wenig zuverlässig (https://nutrition.bmj.com/content/early/2021/05/18/bmjnph-2021-000272, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124513).

Warum infizieren britische Wissenschaftler/innen Menschen absichtlich?

Diese Versuche werden auch als „Human Challenge" bezeichnet und kamen bereits bei anderen Infektionskrankheiten zum Einsatz, bei Malaria und Grippe. Allerdings wurden dann zuvor auch Medikamente verabreicht. In Großbritannien wurden Anfang des Jahres Freiwillige unter 30 Jahren gesucht, bei denen die Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf sehr gering ist. In einer komplett überwachten Umgebung würde man dann studieren können, was das Virus schrittweise im Körper macht, wie sich der Organismus wehrt und wie sich die Viren übertragen. Später würde man dann nach Impfung ebenfalls eine „Human Challenge" durchführen. Dann könnte man die Wirksamkeit deutlich einfacher abschätzen, als in den großen Zulassungsstudien. Hier sind Zehntausende Menschen notwendig, da erst „ausreichend" Infektionen stattfinden müssen. Solche Studien werden jedoch auch stark kritisiert, da sie ethisch bedenklich sind (junge Menschen leiden auch häufig an Langzeitsymptomen), die Übertragbarkeit auf Ältere ist außerdem eingeschränkt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121265). Seit Mai laufen erste Studien an.

Was ist so tückisch an Aerosolen?

Die meisten Übertragungen mit SARS-CoV-2 finden durch Aerosole, also schwebende Partikel – wie Nebel. So kann sich auch anstecken, wenn die infizierte Person schon länger den Raum verlassen hat. Hier helfen nur regelmäßiges Lüften (z. B. drei min alle 30 min) oder

Raumluftreiniger. Spuckschutzwände können beim Lüften sogar hinderlich sein und verhindern die Aerosolausbreitung nicht. Ein Experte sagte, dass Coronaviren hier „evolutionär an der Spitze" stehen. Aerosole können außerdem im Gegensatz zu Tröpfchen direkt in die Lunge gelangen. Expert/innen betonen, dass noch wichtiger als die Art der Maske der richtige Sitz ist. Leckagen können zu einem völligen Versagen führen, z. B. auch bei den bevorzugten FFP2-Masken (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122138).

Mehrere Fachgruppen haben ein Positionspapier zur Vermeidung von Aerosolen und Ansteckungen erstellt: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125912.

Welche Menschen übertragen das Virus am häufigsten?

Mit dieser Frage beschäftigten sich viele Forscher/innen. Eine bedeutende Studie wurde dazu unter Leitung von Christian Drosten an Zehntausenden Berliner/innen durchgeführt und im Juni 2021 in der Fachzeitschrift Science veröffentlicht. Damals herrschte die britische Alpha-Variante vor. In dieser Studie wurden Abstriche, die wie überall in Deutschland durchgeführt wurden, eingehender untersucht und mit den Symptomen der Personen in Bezug gesetzt (https://science.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.abi5273, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124115).

Die wichtigsten Ergebnisse waren, dass manche Menschen deutlich mehr Virus aufwiesen als andere. Man kann davon ausgehen, dass diese Personen häufiger als Superspreader in der Pandemie auftreten. Außerdem zeigten Menschen vor ihren Symptomen (präsymptomatisch), ohne Symptome (asymptomatisch) oder nur mild symptomatische Personen (alle zusammengefasst als PAMS-Personen) teilweise sogar größere Virusmengen im Rachen als Menschen mit schweren COVID-Symptomen. Die Infektiosität war in verschiedenen Altersgruppen nicht grundsätzlich unterschiedlich. Weiterhin war bemerkenswert, dass Personen mit der Alpha-Variante circa zehn Mal so viele Viren im Rachen hatten als Infizierte mit dem ursprünglichen Virus. Es wurde geschätzt, dass die Alpha-Variante mehr als zwei Mal so infektiös ist wie das Wildtyp-Virus.

Was macht einen Superspreader aus?

Amerikanische Forscher/innen untersuchten Gesunde Erwachsene bis 66 Jahre auf Produktion von Aerosolen. Mit dem Alter und Gewicht nahm die Aerosolproduktion stark zu. Passend zu den Beobachtungen bei COVID-19, gingen circa 80 % der Aerosole auf 20 % der Personen zurück. Sie infizierten auch Affen und fanden heraus, dass die Aerosolproduktion sogar durch die Schädigung des Atemwegsepithels erhöht ist. Daher kann man davon ausgehen, dass das auch bei einer Vorschädigung der Atemwege der Fall ist (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218351).

Wie liefen Superspreader-Ereignisse ab?

Eine spannende Analyse der Karnevalssitzung in Gangelt, die zu einem der ersten Hotspots der ersten Welle der Pandemie in Deutschland führte, wurde in einer Nachuntersuchung der Heinsberg-Studie im Sommer 21 veröffentlicht. Dabei infizierten sich circa die Hälfte aller circa 450 Teilnehmer/innen in dem engen schlecht belüfteten Raum. Die Fenster waren geschlossen und nur 25 % der Raumluft wurden durch eine Lüftungsanlage kontinuierlich durch Frischluft ersetzt. Nur eine Pause unterbrach die fünfstündige Sitzung. Mehrere Faktoren begünstigten eine Infektion: Übergewicht, höheres Alter. Im Saal gab es lokale Hotspots (Bühne, Bar, an den Ansaugstellen der Lüftung). Weniger häufig infiziert waren Menschen, die die Pause nutzten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127045).

In einer amerikanischen Studie wird ebenfalls die Bedeutung von häufigem Lüften deutlich. Hier wurden infizierte Studierende in Isolation regelmäßig untersucht. Dabei korrelierten Virusmengen im Rachen mit Virenmengen in der Raumluft und auf Gegenständen. Die Konzentration war in der Luft und auf Gegenständen deutlich höher, wenn seltener gelüftet wurde (https://www.researchsquare.com/article/rs-861942/v1).

Gibt es Menschen, die das Virus länger ausscheiden?

Es gibt Berichte aus China und Italien, dass manche Menschen nach Erholung und negativen Abstrichen nach einigen Wochen erneut positiv sind. Manche hatten dabei immer noch oder wieder Symptome. In einer Studie waren es über 10 %. Ob diese Menschen dann wieder infektiös sind, ist derzeit unbekannt. Vermutlich geht nur ein geringes Risiko aus, da bisher keine Übertragungen von diesen Fällen bekannt sind (https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(20)30393-7/fulltext, https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30433-3/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117970).

Warum haben sehr wenige Infizierte über Monate einen positiven Abstrich?

Zunächst: das ist sehr selten! PCR-Tests sind aufgrund ihrer extrem hohen Empfindlichkeit auch noch positiv, wenn im Rachen keine vermehrungsfähigen Viren mehr sind. Das kann über Wochen (drei bis fünf Wochen) nach Infektion möglich sein. Die Labore können das aber gut abschätzen an der Menge (Ct-Wert), daher ist es nicht unbedingt nötig, negativ zu sein, um wieder entisoliert zu werden.

Es gibt jedoch auch Befunde, bei denen wenige Menschen über lange Zeit positiv bleiben. Einerseits ist es möglich, dass Menschen eine weiterhin bestehende Infektion haben, z. B. bei Immungeschwächten wurden solche Fälle beschrieben. Es gibt eine sehr interessante Entdeckung amerikanischer Forscher/innen. Sie fanden heraus, dass es in sehr seltenen Fällen sein kann, dass sich Teile des Virusgenoms in das Erbgut infizierter Zelle einbaut. Der Mechanismus ist weitgehend verstanden. Zwar ist der Weg von RNA (Virusgenom) in Richtung DNA beim Menschen eigentlich nicht möglich, jedoch gibt es Viren, die ihre RNA in DNA umschreiben können mit einer reversen Transkriptase. Diese DNA wird dann in das Erbgut

eingebaut. Wir haben in unserem Erbgut über Jahrmillionen viele solcher viralen Fragmente angesammelt (das ist also natürlich). Dadurch kann auch die Information einer reversen Transkriptase in einigen unserer Zellen vorhanden sein. Diese Gene sind normalerweise inaktiv, jedoch kann es in seltenen Fällen eben vorkommen, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 genau ein solches Gen aktiviert und dann kann es sein, dass Teile (nie das ganze Virusgenom) in das Erbgut der Zelle eingebaut werden. So kann ein PCR-Test positiv bleiben. Jedoch muss betont werden, dass dieser Vorgang äußerst selten ist und sollte keinesfalls Ängste schüren vor einer Impfung mit mRNA-Impfstoffen. Alleine bei einer Infektion wäre die Menge an RNA im Körper um ein Vielfaches höher als bei der Impfung. Es beschreibt eher eine Kuriosität, wie man sie nun häufiger entdeckt – aber man muss bedenken, dass noch nie eine Infektionskrankheit annähernd so intensiv erforscht wurde und es bei mehr als 100 Millionen Infizierten eben viele solche sehr seltenen Ereignisse gibt (in der Biologie gilt wohl: „es gibt nichts, was es nicht gibt") (https://www.pnas.org/content/118/21/e2105968118, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123744).

Wie häufig steckt man sich bei einer Person im gleichen Haushalt an?

Eine Studie aus den USA gibt Hinweise, dass im Schnitt die Hälfte der Haushaltsmitglieder infiziert werden. Jedoch hängt es vermutlich sehr von der Größe der Wohnung und anderen Faktoren ab (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e1.htm). Wichtig sei, dass ein Infizierter in einem eigenen Schlafzimmer schläft, idealerweise ein eigenes Badezimmer benutzt. Erkrankte sollen sich auch schon isolieren, bevor das Testergebnis vorliegt. Abstand halten und Maske tragen auch in der Wohnung (v. a. gemeinschaftlich genutzte Räume) sind wesentlich. Auch die gesunden Haushaltsmitglieder sollten so wenig Kontakte wie möglich haben, insbesondere mit Risikogruppen.

Eine kanadische Studie konnte zeigen, dass in Familien Kinder die häufigsten Überträger des Virus darstellten. Besonders bei infizierten Kindern unter vier Jahren kam es sehr häufig zu Infektionen der Erwachsenen. Eine frühere Studie mit einem anderen Atemwegserreger liefert dafür eine mögliche Erklärung: vermutlich führt der enge körperliche Kontakt zu einem intensiveren Kontakt mit Sekreten der Atemwege des Kindes (https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2783022, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126438).

Gibt es Muster, welche Bevölkerungsgruppen sich anstecken?

Ja. Während in vielen Ländern sozioökonomisch benachteiligte Gruppen, wie Menschen afrikanischer Herkunft in den USA, von Beginn der Pandemie an häufiger betroffen waren, war das in Deutschland anders. Es betraf in der ersten Welle und zu Beginn der zweiten Welle v. a. soziökonomisch besser gestellte Personen, erst im späteren Verlauf der zweiten Welle die Menschen aus benachteiligten Gruppen. Das ist aus mehreren Gründen bedeutsam: vermutlich haben die Menschen der ersten Gruppe im Frühjahr und Herbst durch höhere Mobilität das Pandemiegeschehen beschleunigt. Außerdem haben Menschen der zweiten Gruppe häufiger

Vorerkrankungen, so dass diese Gruppe besser geschützt werden sollte (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218459).

Bilde ich auch Immunität aus, wenn ich nur milde Symptome von COVID-19 hatte?

In einer US-amerikanischen Studie wurden Personen mehrfach bis zu elf Monate nach einer meist milden COVID-19-Erkrankung untersucht. Dabei wurden nicht nur die Antikörpermengen im Blut bestimmt. Hintergrund ist, dass auch bei einer normalen Immunreaktion die Antikörpertiter im Blut sinken. Das konnten die Forscher/innen ebenfalls feststellen. Sie untersuchten jedoch auch langlebige Plasmazellen im Knochenmark und B-Gedächtniszellen. Diese zwei Zellpopulationen sind sehr wichtig für eine langfristige Immunität und besonders um einen schweren Verlauf abzuwehren. Auch elf Monate nach der milden Erkrankung waren noch hohe Mengen solcher Zellen vorhanden (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03647-4, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124174). Die gleiche Gruppe untersuchte bis zu 15 Wochen nach der Impfung mit Comirnaty Lymphknoten der Achsel, auf der Seite, in die geimpft wurde. Dabei fanden sie auch nach vielen Wochen noch Zellen, die für ein langfristiges Immungedächtnis sprechen (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03738-2, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125173).

Wie testet man auf Infektion mit SARS-CoV-2?

Kurzantwort: Um eine akute Infektion nachzuweisen, wird ein Rachenabstrich im Labor mittels PCR analysiert und so das Virenerbgut nachgewiesen. Antigentests (Schnelltests) eignen sich ebenfalls zum Nachweis akuter Infektionen, sind aber weniger empfindlich. Um eine vergangene Infektion nachzuweisen, untersucht man das Vorliegen von spezifischen Antikörpern, die das Immunsystem gegen SARS-CoV-2 gebildet hat.

Für eine aktuelle Infektion ist es notwendig, das Virus selbst, meist im Rachen, nachzuweisen. Man kann jedoch auch in die Vergangenheit schauen und die Reaktion des Immunsystems auf eine Infektion teilweise über Monate nachweisen. Hierbei weist man spezifische Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut nach.

Der sogenannte Goldstandard für den Virusnachweis ist der Abstrich im Nasen- und/oder Mundrachen mit anschließender Polymerasekettenreaktion (PCR) im Labor. Dabei wird das Genom, meist an mehreren Stellen vermehrt (amplifiziert). Ab einem bestimmten Grenzwert wird das Signal positiv. Die Menge des Virus kann sogar beziffert werden (quantitativer Test). Je weniger Vermehrungszyklen gebraucht werden, um ein positives Signal zu erhalten, desto niedriger ist der cycle threshold (Ct)-Wert. Dieser Test ist der empfindlichste (sensitiv) und genaueste (spezifisch). Es kommt also selten zu falsch negativen (hohe Sensitivität) oder falsch positiven (hohe Spezifität) Ergebnissen. Dieser Test ist jedoch teuer, ressourcenintensiv und durch Laborkapazitäten limitiert.

Seit einiger Zeit gibt es hoch qualitative Antigen-Schnelltests. Auch dabei wird meist ein Abstrich durchgeführt, die Probe wird in einen Puffer überführt und auf ein Testsystem aufgetragen. Ein Labor wird nicht benötigt. Auf einer Membran ist ein spezifischer Antikörper gegen SARS-CoV-2 aufgetragen. Es entsteht eine Linie, wenn man das Virus (Antigen) im Rachen hatte. Der Test ist weniger sensitiv (wird positiv, wenn man Virus hat), sehr hochwertige Tests sind aber hochspezifisch (bleibt negativ, wenn man keine Viren hat) und eignet sich in bestimmten Szenarios, wenn man beispielsweise flächendeckend das Infektionsgeschehen kontrollieren will. Oder auch, um Besuche bei Angehörigen von Risikogruppen zu ermöglichen. Für beide Tests, PCR-Analyse und noch mehr bei Antigen-Schnelltests, gilt, dass negative Ergebnisse nur Momentaufnahmen sind – grob gesagt bedeutet es nur etwas für den Tag des Abstrichs selbst (und auch manche infektiösen Personen sind negativ). Positive Antigen-Schnelltests sollten außerdem durch einen PCR-Test gesichert werden.

Erregernachweis

Bei beiden Methoden (Abstrich-PCR und Abstrich-Antigenschnelltest) werden Teile des Virus nachgewiesen. Während PCR-Analysen nur in akkreditierten Laboren durchgeführt werden können, eignen sich Schnelltests auch für den Einsatz vor Ort (Point of Care Testsysteme, POCT). Der Goldstandard ist der Nachweis des Virusgenoms per Reverser Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR). Dabei wird mit molekulargenetischen Methoden die virale RNA in DNA umgewandelt (reverse Transkription) und vermehrt (amplifiziert über Polymerasekettenreaktion, blaue Pfeile). Daher kann dieser Test die Virusmenge auch quantifizieren. Ab einem bestimmten Zyklus (Cycle threshold, Ct-Wert), wird der Test positiv, wenn RNA im Abstrich vorhanden war. Meist werden mehrere virale Genomabschnitte gleichzeitig getestet. Der Ct-Wert korreliert entgegengesetzt mit der Virusmenge, ergo Infektiosität. Unter 30 besteht bei den meisten Testsystemen hoher Verdacht auf Infektiosität. Beim Antigenschnelltest kann keine Aussage über die Virusmenge getroffen werden (qualitativer Test). Es wird nicht das virale Genom, aber spezifische Abschnitte der Außenhülle des Virus (in diesem Fall Nukleokapsid beim Test von Roche Rapid Sensitive Ag). Dabei ist ein Antikörper gegen das virale Eiweiß auf einer Membran gebunden. Bei

ausreichender Menge (meist bei Mengen, die bereits Infektiosität anzeigen), entsteht eine Farbreaktion als Linie (hier im Beispiel bei T). Schnelltests gelten als weniger empfindlich (sensitiv) und genau (spezifisch) als die PCR.

Eine generelle Regel ist außerdem, dass Schnelltests weniger sensitiv (mehr falsch negative Ergebnisse) und weniger spezifisch (mehr falsch positive Ergebnisse) sind. Die Aussagekraft aller Tests ist höher, wenn die Vortestwahrscheinlichkeit höher ist, also symptomatische oder Kontaktpersonen getestet werden und die Häufigkeit von Infektionen in der getesteten Gruppe hoch ist. Drosten schlägt vor zu prüfen, ob man nicht Schnelltests auch durch die geringere Sensitivität verwenden könnte, um am Ende der Infektion durch einen negativen Test das Ende der infektiösen Dauer bestimmen zu können (siehe Grafik unten). Untersuchungen zeigten aber auch, dass Schnelltests nur circa fünf von acht infektiösen Tagen einer Person durch ein positives Ergebnis erkennen.

Quelle: Denkinger

Vergleich der Sensitivität von Antigen- und PCR-Tests nach Viruslast

PCR-Tests sind so genau, dass sogar nicht mehr infektiöse Virenpartikel nachgewiesen werden können (unterhalb der blauen, gepunkteten Linie: kein Nachweis in Viruskultur).

Die Qualität von Schnelltests ist sehr unterschiedlich. In einer Meta-Analyse wurden viele Studienergebnisse zu deren Qualität untersucht. Dabei hing die Empfindlichkeit (wie viele Virusträger/innen wurden auch als solche positiv identifiziert) stark von der Virusmenge im Rachen ab. Bei einem Ct-Wert über 25 war die Sensitivität bei über 90 %. Ab diesem Wert wird von Infektiosität ausgegangen. Unter 25 lag sie bei 41 %. Das kann auch als Stärke betrachtet werden, weil besonders die infektiösen Personen identifiziert werden. Zwar ist die PCR viel empfindlicher, aber auch unschädliche Virenfragmente, die nach Ausheilung einige Wochen im Rachen nachweisbar sein können, führen dann zu einem positiven Ergebnis. Daher wird nun häufig ab einem hohen Ct-Wert nicht mehr isoliert. Ein Mangel bei allen Qualitätstests zu

Schnelltests sind die fehlenden Studien, die mehrere Produkte mit gleichem Patientenmaterial vergleichen (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013705.pub2/full?cookiesEnabled, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122417).

Augsburger Forscher/innen wollen akut Infizierte an der Stimme erkennen. Eine Handy-App liegt bei derzeit mehr als 80 % Trefferquote (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118103). Forscher/innen aus Dortmund und Schottland entwickelten einen Atemtest. Dabei wird die Ausatemluft auf flüchtige organische Verbindungen untersucht, die speziell bei COVID-19 vorkommen. Diese Methode ist angelehnt an die Fähigkeit von Hunden, anhand von Gerüchen Diabetiker/innen oder Lungenkrebs zu erkennen. Die Methode muss jedoch weiter untersucht und verbessert werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117717). Interessant ist eine französische Studie mit Spürhunden. Anhand von Schweißproben konnten die Tiere bei 97 % der Infizierten (Sensitivität) eine solche richtig erkennen, bei den negativen lagen sie zu 91 % richtig.

Auch der Nachweis von Antikörpern im Blut kann unter bestimmten Umständen auf eine akute Infektion hinweisen. Die Interpretation ist jedoch schwieriger und beruht meist auf zwei Tests in kurzem Abstand. Ein wichtiger Hinweis wäre eine Serokonversion, also ein negativer Test, dem ein zweiter positiver Test in kurzem Abstand folgt (besonders wenn auch Krankheitszeichen vorlagen). Auch die Kombination von IgM-Antikörpern in einem Test, dem IgG-Antikörpernachweise in einem zweiten Test folgen. IgM-Antikörper werden zuerst vom Immunsystem gebildet und mehr und mehr durch IgG abgelöst.

Wie gut sind Antigen-Schnelltests?

PCR-Tests nach Rachenabstrich gelten als Goldstandard für den Virusnachweis. Bereits wenige Partikel reichen aus, dass der Test positiv ist. Selbst nicht infektiöse Personen vor oder nach der infektiösen Periode werden zuverlässig positiv getestet, da auch Virusbruchstücke nachweisbar sind.

In einer Studie in einem Stuttgarter Testzentrum wurde das genauer untersucht, in dem neben einem PCR-Test auch zwei verschiedene häufig verwendete und als zuverlässig geltende Antigen-Schnelltests verwendet wurden. Nur bei einer sehr hohen Viruslast waren die Tests zu 100 % übereinstimmend mit dem positiven PCR-Testergebnis. Symptomatische Infizierte erkannten die Schnelltests deutlich präziser. Der Nachweis der damals vorherrschenden Alpha-Variante war um circa ein Sechstel bis ein Viertel geringer als beim Wildtyp. Das seit Sommer 21 vorherrschende Delta-Virus wurde nicht untersucht (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.04.21261609v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126252).

Wie ist die aktuelle Teststrategie?

Letzten Herbst wurde die Teststrategie angepasst, da die Testkapazitäten aufgrund häufiger Atemwegserkrankungen nicht ausreichten. Basierend auf der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe, den Krankheitszeichen und der Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung wird nicht mehr jede Person mit einem Atemwegsinfekt getestet.

Testkriterien

Schwere Symptome (rot, orange), das COVID-19-spezifischere Symptom einer Geruchs- und Geschmacksstörung (grün) oder Kontakt mit einem COVID-19-Fall (blau; hier besteht schon beim Verdacht Meldepflicht) rechtfertigen Test. Auch milde Erkältungsfälle sollen einem Test zugeführt werden, wenn bestimmte zusätzliche Kriterien erfüllt werden (schwarz, +). Hierbei geht es darum, schwere Verläufe zu verhindern (obere beide und unterstes Kriterium) oder größere Infektionsgeschehen zu verhindern (untere Punkte).

Was ist der Unterschied zwischen Isolierung und Quarantäne?

Die Isolierung ist eine behördlich angeordnete Maßnahme bei Personen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion. Sie dauert mindestens 14 Tage (seit Test bei Asymptomatischen oder Symptombeginn). Entlassung ist nur bei Symptomfreiheit über 48 möglich. Bei asymptomatischen milden Verläufen muss ein Antigentest am Ende der 14 Tage negativ sein, bei schwerem Verlauf ein PCR-Test. Hier ein Flyer des RKI: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement-Infografik.pdf?__blob=publicationFile. Hier finden sich auch mehr Informationen zu Sonderfalle: medizinisches Personal, Alten-/Pflegeheimbewohner/innen, Geimpfte und Immungeschwächte.

Die Quarantäne kann amtlich angeordnet sein oder freiwillig erfolgen, wenn ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (Rückkehr aus dem Ausland, Kontakt zu einem Infizierten). Sie dauet aktuell zehn Tage für Ungeimpfte (fünf bis sieben Tage bei Vorlage eines Tests). Geimpfte und Genesene müssen nicht in Quarantäne. Hier ein Flyer des RKI: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Grafik_Kontakt_allg.pdf?__blob=publicationFile

Isolierung und Quarantäne

Zentraler Ausgangspunkt der Beobachtungen ist der Symptombeginn oder das Datum des Nachweises einer Infektion. Infizierte werden grundsätzlich, unabhängig vom Auftreten von Symptomen mindestens 14 Tage isoliert. Wenn Symptome auftreten, müssen mindestens 48 h keine akuten Symptome mehr vorhanden sein. Am Ende der Isolierung muss ein negatives Testergebnis vorliegen. Enge Kontaktpersonen werden quarantänisiert. Die Kontaktphase beginnt zwei Tage vor Symptombeginn oder Nachweis einer Infektion.

Wie sind „Kontakte“ definiert?

Das Gesundheitsamt übernimmt im Fall eines Kontaktes die Nachverfolgung. Detaillierte Informationen unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html, hier eine Infografik: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Grafik_Kontakt_allg.pdf;jsessionid=F58CAFA34053DF4D99F890B2BA01DFA9.internet081?__blob=publicationFile.

Bis zu 14 Tage nach Kontakt mit einem Infizierten, kann man erkranken (Inkubationszeit), daher die Dauer der Quarantäne. Im Schnitt jedoch manifestiert sich die Krankheit fünf bis sechs Tage nach Kontakt. Die infektiöse Periode beträgt im Durchschnitt circa zwölf Tage. Es ist zu bedenken, dass man zwei oder sogar mehr Tage vor Symptombeginn infektiös ist, danach weitere zehn bis 14 Tage, bei stärkeren Symptomen auch länger. Bei asymptomatischen positiv Getesteten geht man davon aus, dass sie schon zwei Tage vor der Testung infektiös gewesen sein könnten. Auch asymptomatisch Infizierte gelten zwei Tage vor dem Test und weitere 14 Tage danach als infektiös und dahingehend werden Kontakte nachverfolgt.

Es gab zuvor früher drei Kategorien des Kontakts von I – IIII. Mittlerweile wurde die Definition vereinfacht und auch im Zusammenhang mit den infektiöseren Virusvarianten angepasst (z. B. wird ein enger Kontakt nun schon mit kurzen Kontaktzeiten definiert). Es werden nun „enge Kontakte“ definiert. Dazu gehören Kontakte im Nahfeld (<1,5 m). Hier gibt es verschiedene Konstellationen, wie ein mindestens 10 min enger Kontakt ohne Maske oder ein Gespräch

jeder Dauer ohne Maske. Als adäquate Masken gelten chirurgische und FFP2-Masken. Aber über Aerosole können auch Übertragungen über größere Distanzen möglich sein (hier gelten mind. 10 min in einer Situation, die mit Aerosolanhäufung einhergehen konnte – selbst das Tragen einer FFP2-Maske gilt dann nicht als adäquater Schutz), besonders in schlecht belüfteten Räumen oder bei Tätigkeiten mit mehr Aerosolproduktion, wie Singen oder Sport treiben. Grundsätzlich wird bei engem Kontakt eine 14-tägige Quarantäne vom Gesundheitsamt verhängt. Auch ein Gesundheitsmonitoring sollte von der Person selbst erfolgen: täglich Temperaturmessung und Führen eines Symptomtagebuchs bis 14 Tage nach letzter Exposition. Keine Quarantäne für vollständig Geimpfte und Genese. Tests sollten möglichst zu Beginn der Quarantäne erfolgen, idealerweise mit PCR-Nachweis. Bei Auftreten von Symptomen sofortige Meldung ans Gesundheitsamt, PCR-Test, Isolation und Notieren aller Kontakte bis zwei Tage vor Beginn der Symptome.

Wie geht das Gesundheitsamt bei der Kontaktnachverfolgung vor?

Es wird sowohl eine Rückwärts- als auch Vorwärtsermittlung vorgenommen.

Quelle: RKI

Vorgehen bei der Kontaktnachverfolgung

Die Rückwärtsermittlung dient zur Identifikation der wahrscheinlichen Infektionsquelle. Das ist auch wichtig, um bevölkerungsbezogen herauszufinden, wo Infektionen stattfinden und um Ausbrüche einzudämmen. Die Vorwärtsermittlung beginnt zwei Tage vor Symptombeginn und sollte eigentlich mit der Isolierung keine weiteren Kontakte erzeugen. Weiterhin wird das Übertragungsrisiko bestimmt: wo fand er Kontakt statt? Wie lange? Wie groß waren die Abstände, Lüftungsverhältnisse etc.?

Halfen die Lockdowns bei der Begrenzung der Infektionszahlen?

Diese Frage wurde von den meisten Expert/innen früh bejaht, allerdings gab es auch Kontroversen, ob nicht auch die automatisch eingetretenen Verhaltensänderungen auch einen ähnlichen Effekt gehabt hätten. Forscher/innen aus Deutschland und Österreich nutzten für die Analyse, welche Effekte der erste Lockdown hatte, da manche Gemeinden zu Beginn der Pandemie stärker als andere betroffen waren. So herrschte in manchen Gemeinden bereits ein Lockdown; die Gefahr und damit einhergehende Verhaltensänderungen dürften aber überall gleich gewesen sein. So konnten sie errechnen, dass alleine durch den Lockdown 80 % der Infektionen und 60 % Todesfälle verhindert wurden (https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257363, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127709).

Welche Maskentypen gibt es?

Eigenschaften und Empfehlungen zu Masken

Lange Zeit wurde der Allgemeinbevölkerung die Nutzung einer Mund-Nasen-Bedeckung (Stoffmaske, Community Mask) aufgrund der Knappheit von Masken medizinischen Standards empfohlen. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Materialien (einlagig, zweilagig, Materialdichte) kann die Schutzwirkung extrem unterschiedlich sein. Medizinische Masken sind Mund-Nasen-Schutz (chirurgische Masken, OP-Masken) oder FFP2 oder 3-Masken. Wichtig ist bei diesen eine Zertifizierung (CE oder äquivalente Normen). Wenn verfügbar, sind FFP2-Masken (oder KN95) empfehlenswert, gerade in geschlossenen Räumen mit vielen Menschen (z. B. öffentliche Verkehrsmittel). Manche Bundesländer verpflichten Bürger/innen das Tragen dieser Masken in solchen Situationen. FFP2-Masken erreichen Fremd- und Eigenschutz. FFP3-Masken sind wirksamer gegen Aerosole.

Maskentyp Hinweise	**Gesichtsvisier**	**Stoffmaske**	**Chirurgische Maske**	**FFP2**	**FFP3**
Selbstschutz	gering (nur große Tröpfchen)	Gering (je nach Material)	gering	ja	ja (mehr als FFP2)
Fremdschutz	gering (nur große Tröpfchen)	gering (je nach Material)	teilweise	ja	ja (mehr als FFP2)
Hinweise zur Benutzung	Gesichtsvisiere dienen im medizinischen Bereich dem zusätzlichen Schutz bei tröpfchen- oder aerosolbildenden Untersuchungen oder Eigriffen ohne Maske nur geringe Wirkung	wichtig ist dichtes Material, ideal mehrlagig gründliches Waschen bei mind. 60 °C	Schutz vor Tröpfchen ist relativ groß, allerdings entweichen Aerosole durch die offenen Ränder. Hustenstöße und Niesen können den Filter ebenfalls durchdringen	wichtig ist der korrekte Sitz, daher sollte die Maskengröße zum Gesicht passen Der Sitz wird durch kräftiges Ein- und Ausatmen getestet: die Atemluft sollte nur den Filter passieren Ventile reduzieren deutlich den Fremdschutz bzw. können sogar gefährliche Ansammlungen von Tröpfchen erzeugen, wenn der/die Träger/in positiv ist	

Mund-Nasen-Bedeckungen (Stoffmasken) sind sehr unterschiedlich wirksam, je nach Material, und haben eine gewisse bis keine Schutzwirkung. Medizinische Masken sind Mund-Nasen-Schutz (OP-Maske, chirurgische Maske) und FFP2- oder 3-Masken. Chirurgische Masken schützen insbesondere andere vor Tröpfchen des/der Trägers/in. FFP2-Masken schützen vermehrt auch den/die Träger/in. FFP3-Masken schützen besonders vor Aerosolen. Der

richtige Sitz der Maske und die individuell passende Maske sind essentiell. Das betonte auch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie in einer lesenswerten Stellungnahme. Bartträger können wesentlich geringer geschützt sein. Gerade bei FFP2-Masken weist die etwas erschwerte Atmung darauf hin, dass sie wirksam ist und richtig angewendet wird (https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/COVID-19/2021-01-26_DGP_FFP2-Masken.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120582). Diese erhöhte Atemarbeit kann dazu verleiten, dass man über eine Leckage atmet (z. B. indem man über den Nasenbügel atmet. Das Problem ist dann, dass man fast ausschließlich über diese atmet. So kann die Schutzwirkung für den/die Träger/in deutlich unter die anderen Maskentypen fallen oder sogar komplett entfallen. Hygieneexpert/innen raten daher mehr Übungsangebote für das richtige Anliegen bei Laien und Studien (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=217528).

Was sollte man bei den Masken beachten und wie lüftet man richtig?

Der vom baden-württembergischen Wissenschaftsministerium Anfang Oktober ins Leben gerufene „Expertenkreis Aerosole" betont, dass Masken richtig sitzen müssen. Es werden Mund-Nasen-Bedeckungen (Stoffmasken) von medizinische Masken (Mund-Nasen-Schutz, FFP2- oder 3-Masken) unterschieden. Mund-Nasen-Schutz (Synonyme: OP-Masken, chirurgische Masken) nach DIN14683 bieten hohen Schutz, während FFP2 (oder KN95, N95)-Masken bestmöglichen Schutz bieten. Einlagige Stoffmasken böten keinerlei Schutz, dichtere Stoffmasken haben vermutlich zumindest einen Fremdschutz. Stoß- und Querlüften seien die effizientesten Lüftungsformen, Kippen sei kein Lüften. Bei einer Schulstudie wurde die Wirksamkeit von Luftreinigern im Vergleich mit regelmäßigem Stoßlüften über 3 min getestet. Stoßlüften senkte die Aerosolkonzentration um beachtliche 99,8 %. Im Vergleich dazu schaffte ein teurer Luftreiniger in 30 min nur 90 % (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118659). Hier eine Empfehlung des Umweltbundesamt zum sinnvollen Lüften in verschiedenen Situationen: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/2546/dokumente/irk_stellungnahme_lueften_sars-cov-2_0.pdf.

Das Bundesamt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) gibt Hinweise, wie man zertifizierte Masken erkennen kann: https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Fokus/Atemschutzmasken.pdf?__blob=publicationFile&v=7.

Bei Einsatz von FFP2-Masken durch Laien empfehlen Expert/innen, dass die Maske unbedingt gut sitzen sollte. Geschultes Personal wie Ärzte/Ärztinnen oder Apotheker/innen können hier helfen. Menschen mit bestimmten Vorerkrankungen, bei denen das Tragen einer FFP2-Maske durch den erhöhten Atemwiderstand belastend ist, sollten sich bei der Anwendung von Fachpersonal (z. B. ärztlich) beraten lassen. Weitere Informationen zum Tragen der Maske findet man hier: https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/alltag-in-zeiten-von-corona/alltagsmaske-tragen.html. In einem Ärzteblattartikel wird beschrieben, wie nach Arbeitsschutz idealerweise der Dichtsitz der Maske geprüft wird. Die Maske wird unter einer

Haube getestet und die Person wird einer bitter riechenden Substanz ausgesetzt. Die Partikelfiltermaske sollte bei dichtem Sitz den Geruchsstoff komplett filtern. In einer Versuchsreihe an Kliniken fanden sie heraus, dass ein Drittel der Masken nicht dicht saß. Nach dem Testen verschiedener Maskentypen waren mehr als 95 % geschützt. Sie empfehlen, dass eine solche Prüfung notwendig wäre (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218410). Die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene mahnte im Sommer 21 an, dass es keine FFP2-Maskennempfehlung geben sollte, wenn nicht sichergestellt sei, dass Menschen sie auch richtig nutzen. Es sollte mehr Modelle geben, die für die individuelle Gesichtsform passen. Der Dichtsitz sollte mit Fachpersonal geübt werden.

Studien konnten auch zeigen, dass Kontaktnachverfolgung, häufiges Testen und Quarantänemaßnahmen deutlich schützend wirken. Eine Studie verdeutlichte, dass das Tragen von FFP2-Masken bei körperlicher Belastung nicht gesundheitsschädlich ist. Die Autor/innen empfehlen letztlich, dass in Alltagssituationen mindestens 3-lagige Stoffmasken reichen, chirurgische Masken im medizinischen Kontext verwendet werden sollten, und FFP2, wenn Infizierte involviert sind oder es zu einer starken Produktion von Aerosolen kommt. Masken mit Ventil sollten verboten werden, da das Gegenüber nicht geschützt ist. Sie schränken zwar ein, dass Studien mit höchster Evidenz (Aussagekraft) fehlen, jedoch zeigt die Vielzahl an experimentellen Studien, statistischen Assoziationen und auch Plausibilitätsannahmen („es macht Sinn"), dass Masken sehr wirksam sind (https://www.aerzteblatt.de/archiv/217465). **Persönliche Anmerkung:** Die folgende Frage beschreibt eine Studie mit hoher Aussagekraft.

Forscher/innen des Max-Planck-Instituts für Chemie haben herausgefunden, dass neben Luftreinigern auch einfach raumlufttechnische Anlagen erhebliche positive Wirkungen zeigen. Luftreiniger sind teuer, während Lüften (mit technischer Unterstützung) auch die Luftqualität erheblich verbessert. Ideal sind Konzepte bei denen durch bodennahe Öffnungen Frischluft in den Raum dringt und, durch Ventilatoren unterstützt, über den Köpfen abgesaugt wird (Quelllüftung) (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125391).

In einer Übersichtsarbeit, die im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurde, untersuchten Forscher/innen durch den Vergleich einer Vielzahl von Studien die Wirksamkeit verschiedener Maskentypen. Folgende Absätze beziehen sich auf diesen Artikel (https://www.aerzteblatt.de/archiv/217465). Baumwollmasken reduzieren die Tröpfchenmenge zwischen 50-95 %. Weit höher und vergleichbarer ist die Wirkung von chirurgischen, N95- und FFP2-Masken (99 %). Diese Untersuchungen beruhen unter anderem auf Versuchen mit Modellköpfen, Tierversuchen und Studien am Menschen mit harmlosen Coronaviren. Es wird vermutet, dass die Schwere des Verlaufs von COVID-19 von der aufgenommenen Virusmenge abhängt. Dieser Zusammenhang wurde bei Versuchen an Affen bestätigt. Die amerikanische Seuchenbehörde CDC empfiehlt einen Mindestabstand von 1,8 m, da in einer Studie besonders unterhalb dieses Abstands Übertragung von Grippeviren stattfinden. Modellrechnungen und Beobachtungen in großen Bevölkerungsgruppen zeigen, dass das Verwenden einer Maske, z. B. nach Einführung einer Maskenpflicht, zu einer deutlichen Reduktion der Infektionen und sogar Todeszahlen führt. In Jena sanken nach Einführung der Pflicht im Frühjahr 2020 die Infektionszahlen auf nahezu null. Weitere deutliche Hinweise für eine Schutzwirkung zeigen die niedrigen Infizierten- und Todeszahlen in

asiatischen Ländern, in denen Masken schon vor der Pandemie weit verbreitet verwendet wurden.

Masken helfen insbesondere gegen den Perkolationseffekt. Dieses Modell geht davon aus, dass bei einer Infektionskrankheit wie COVID-19 die Übertragungen zwischen Menschen nicht gleichmäßig von Mensch zu Mensch stattfinden, sondern die Infektionen zunächst in getrennten Untergruppen stattfinden. Personen, die mit mehreren Untergruppen Kontakt haben, können zu einem „Durchsickern" in eine noch nicht infizierte Untergruppe (= Perkolation) führen.

Zwar führen die Autor/innen auf, dass bis heute randomisierte Studien fehlen (hier würde man einer Gruppe von Menschen keine Masken tragen lassen, einer anderen schon, die Zuteilung wäre zufällig). Aus ethischen Gründen ist das kaum möglich. Sogenannte statistische Assoziationen lassen jedoch, besonders wenn eine Vielzahl solcher Berechnungen ähnliche Ergebnisse liefern, robuste Aussagen zu. So wurde in einer Vielzahl von Untersuchungen gezeigt, dass Masken (FFP2 / N95 > chirurgische Masken > einlagige Stoffmasken) das Risiko einer Infektion deutlich verringern. Besonders Masken nach medizinischen Standard verringern Übertragungen durch Aerosole. Geschützt sind Träger/in und das Gegenüber.

Es gibt Beispiele in der Schweizer Armee oder in Betrieben, dass das Einführen von Masken die Infektionshäufigkeit verringerte, jedoch auch die Anzahl milder oder asymptomatischer Verläufe erhöht hat. Daran erkennt man, dass auch die Menge an übertragenem Virus entscheidend ist. In der Arbeit werden auch zwei beeindruckende Fallbeispiele aufgeführt: Im März 2020 infizierte ein Mann im China in einer Busreise, bei der er keine Maske trug, fünf von 39 Mitreisenden. Im zweiten Teil der Reise trug er eine Maske und steckte keinen weiteren Menschen an. Eine Hebamme an der Uniklinik Regensburg, die im Februar 2020 zum Skiurlaub in Ischgl war, entwickelte nach einer Dienstbesprechung Symptome. Nachdem bei ihr SARS-CoV-2 nachgewiesen war, wurde eine Maskenpflicht, Abstandsregeln eingeführt und alle Kontaktpersonen von SARS-CoV-2-Infizierten getestet. Die Fallzahlen an der Klinik unter Mitarbeiter/innen nahmen massiv ab.

Gibt es sehr verlässliche Studien, dass Masken den/die Träger/in vor einer Infektion schützen?

Viele Studien wiesen darauf hin und Plausibilitätsannahmen machten es hoch wahrscheinlich. Aber meist handelte es sich um rückblickende (Studien), die verzerrt sein können, oder laborexperimentelle Studien, die mit der Wirklichkeit nicht unbedingt etwas zu tun haben. In Bangladesch war es möglich, auch unter ethisch vertretbaren Umständen eine randomisierte Cluster-Studie durchzuführen. Dabei wurden in einer Hälfte von armen Dörfer Masken verteilt und eine Informationskampagne durchgeführt. In der anderen Hälfte wurde nichts gemacht, was aber ohne die Studie ebenfalls der Fall gewesen wäre. Es konnte eine signifikante Schutzwirkung in den Dörfern mit Kampagne gezeigt werden, jedoch nur bei chirurgischen, nicht bei Stoffmasken. Die Schutzwirkung war bei älteren Menschen besonders hoch. Die Wirkung ist vermutlich sogar unterschätzt, da trotz der Kampagne weniger als die Hälfte konsequent Masken trugen, aber auch in den anderen Dörfern trug ein geringer Prozentsatz

von sich aus Masken (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127200, https://www.poverty-action.org/publication/impact-community-masking-covid-19-cluster-randomized-trial-bangladesh).

Führt das Tragen einer Maske zu einer impfähnlichen Wirkung?

Die Pockenimpfung war die erste Impfung der Menschheit. Jedoch wandten Medizinkundige schon zuvor ein, wenngleich gefährliches Verfahren an: die Variolation. Dabei wurden die Personen mit einer nur geringen Menge des aktiven Erregers infiziert. Dies führte häufig zu einer Immunität, es bestand aber auch die Gefahr, dass die Erkrankung sich doch voll ausprägte. Es gibt Hinweise, dass es durch das Tragen von Masken zu genau einer solchen Variolation kommt. Zwar ist das Primärziel eines Maskeneinsatzes der Schutz anderer vor asymptomatisch Infizierten, aber womöglich könnte die dadurch verringerte Übertragung von Viren zu einer solchen Variolation führen. Dafür sprechen mehrere experimentelle und auch Beobachtungsdaten: Es ist von vielen anderen Viruserkrankungen bekannt, dass die Menge der aufgenommenen Erreger mit der Krankheitsschwere korreliert. Eine solche Studie wurde sogar am Menschen mit der eher harmlosen Schweinegrippe gemacht. Bei SARS-CoV-2 wurde ein Experiment, das auf eine Impf-ähnliche Wirkung von Masken hinweist, an Hamstern durchgeführt. Wurde den Hamstern über eine Lüftungsanlage SARS-CoV-2 durch einen chirurgischen Maskenfilter geschickt, sank die Infektionsrate. Die infizierten Tiere zeigten jedoch auch geringere Symptome. Auch aktuelle Beobachtungen vor und nach Einführung der Maskenpflicht in vielen Ländern unterstützen diese Hypothese. Vor der Maskenpflicht waren nur 15 % aller Infizierten asymptomatisch, zu Beginn des Herbstes waren es bis zu 45 %. Es könnten jedoch auch andere Gründe eine Rolle spielen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116384).

Was sollte man bei häufigerer Handhygiene beachten?

Die Deutsche Gesellschaft für Dermatologie beobachtet bei Klinikpersonal rapide zunehmend Zeichen von Hautschädigungen der Hände durch das häufigere Händewaschen in der Pandemie. Sie raten dazu, dass bei fehlender Verschmutzung nur desinfiziert wird (mit einem barrieresichernden Zusatz wie Glycerol). Hände sollten nach jeder Waschung oder Desinfektion eingecremt werden.

Was bringt die Corona-Warn-App?

Das RKI hat zusammen mit zwei deutschen Technologieunternehmen eine Warn-App entwickelt. Diese App wurde bereits rund 28 Millionen Mal heruntergeladen, ein herausragender Wert im Vergleich zu anderen Ländern. Das Programm wird mittlerweile als Referenzanwendung gesehen. Die Technologie basiert auf einer Abstandsmessung zwischen zwei Handys, die diese App aktiv haben. Wird dadurch ein Kontakt mit einer infizierten Person festgestellt, wird eine Warnung an die andere Person geschickt. Diese Daten werden nur zwischen den Handys ausgetauscht. Es werden keine personenbezogenen Daten zentral

gespeichert. Auch ist es freiwillig, ob man eine Infektion in der App einträgt und auch den Kontakt meldet man nur freiwillig beim Gesundheitsamt. Die App ist insbesondere wichtig, da manche Menschen unwissentlich infiziert sind und nach Kontakt mit anderen Menschen positiv getestet werden. Diese Kontakte können dann gewarnt werden. Das unterstützt die Gesundheitsämter, die aktuell am Limit ihrer Bearbeitungskapazität sind. Und viele Kontakte, wie in öffentlichen Verkehrsmitteln können klassisch gar nicht erfasst werden. Seit Kurzem ist die App auch in anderen Ländern nutzbar und es kann auch ein Symptomtagebuch bei Virusnachweis geführt werden. Somit kann man noch genauer bestimmen, wann eine infizierte Person infektiös war. Ein großes Problem ist jedoch, dass viele Testergebnisse nicht über den Corona-Warn-App-Server an die Nutzer/in geschickt werden dürfen. Dazu muss auf dem Anforderungsschein beim Abstrich ein Häkchen bei der Zustimmungserklärung zur anonymisierten Übermittelung des Testergebnisses setzen. Viele würden ihre Zustimmung geben, wenn sie beim Abstrich darüber aufgeklärt würden. Bis Anfang September wurden 750.000 Ergebnisse, wovon 2.100 positiv waren, an die Nutzer/innen weitergeleitet, jedoch wurden jedoch mehr als 7 Millionen Tests seit Einführung der App durchgeführt, über 60.000 waren positiv. Eine Information zur Eingabe eines Testergebnisses (primär für Hausarztpraxen geschrieben) findet sich hier: https://www.kbv.de/media/sp/BMG_Informationen_Corona-Warn-App.pdf.

Seit einigen Wochen wird in vielen Bundesländern die Luca-App verwendet. Laut Hersteller sind die Nutzerdaten sicher, jedoch gab es immer wieder Hinweise, dass ein zentrales Datenspeichersystem mit Kontaktdaten unsicher sei. Umgekehrt wird bei der Corona-Warn-App kritisiert, dass sie viel wirksamer sein könnte, wenn der Datenschutz nicht die Weitergabe vieler nützlicher Informationen einschränken würde.

Im Sommer 21 zog das RKI aufgrund freiwilliger Datenspenden mehrerer Tausend Nutzer/innen eine sehr positive Bilanz. So konnten mehr als 15 Millionen Testergebnisse übermittelt werden. Mittlerweile kann man auch ein Kontakttagebuch führen, einen Check-In in Restaurants oder z. B. Einzelhandel durchführen, es gibt eine Eventfunktion, bei der alle Teilnehmer/innen einer Veranstaltung gewarnt werden können oder man kann sein Impfzertifikat bzw. Genesenen-Status einspeichern. Besonders hervorzuheben ist, dass durch die Warnung bei einem positiven Kontakt in der Folge mehr als 100.000 infizierte Menschen gefunden wurden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=219840).

Sind Fans in Stadien Treiber der Pandemie?

Das wurde in zwei amerikanischen Studien untersucht. Dabei wurden Bezirke auf Fallzahlen nach einem Football-Spiel mit oder ohne Fans untersucht. Waren weniger als 5.000 Fans im Stadion, war kein Unterschied zu Bezirken ohne Fans im Stadion zu bemerken. Jenseits dessen gab es einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Fallzahlen und der Menge der Zuschauer (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126478).

Wie unterscheidet sich die COVID-19-Pandemie von einer schweren Grippewelle?

Kurzantwort: Dieser Vergleich ist nur angemessen, wenn wir mit den gleichen Infektionsschutzmaßnahmen (oder ohne diese, wie zuvor bei Grippewellen) vorgehen würden. Hätten wir bei COVID-19 keine Infektionsschutzmaßnahmen eingeleitet, wären in Deutschland mehr als eine Million innerhalb weniger Monate gestorben (siehe Frage „Was wäre im letzten Winter passiert, wenn der R-Wert für zwei Monate auf 2 gestiegen wäre?"). Mit der Delta-Variante wäre diese Zahl vermutlich noch viel höher. SARS-CoV-2 ist deutlich infektiöser (ein Mensch steckt im Schnitt sechs andere an, bei der Grippe nur 1,3) und tödlicher (circa Faktor zehn bis 20 mehr). Vor der Impfung bestand keine Immunität, bei der Grippe bestand bei vielen eine Teilimmunität.

COVID-19 und Grippe (sog. Influenza) verursachen beide virale Atemwegserkrankungen. Jedoch gibt es erhebliche Unterschiede. Es gibt bei der Grippe bereits eine Teilimmunität der Bevölkerung und es existiert eine Impfung. Außerdem ist die Grippe weniger infektiös (niedrigere R_0-Zahl) und weniger tödlich als COVID-19. Eindrücklich sind auch die Verhältnisse der Infektionslage im vergangenen Winter und aktuellen Frühjahr: während Influenzafälle kaum registriert werden, infizieren sich immer noch Tausende (Stand Mitte Mai) mit SARS-CoV-2. Da die Übertragung in beiden Fällen über die Atemwege erfolgt, erkennt man deutlich die höhere Infektiosität (höhere R-Zahl, zusätzlich häufigere Übertragung durch Aerosole, also lange in der Luft schwebende Virenpartikel) von SARS-CoV-2. Das RKI meldete im Februar einen massiven Rückgang bei sehr vielen meldepflichtigen Infektionskrankheiten, inkl. Atemwegserreger, Durchfallerreger und sogar HIV. Die Ursachen dürften komplex sein, häufig durch die Kontakt- und Hygienemaßnahmen. Auch könnten weniger Arztbesuche bzw. Meldungen der Krankheiten ursächlich sein.

Eigenschaften	**Influenza**	**COVID-19**
Symptome	Milde bis schwere akute respiratorische Symptome	Milde bis schwere respiratorische Symptome, Geruchs- und Geschmacksstörungen
Organmanifestationen, Komplikationen	Lunge: Pneumonie, ARDS Herz: Myokarditis	Lunge: Pneumonie, ARDS Herz: Myokarditis Gefäße: schwere Gerinnungsstörung mit Thrombosen und Embolien (erklärt mitunter die schwere Beatmung) Leber: Funktionsstörung Niere: Niereninsuffizienz Gehirn: kognitive Störungen, Wesensänderung, psychiatrische Störungen Immunsystem: Hyperinflammation (besonders häufig bei schweren oder tödlichen Verläufen)
Langzeitmanifestationen	Selten: postinfektiöse Beschwerden wie chronische Erschöpfung	Häufig: postinfektiöse Beschwerden wie chronische Erschöpfung, Dyspnoe, kognitive Einschränkungen, Geruchs-und Geschmacksstörungen Langzeitschäden: möglich sind dauerhafte Schäden der betroffenen Organsysteme
R_0-Zahl	circa 1,3	circa 3,5 (bei infektiöseren Varianten teils höher (ca. 6 bei der Delta-Variante)

	Herdenimmunität bei circa 1/3 der Bevölkerung (vermutlich geringer, da bereits eine Teilimmunität besteht und viele Menschen geimpft werden)	Herdenimmunität bei circa 2/3 Bevölkerung, evtl. auch 3/4, insbesondere bei infektiöseren Virusmutationen
Immunität der Bevölkerung	Teilweise vorhanden durch Impfung und vorigen Infektionen	Regional unterschiedlich, jedoch meist unter 10 % in Deutschland (Januar 2021), in Hotspots wie Heinsberg auch über 10 %; die Impfung hat bereits Auswirkungen auf die effektive R-Zahl
Letalität Infizierter	0,1 % (stark vom Alter abhängig)	> 1 % (stark vom Alter abhängig)
Gegenmittel	Nicht-pharmakologisch: Hygienemaßnahmen (AHA+C+L-Regel)	
Behandlung	Atemunterstützung, ECMO Pharmakologisch: verschiedene antivirale Mittel (meist jedoch nicht notwendig)	Atemunterstützung, ECMO Pharmakologisch: Gerinnungs-hemmung, Immunmodulation mit Dexamethason, Tocilizumab (nur im späten Verlauf einer schweren Erkrankung), Remdesivir, Rekonvaleszentenserum, Antikörper (im frühen Verlauf bei Risikofällen)
Impfung	Jährlich modifiziert verfügbar (Wirksamkeit: circa 50 %)	Begrenzt verfügbar (Mai 2021) (Wirksamkeit: über 65-95 %)

Vergleich der Influenza mit COVID-19

Der Vergleich der beiden Krankheiten ist schwierig, da die Ausgangsbedingungen sehr unterschiedlich sind. Allerdings dürfte das eher zu einer Unterschätzung der Gefährlichkeit von COVID-19 führen. Denn obwohl nur eine Minderheit der Bevölkerung gegen Influenza geimpft wird, versterben selbst bei schweren Grippewellen „nur" wenige Zehntausende Menschen in Deutschland an Influenza. Trotz intensiver nicht-pharmakologischer Interventionen ist die derzeitige Übersterblichkeit im Vergleich zu den Vorjahren deutlich erhöht. Weitere Hinweise der Gefährlichkeit sind die wesentlich häufigeren Organmanifestationen außerhalb der Atemwege, die hohe Belegung der Intensivkapazitäten, die häufigeren Langzeitsymptome (und vermutlich Folgeschäden), die hohe R_0-Zahl, weshalb die Zahlen rasant ansteigen können und deutlich mehr Menschen infiziert werden müssen, bis sich Herdenimmunität einstellt. Die Impfung stellt die große Hoffnung auf eine Besserung der Situation dar, da sie eine Herdenimmunität ohne Infektion erzeugt.

Was spricht dafür, dass COVID-19 gefährlich ist?

Kurzantwort: COVID-19 ist in 1 bis 2 % (bei Delta bis zu 3,5 %) tödlich. Das Virus kann viele Organe befallen (Multiorgankrankheit). Die Übersterblichkeit (Vergleich zu den Vorjahren) zeigt, dass weltweit während der Pandemie circa doppelt so viele Menschen mehr als sonst starben, wie es offizielle Todesfälle mit COVID-19 gab. Eine Vielzahl an durch COVID-19 Verstorbene werden als solche nicht erkannt oder es sterben Menschen, weil Gesundheitssysteme überlastet sind oder aus Sorge vor einer Infektion Gesundheitseinrichtungen gemieden werden.

Neben den schweren (15 % aller bestätigten Fälle) und lebensbedrohlichen Verläufen (5 %) sprechen vor allem statistische Daten zur Sterblichkeit in verschiedenen Ländern für sich: Die Übersterblichkeit (mehr Tote im Vergleich zu den Vorjahren in Prozent) lag während der ersten Welle der Pandemie in Frankreich bei 30 %, in Italien und Großbritannien bei 50 %. In New York lag sie von Mitte März bis Anfang Mai bei 200 %! COVID-19-Verstorbene der ersten Welle in Deutschland verloren im Schnitt mindestens zehn Lebensjahre. Obduktionen bestätigten, dass fast alle Fälle, die an COVID-19 erkrankten und starben, an der neuen Krankheit starben,

nicht an den Vorerkrankungen. Diese Untersuchungen zeigten auch, dass das Virus viele Organe befallen und stark schädigen kann. Häufig Übertragungen vor Symptombeginn machen die Kontrolle der Pandemie so schwierig.

Bei einer Minderheit der Infizierten (deutlich häufiger im hohen Alter und bei bestimmten Vorerkrankungen) kommt es zu einem Lungenversagen. Außerdem werden bei schweren Verläufen auch andere Organe (Darm, Herz, Hirn, Nieren) geschädigt. Da das Blut in den Lungengefäßen gerinnt, ist die Beatmung erschwert.

Forscher/innen aus den USA schätzen, dass weltweit mehr als doppelt so viele Menschen an COVID-19 starben als offiziell (Anfang Mai 2021) erfasst. Dabei beziehen sie sich auf die Übersterblichkeit, also das Mehr an Todesfällen im Vergleich zu den Vorjahren. Statt 3,2 Millionen starben weltweit 6,9 Millionen, in Deutschland 120.000 statt 84.000, USA 905.000 statt 573.000, Indien 654.000 statt 230.000, Russland 593.000 statt 112.000 (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123677).).

Eine amerikanische Studie beschreibt sehr eindrücklich die Schwere der Pandemie. Im ersten Pandemiejahr gingen den Amerikaner/innen neun Millionen Lebensjahre verloren. Die Hälfte davon betraf unter 65-Jährige. Von März 2020 bis März 2021 starben in den USA circa 740.000 mehr Menschen als in den Jahren zuvor im Schnitt. Davon starben mehr als 540.000 Menschen an COVID-19. Die anderen werden auf die Überlastung des Gesundheitssystems zurückgeführt und auf teilweise ausbleibende Behandlung einer anderen Erkrankung aus Angst vor einer Infektion. Mehr als 80 % der verlorenen Lebensjahre betrafen Menschen, die ein gute Lebensqualität hatten. Außerdem hätten knapp 40 % der Betroffenen sogar eine überdurchschnittliche Lebenserwartung gehabt. Es stimme also nicht, dass v. a. Menschen, die kurz vor dem Tod aufgrund anderer Krankheiten standen, starben. Besonders viele Lebensjahre gingen der nicht weißen Bevölkerung verloren (https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-2239, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127483). Ähnliche Daten zeigt eine andere Studie (https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1343, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125033).

Eine andere Studie zeigte auf, dass in vielen Ländern, v. a. in Osteuropa und in den USA der stärkste Rückgang der Lebenserwartung seit dem 2. Weltkrieg auftrat. In den USA ging die Lebenserwartung um circa zwei Jahre zurück. In Deutschland war der Rückgang nur gering ausgeprägt (https://academic.oup.com/ije/advance-article/doi/10.1093/ije/dyab207/6375510, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127673).

Wie hoch ist die Sterblichkeit bei COVID-19?

Diese Frage wurde lange als eine der wichtigsten überhaupt betrachtet, da sie uns Auskunft über die Gefährlichkeit von SARS-CoV-2 vermittelt. Diese Zahl gilt als eine der Hauptindikatoren, wie umfangreich Maßnahmen gegen die Pandemie eingeleitet werden. Selbstverständlich ging es dabei um die Rettung vieler Leben. Mit einer hohen Todeszahl würden unweigerlich auch massive Belastungen für Gesundheitssysteme entstehen und eine

hohe Infiziertensterblichkeit würde vermutlich auch bedeuten, dass auch viele Überlebende schwere Krankheitsverläufe mit Langzeitschäden hätten. Lange war diese Zahl jedoch mit größerer Unsicherheit belegt. Das lag daran, dass die Infiziertensterblichkeit je nach Altersgruppe massiv unterschiedlich ist. Außerdem war lange unklar, wie hoch die Zahl der unentdeckten Infektionen ist. Mittlerweile gibt es aber in vielen Ländern umfangreiche Seroprävalenzstudien und Abstrich-PCR-Analysen mit vielen Menschen. Seroprävalenzstudien zeigen den Anteil Antikörper-positiver Menschen. Infiziert sich ein Mensch mit SARS-CoV-2 entwickelt die Person in der Regel Antikörper gegen SARS-CoV-2 (eine Minderheit bleibt negativ; auch können die Antikörper-Mengen wieder abfallen). Damit kann man auch unentdeckte Infektionen nachweisen. Abstrich-PCR-Analysen zeigen eine sehr genaue Momentaufnahme zur Zahl der aktuell Infizierten. Jedoch nur so lange man noch Viren im Rachen hat. Amerikanische Forscher/innen haben in einer großen Metaanalyse die Infiziertensterblichkeit nach Altersgruppen berechnet (https://www.springermedizin.de/covid-19/assessing-the-age-specificity-of-infection-fatality-rates-for-co/18667556). Die Zahlen stimmen sehr gut mit Schätzungen aus dem Frühjahr aus China oder vom Kreuzfahrtschiff Diamond Princess überein. Die Infiziertensterblichkeit lag in vielen beobachteten Populationen (z. B. verschiedene Länder) über 1 %. Die Sterblichkeit pro Altersgruppe lässt sich genauer bestimmen: 0,002 % (10 Jahre), 0,01 % (25 Jahre), 0,4 % (55 Jahre), 1,4 % (65 Jahre), 4,6 % (75 Jahre), 15 % (85 Jahre).

Quelle: Levin et al., 2020 (https://www.springermedizin.de/covid-19/assessing-the-age-specificity-of-infection-fatality-rates-for-co/18667556)

Logarithmische Darstellung der Infiziertensterblichkeit nach Alter

Auf der Y-Achse ist die prozentuale Sterblichkeit logarithmisch aufgetragen. Gelbe und blaue Punkte sind einzelne Erhebungen von Antikörpertests, grüne Kästchen stellen umfangreiche Abstrich-PCR-Analysen dar.

Die Krankenhaussterblichkeit in Deutschland liegt zwischen 17 und 22 %. Beatmete (33 – 52 %) und über 80-Jährige, die beatmet wurden (72 %) haben eine deutlich erhöhte Sterblichkeit. Eine statistische Berechnung eines deutschen Forschers ermittelte eine Verdopplung der Sterblichkeit bei über 60-Jährigen von COVID-19-Infizierten gegenüber einem gesunden Gleichaltrigen. Da sich die Sterblichkeit im Erwachsenenalter im Schnitt alle sieben Jahre verdoppelt, hat man als 60-jähriger COVID-19-Infizierter eine Sterblichkeit wie ein sieben Jahre älterer Mensch. Diese Verdopplung setzt sich dann alle sieben Jahre fort (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120400).

Persönliche Einschätzung / unklare Datenlage: Schätzungen auf Grundlage von Studien gehen aber davon aus, dass in Deutschland maximal 3 % der Bevölkerung die Infektion durchgemacht haben bis Ende Juni, eher 1-2 % (ich würde die Zahlen nun im Januar vermutlich mit einem Faktor zwei bis drei erhöhen; in München waren im Dezember gemäß einer großen Studie 3 % Antikörper-positiv). Würde man annehmen, dass der Wert für ganz Deutschland gilt und weiterhin, dass nicht alle Menschen Antikörper bilden oder nach einiger Zeit wieder negativ werden, könnte man den 3 %-Wert verdoppeln. Wenn also so viele wirklich infiziert waren und wir mit 56.000 Toten (29. Januar 2021) alle COVID-19-Tote weitgehend erfassen, hätte man mehr als jeden Zweiten Infizierten nicht erfasst. Die Infiziertensterblichkeit läge dann bei mehr als 1 %. Diese Rechnung ist rein hypothetisch, aber tatsächlich bestätigen viele Studien eine Sterblichkeit, die ungefähr bei dem Wert liegt (siehe oben). Die Sterblichkeit von Influenza liegt bei 0,1 %. Zusätzlich zu der um den Faktor zehn höheren Sterblichkeit würden wegen der höheren Infektiosität zusätzlich mehr Menschen infiziert werden und damit noch mehr Menschen sterben. Ein „gutes Zeichen", dass wir in Europa alle auf ähnlichem Niveau testen und vermutlich auch therapieren ist, dass sich die Fallsterblichkeiten immer mehr annähern, häufig zwischen zwei bis vier %. Vermutlich ist die Dunkelziffer (also circa jeder zweite Infizierte oder sogar mehr) schwer zu entdecken. Erstens weil diese Fälle vermutlich wenig oder keine Symptome entwickeln und weil manche auch deutlich Erkrankte keine Viren (mehr) im Rachen haben. Ich könnte mir auch vorstellen, dass die Probennahme nicht immer korrekt ist. Aus eigener Erfahrung beim Abstreichen kann man schon einige Fehler machen und z. B. Strukturen der Mund- oder Nasenhöhle bei falscher Technik abstreichen.

Mittlerweile überleben wesentlich mehr Menschen mit schwerem COVID-19-Verlauf. Während zu Beginn der Pandemie mehr als die Hälfte der Patient/innen auf Intensivstation verstarben, sank der Wert weltweit auf 35 % bis Januar. Reiche Länder wiesen deutlich niedrigere Sterberaten als arme Länder auf. Nationale Vergleiche sind aber schwierig, da es unterschiedliche Kriterien für die Aufnahme auf eine Intensivstation gibt (https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15425, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120790). Jedoch ist die Deltavariante vermutlich mehr als 50 % tödlicher als die Alpha-Variante.

Wie bedeutsam sind saisonale Effekte auf die Pandemie?

Wie auch bei vielen anderen Viren, die über die Atemwege eindringen und akute Atemwegsinfekte hervorrufen, gibt es auch bei SARS-CoV-2 saisonale Effekte. Jedoch sind sie

weniger stark als man es von anderen Erregern kennt. Das hängt vermutlich mit der hohen Infektiosität und fehlenden Grundimmunität in der Bevölkerung zusammen. Die Ursachen für Saisonalität bei Infektionskrankheiten sind vielfältig: niedrigere Temperaturen und weniger UV-Strahlen der Sonne lassen Virenpartikel länger in der Luft überdauern. Zusätzlich können die natürlichen Barrieren der Atemwege (Schleimschicht u. a.) weniger wirksam sein. Außerdem halten sich mehr Menschen in geschlossenen Räumen auf.

Wie verläuft eine Infektion mit SARS-CoV-2 bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen?

In einer von Baden-Württemberg finanzierten Studie, die an Universitätskliniken durchgeführt wurde (auch Ulm), wurden Familien mehrfach untersucht, in denen ein Mitglied infiziert war. Während sich mehr als die Hälfte der Erwachsenen in solchen Familien infizierten, war es nur circa ein Drittel der Kinder. Die Erkrankung verlief außerdem deutlich milder bei ihnen. Nur jedes zehnte Kind zeigte Symptome, bei den Erwachsenen war es die Hälfte. Nach einem Jahr hatten fast alle Kinder noch Antikörper, bei den Erwachsenen hatte jeder Sechste keine nachweisbaren Antikörper. Die Antikörper der Kinder scheinen außerdem aufgrund von Laborversuchen wirksam zu sein gegen verschiedene Varianten des Virus. Das Symptomenspektrum war anders als bei Erwachsenen. Erst ab einem Alter von zwölf Jahren zeigten Kinder typische Symptome wie Husten oder Fieber. Bei jüngeren Kindern war Geschmacksverlust das eindeutigste Symptom (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.20.21260863v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125847).

Gibt es eine Erklärung, weshalb Kinder selten schwer erkranken?

Vermutlich gibt es mehrere Gründe dafür und nicht alle sind bekannt. Im November berichteten jedoch britische Forscher/innen von einer Kreuzreaktivität von Antikörpern mit dem neuartigen Coronavirus, die bereits vor der Infektion im Körper vorhanden sind. Eine solche Kreuzreaktivität wurde schon in früheren Studien gezeigt als Folge von vorangegangenen Infektionen mit einem der harmlosen Coronaviren, die zu Erkältungskrankheiten führen. Neu war jedoch, dass Kinder in knapp 50 % solche Antikörper aufwiesen, Erwachsene hingegen nur in 5 %. Das könnte zum Teil die milderen Verläufe erklären, falls diese kreuzreaktiven Antikörper zu einer Teilimmunität führen (https://science.sciencemag.org/content/370/6522/1339,https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118174). Kreuzreaktive Antikörper gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2, die man schon vor der Pandemie aufgrund einer Infektion mit einem harmlosen Coronavirus gebildet hat, könnten erklären, weshalb manche Menschen mildere Verläufe haben (https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(20)30244-5, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120350).

Eine Studie aus den USA bestätigte frühere Studien und fand bei Kindern nach COVID-19 besonders solche Immunzellen (spezifische T-Killerzellen), die auch harmlose Coronaviren als auch SARS-CoV-2 erkennen können (https://immunology.sciencemag.org/content/6/61/eabg5669,

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125279). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Forscher/innen aus Berlin. Zuvor wurden bei Blutspendern in 30 % der Proben sogenannte T-Helfer-Zellen entdeckt, die auch SARS-CoV-2 erkannten, obwohl die Spender kein COVID-19 zuvor hatten. Das Forschungsteam identifizierte eine Struktur am Spike-Protein, die bei SARS-CoV-2 und anderen harmlosen Erkältungs-Coronaviren identisch sind. Hatte die Person zuvor Kontakt mit einem solchen Virus, können sich solche Zellen bilden und ein Immungedächtnis bildet sich. Jedoch nimmt dieser teilweise Schutz bei älteren Menschen ab. Sie konnten weiterhin zeigen, dass jüngere Menschen, die diese Zellen vor einer Infektion bereits aufwiesen, SARS-CoV-2 bekämpften. Sie hatten schneller Antikörper gebildet. Diese Zeitspanne entscheidet möglicherweise zwischen einem milden und schweren Verlauf. Diese Menschen haben auch bei der Impfung einen Vorteil. So konnte beobachtet werden, dass Menschen mit solchen Immunzellen schon auf die Erstdosis reagierten, wie andere auf die Zweitdosis. Es könnte auch erklären, weshalb junge Menschen häufiger sehr schnell eine Immunität nach der Impfung entwickelt haben. So kann es sein, dass ältere Menschen womöglich häufiger Auffrischungsimpfungen benötigen werden (https://www.science.org/doi/10.1126/science.abh1823, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126881).

In einer Studie aus Deutschland konnte gezeigt werden, dass die lokale Immunantwort bei Kindern im Rachen wesentlich effektiver abläuft. So werden schneller Interferon gebildet, die eine adäquate Immunantwort einleiten (https://www.nature.com/articles/s41587-021-01037-9, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126500).

Bis Ende Dezember wurden in Deutschland 800 Kinder wegen COVID-19 in einer Klinik behandelt. Diese Zahl wird als niedrig eingeschätzt im Vergleich zu 14 Millionen Kindern.

Wie sehr leiden Kinder unter der Pandemie?

Eine Studie aus Deutschland zeigt, dass es zwei große Problemfelder durch die Lockdown-Maßnahmen gibt: eine deutliche Zunahme beim Übergewicht und bei psychischen Erkrankungen. Im Januar 2021 gaben 85 % bei einer Befragung von Kindern an, psychisch belastet zu sein. Expert/innen raten eindringlich dazu, für bundesweite Initiativen zur Förderung der Kindergesundheit zu intensivieren (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127125).
Persönliche Einschätzung: Ich finde, es wird zu wenig gewürdigt, wie sehr Kinder und Jugendliche zur Pandemiekontrolle beitrugen, in dem ihre sozialen Kontakte eingeschränkt wurden und sie Online-Unterricht machen mussten.

Höchst bedenklich sind Anzeichen, dass Kinder und Jugendliche in vielen Ländern massiv belastet sind. Besonders bei Jugendlichen gab es eine Vervielfachung an Diagnosen einer Depression. In den USA seien fast ein Viertel betroffen. Mehr als die Hälfte in einer Schüler/innenumfrage fühlte sich unglücklicher als vor der Pandemie. Fast ein Viertel der mehr als 10.000 Kinder und Jugendlichen gab depressive Symptome an. Hier muss die Gesellschaft mit Hilfsangeboten dringend gegensteuern und bei künftigen Pandemien vorbereiteter sein.

Was haben wir bisher Wesentliches über COVID-19 gelernt und wo müssen wir mehr forschen?

Weltweit konnten Expert/innen, Mediziner/innen und Forscher/innen vieles über das neue Coronavirus herausfinden: wie es sich verbreitet und welche Konstellationen Infektionsgeschehen besonders begünstigen. Man weiß auch, welche Menschen gefährdeter sind und zum Teil weiß man auch warum. Daraus kann man leider keine einfachen Antworten ableiten und leider auch noch keine effektiven Gegenmaßnahmen bei schweren Verläufen. Denn es zeigte sich, dass die Krankheit sehr unterschiedlich verlaufen kann und viele Organe betroffen sein können. Die Intensivmedizin ist nun viel präziser bei der Behandlung und so konnte die Sterblichkeit glücklicherweise bei intenisvpflichtigen Patienten gesenkt werden. Die Bedrohlichkeit ist dadurch aber nicht wesentlich verringert worden. Nicht selten kommt es zu langwierigen Beschwerden. Eine sichere Lehre ist auch, dass das ambulante System ein sehr wichtiger Schutzwall für das Funktionieren des Gesundheitssystems darstellt. Eine klare Teststrategie, die sich aber immer wieder an den dynamischen Verlauf des Infektionsgeschehen und an die Kapazitäten der Labore anpasst, ist wesentlich. Häufig verläuft COVID-19 so, dass man zu Hause bleiben kann. Das entlastet die Krankenhäuser und verringert die Übertragungen. Weiterhin ist es überragend wichtig, dass die Gesundheitsämter effektiv das Infektionsgeschehen überblicken und Infektionsketten unterbrechen können. Jedoch ist es aus meiner Sicht leider sehr bedauerlich, dass im Sommer nicht massiv personell, finanziell und technisch aufgestockt wurde – auch wenn es sicherlich nicht einfach umzusetzen war. Doch der öffentliche Gesundheitsdienst ist ein Schlüsselspieler für die Pandemiebekämpfung. In einem klugen Kommentar des Ärzteblatts beschreibt der Chefredakteur eine seiner Meinung nach wichtige Arbeitsteilung: Medizin und Wissenschaft beraten und handeln, Politik entscheidet. Wesentlich sind die gemeinsamen Überzeugungen, und die Disziplin aller, die sich an der Realität orientiert. Schädlich seien Ignoranz, Panikmache und Verschwörungstheorien (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=216340). Die Infektiologin Prof. Addo sagte sehr passend, das Glas sei „mehr als halb voll" (in Bezug auf Forschung und medizinischer Forschung). Es sei beispiellos, wie innerhalb eines Jahres mehrere hochwirksame Impfstoffe unter Einhaltung aller Regeln der Zulassung bereits täglich millionenfach verimpft werden. Der Chefredakteur des Deutschen Ärzteblatts mahnt sehr treffend an, dass wir nur miteinander und nicht durch gegenseitiges Anklagen oder gar Verharmlosung weiterkommen. Nur so konnten Forschung und Medizin bereits beeindruckende Mengen an Wissen generieren, die bereits jetzt präventiv (Infektionsschutzmaßnahmen, Impfung) oder bei Erkrankung (Intensivmedizin, wirksame Medikamente) vielen Menschen das Leben retten.

Persönliche Einschätzung (Herbst 2020): Ich sehe eine Gefahr, dass durch die Aluhut-Diskussionen im Sommer zwei verhärtete Lager entstanden sind. Jeder Sachverhalt muss differenziert betrachtet werden. So ist es überragend wichtig, dass ältere Menschen geschützt werden, aber auch sie brauchen lebensnotwendig menschliche Kontakte und nicht alle jungen Menschen sind „Partylöwen". Auch für viele in dieser Altersgruppe steht vieles auf dem Spiel, z. B. die berufliche Zukunft. Hier müssen wir sinnvolle und verständnisvolle Kompromisse finden. In einer im Dezember veröffentlichten Studie zur nationalen Gesundheit (NAKO Gesundheitsstudie) wurde die Gesundheit von 100.000 Deutschen repräsentativ für die

Bevölkerung untersucht. Besonders auffällig war die verschlechterte psychische Gesundheit junger Erwachsener. Auch Depressionen und Stress nahmen zu. Meine eigene Erfahrung war, dass man oft vermieden hat, über die Möglichkeiten zu sprechen wie man sich treffen kann und dabei Vorkehrungen trifft, Infektionen zu vermeiden. Oder man traute sich nicht auszusprechen, dass man bei einem Treffen nicht dabei sein wollte, weil die Gruppe zu groß war, oder weil man aus persönlichen Gründen Bedenken hatte, wenn man kurz danach seine Eltern treffen wollte. Aber gerade um dieses ständige Miteinbeziehen der Beurteilung des eigenen Verhaltens geht es. Das soll nicht alles verbieten, aber jeder dieser Gedanken hilft. Verdruss oder eine komplette Verweigerung ist zu vermeiden. Umgekehrt würde es helfen, wenn wir auch Verständnis füreinander zeigen, wenn man auch mal ein Verhalten zeigt, dass vielleicht nicht den eigenen Vorstellungen entspricht oder wenn man aus Versehen etwas vergisst. Es wäre schön, wenn wir einander verzeihen, erklären und helfen. Jeder einzelne kann beitragen, wie es sich entwickelt. Ich finde, das ist das Positive an dieser schweren Krise unserer Zeit: wir selbst haben es in der Hand! Vielleicht ist das die wichtigste Lehre, dass wir es sind, die unser gemeinsames Leben, den Umgang miteinander, unsere Gesundheit und den Umgang mit dem Planeten bestimmen können und auch müssen.

Wie können wir besser miteinander und mit der Pandemie umgehen?

Persönliche Einschätzung: Ich finde sehr wichtig, dass wir versuchen, einander zu verstehen, uns informieren und darüber austauschen. Die Basis einer sinnvollen Diskussion ist aber die Realität. Zwar gibt es viele nichtwissenschaftliche Dimensionen bei der Pandemie, wie Gesellschaftliches, Emotionales, die Wirtschaft, Politisches, unsere Freiheitsrechte, aber es gibt keine mehrfachen Wahrheiten zu den medizinisch-wissenschaftlichen Grundlagen. Diese sind nicht alle ins Detail geklärt, aber wir wissen viel genug, um auf dieser Basis Entscheidungen treffen zu können und all die anderen nichtwissenschaftlichen Bereiche möglichst günstig für uns alle zu beeinflussen. Ich denke, es ist auch nicht gut, wenn wir uns bei jeder Gelegenheit maßregeln und über das Verhalten anderer lästern. Ebenso wäre es wünschenswert, wenn wir Verständnis haben, wenn manche von uns sehr vorsichtig sind. Die meisten sind das nicht aus Sorge um sich selbst, sondern aus Solidarität. Ein starker Auslöser von sinnvollem Verhalten wäre aus meiner Sicht mehr Verständnis füreinander. Jeder mag sich gerne selbst für das Sinnvolle entscheiden. Das ist sicher eine idealistische Sichtweise, aber ich glaube daran. Wir sehen ja auch in Nichtkrisenzeiten, dass die meisten Menschen friedlich miteinander leben und Rücksicht nehmen. Nun müssen wir das auch in einer Krisenzeit beweisen und das wäre auch eine wichtige Botschaft an alle Menschen, dass Demokratien auch in solchen Zeiten alternativlos sind. Und natürlich muss die Politik als Rahmenbedingungen auch Pflichten einführen, wenn es um die Gesundheit aller geht. Diese müssen immer neu evaluiert werden und dürfen ausschließlich auf die Zeit der Pandemie begrenzt sein. Wir müssen auch weg von der „Aluhut-Diskussion", wir haben Dringlicheres zu tun und es ist eine Minderheit, wenn auch sehr lautstark. Die lange Beschäftigung führt zu deren Aufwertung und es entsteht eine Verzerrung: man traut sich als jemand, der die Bedrohung ernst nimmt, nicht mehr, auch mal etwas Kritisches zu einer Maßnahme zu sagen. (Anmerkung des Verfassers: im Januar, mitten in der zweiten Welle, ist dieses Thema schon deutlich weniger aktuell, weil wir in der Wirklichkeit wichtigere Probleme zu lösen haben). Wobei ich betonen will, dass es ein sehr

ernstes Thema ist, dass ein Teil der Menschen die Realität ganz anders wahrnimmt, häufig wohl auch mit extremen politischen Meinungen verbunden. Aber wir sollten es inhaltlich nicht aufwerten. Die meisten Menschen, das zeigen auch Umfragen, wollen mit rationalen Überzeugungen durch diese Krise gehen. Es ist schwierig und es ist kompliziert. Aber als Wissenschaftler sehe ich auch eine doch sehr positive Seite: auch wenn vieles an dieser Krise sehr schwierig ist und manche Menschen auch ohne Erkrankung schwerer als andere darunter leiden – wir selbst können bestimmen, wie sie ausgeht und das ist eigentlich herausragend. Es kann die Blaupause für alle großen, komplexen Menschheitsprobleme sein: Kriege, Wirtschaftskrisen, die Umweltzerstörung. Denn es kommen Krisen auf uns zu, die so gravierend und langwierig sein könnten, dass sie über Generationen, wenn überhaupt reversibel, unser Leben negativ beeinträchtigen würden, insbesondere die Zerstörung der Lebensgrundlagen des Planeten. Es ist nicht verwunderlich, dass die Pandemie auch mit dieser in Verbindung gebracht wurde. Wir sollten nun lernen und uns unserer eigenen Gestaltungskräfte bewusstwerden.

Kann uns Philosophie helfen?

Im Sommer las ich auf Empfehlung eines Kollegen ein bemerkenswertes Buch „COVID-19: Was in der Krise zählt. Über Philosophie in Echtzeit" von Mannino und Mukerji, zwei Philosophen, die sich mit Risikoethik beschäftigen. Das Buch ist in drei große Abschnitte aufgeteilt und beschäftigt sich chronologisch mit den Fragen: 1. Hätte man die Gefährlichkeit früher erkennen können? 2. Wie können wir mit der Pandemie umgehen, da sie nun da ist? 3. Was können wir für die Zukunft lernen?

Dazu ist zu sagen, dass das Buch bereits im April 2020 veröffentlicht wurde. Auf die erste Frage geben sie klare Antworten und warnten Ihnen zufolge schon Wochen vor dem Lockdown vor der Gefahr. Ihre Artikel wurden jedoch von Zeitungen abgelehnt. Zunächst sind Pandemien erwartbar, da sie historisch immer wieder auftreten: in der Hinsicht ist COVID-19 nicht besonders. Das pandemische Potential war früh erkennbar wegen der hohen R_0-Zahl (hohe Infektiosität) und Suszeptibilität (keine Immunität). Sie wiesen damals darauf hin, dass die Letalität der Infizierten noch nicht bekannt war, aber schätzen sie auf 1,4 % aufgrund mehrerer Studien aus China, dem Ausbruch auf der Diamond Princess (**Persönliche Anmerkung:** Dieser Wert ist sehr nahe an dem Wert, der momentan unterstützt durch große Metaanalysen von großen Abstrich- und Antikörperuntersuchungen angenommen wird). Auch war das Schadenspotential früh erkennbar, da viele infiziert sein müssten, um Herdenimmunität zu erreichen. Die Studien aus China und Warnungen ostasiatischer Experten waren schon lange vor dem Ausbruch eindeutig und Chinas Abriegelung Wuhans war ein „costly signal". Besonders betonen sie, ob nicht Wuhan schon hätte reichen müssen? Denn wer nur aus eigenen Fehlern lernt, lernt zu wenig. (**Persönliche Anmerkung:** Für manche waren auch Norditalien, New York, Madrid und andere Regionen mit starken Ausbrüchen, hohen Übersterblichkeiten nicht genug, um COVID-19 als gefährlich einzuordnen.)

Für die Zeit während der Pandemie empfehlen sie Maßnahmen, die möglichst ethisch vertretbar, günstig und effektiv sind. Außerdem sollten wir möglichst viele solcher Maßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen treffen, wenn sie diese Eigenschaften haben. So geht man auch

bei der Impfstoffentwicklung vor. Man entwickelt derzeit Dutzende gleichzeitig, erhöht dadurch aber die Wahrscheinlichkeit, dass man schneller einen wirksamen Impfstoff zur Verfügung hat. Die Kosten für das zwangsläufige Scheitern vieler dieser Impfstoffe ist teuer, aber dramatisch günstiger, wenn wir dadurch schneller einen besseren Impfstoff haben (**Persönliche Anmerkung:** Auch diese Prognose stellte sich als richtig heraus. Wir haben Ende Mai 2021 vier zugelassene Impfstoffe. Einige Hersteller gaben ihre Anstrengungen auf und unterstützen nun die Hersteller mit den besseren und weiter fortgeschrittenen Impfstoffen.) Im Grunde schlugen sie schon damals alle Maßnahmen vor, die wir dann mühsam akzeptieren mussten: Masken, Testen und Isolieren, Nachverfolgung von Kontakten, Abstand halten, Schutz von Risikogruppen. Sie betonen außerdem, dass ein Risikoszenario auch nicht mit absoluter Sicherheit eintreten muss, um eine Gegenmaßnahme zu rechtfertigen: wenn die Konsequenzen eines Risikos gravierend sind und die Kosten der Gegenmaßnahmen einfach und günstig, sollten wir es trotzdem tun. In dieser Denkweise nutzen wir z. B. auch den Autogurt. Sie sagen weiterhin, was gängige Praxis in Medizin und Wissenschaft ist: man nutzt die besten verfügbaren Daten und muss ggf. immer wieder bei neuen Erkenntnissen nachjustieren. So sagte der Harvard-Epidemiologe Lipsitch: „Wir wissen über viele praktische Zwecke genug, um beherzte Entscheidungen zu treffen.". Sie gehen auch der Frage nach, wie man zu rational gerechtfertigten Überzeugungen kommt. Sehr eindrücklich weisen sie auf klassische Denkfehler hin, dass wir uns meist nicht vorstellen können, was in unserer Lebenszeit bisher nicht passiert ist: wie das Auftreten einer Pandemie, auch wenn es historisch immer wieder dazu kam. Diese Fehler passieren auch Expert/innen. Außerdem werden präventive Maßnahmen meist entweder als ungenügend oder überflüssig wahrgenommen, Letzteres gerade, wenn sie sehr wirksam sind. Sie gehen auch auf die Thematik ein, wie man mit der Frage umgehen kann, wer ein/ Expert/in ist. Auch sie lehnen entschieden eine Lösung im Sinne der Ausbildung einer Herdenimmunität ab, wie es auch die meisten Expert/innen heute tun, denn 1) Re-Infektionen könnten bei bereits Genesenen auftreten, 2) Risikogruppen können nicht ausreichend isoliert werden, 3) die zweite Welle könnte durch eine Mutation auch aggressiver werden als die erste (wie bei der Spanischen Grippe), 4) Folgeschäden sind unbekannt (**Persönliche Anmerkung:** alle vier Punkte traten ein: Re-Infektionen häufen sich, Risikogruppen konnten in der zweiten Welle unzureichend geschützt werden, die zweite und dritte Welle geschahen auch im Kontext infektiöserer Virusvarianten und Studien zu Langzeitschäden und -symptome sind sehr ernüchternd, auch bei Jüngeren.).

Für die Zukunft verweisen sie auf ähnliche Probleme beim Klimawandel und bei der Frage der Künstlichen Intelligenz. Wenn wir keine Entscheidungen treffen, wird unser Handlungsspielraum eingegrenzt oder wir haben keine Wahl mehr: wie beim Lockdown im Frühjahr. Wir sollten „auf Vorrat denken", um möglichst viele und wenig einschränkende Lösungsmöglichkeiten zu haben.

Ein bemerkenswertes, sehr lesenswertes Buch. Meiner Meinung nach brauchen wir dringend Philosophie in Echtzeit, so wie die derzeit stattfindende Medizin und Wissenschaft in Echtzeit.

Im Austausch mit den beiden Wissenschaftlern erhielt ich weitere Literatur. Mukerji weist darauf hin, dass es ein Trugschluss sein kann, dass es besser gewesen wäre, wenn die reichen Nationen weniger Impfstoff bestellt hätten. Ohne die sichere Einnahmequelle hätten die Impfstoffhersteller zögerlicher reagiert in Hinsicht auf die kostspieligen Studien und

Produktionskapazitäten. Außerdem empfehlen sie ein Risiko-Hedging, also ein Diversifizieren der Maßnahmen, was bei der Impfstoffstrategie sehr sinnvoll ist und sich jetzt bei allen Akteuren, die das vollzogen, positiv bemerkbar macht. Anfangs wusste man nicht, welcher der Impfstoffe wirksam und verträglich sein wird (jedoch gab es schon im Frühjahr „Signale" – erste kleine Studien der Wirkstoffhersteller, die zeigten, dass mit guten Impfstoffen zu rechnen sei). Daher ist es das „kleinere Übel", dass man viel in mehrere Impfstoffe investiert hatte, in der Hoffnung, dass mindestens einer gut sein wird. In einem sehr lesenswerten Artikel in „Der Tagesspiegel" von Anfang Januar (https://www.tagesspiegel.de/wissen/beginn-einer-neuen-pandemie-die-gefahr-der-virusmutante-wird-straeflich-unterschaetzt/26769788.html) weisen sie darauf hin, dass alle Bemühungen in 2020 die Pandemie einer Wette glichen – nur mit einem bald verfügbaren Impfstoff waren die Infektionsschutzmaßnahmen geboten und zwingend notwendig, um Zeit zu schaffen bis Impfstoffe verfügbar waren. Ansonsten hätten wir vermutlich unweigerlich auch aus wirtschaftlichen und Akzeptanzgründen für die Schutzmaßnahmen eine Durchseuchung durch Infektionen in Kauf nehmen müssen, mit einem Vielfach an Todesfällen und noch viel mehr Menschen mit Langzeitfolgen. In dem Artikel betonen sie zudem, wie sehr die Alpha-Variante unterschätzt wurde und dadurch die absehbare Rettung mit Impfungen gefährden kann. Auch hier geschah ein Denkfehler. Die höhere Ansteckungsfähigkeit um 50 % zum Ursprungs-Stamm klingt weniger bedrohlich als wenn eine Meldung lauten würde, dass das Virus um 50 % tödlicher wäre (es gibt Studien, die aber sogar das vermuten lassen). Im letzteren Fall wäre es für das erkrankte Individuum bedeutsam. Eine erhöhte Ansteckungsfähigkeit bedeutet aber, dass sich das Virus viel schneller (man sagt exponentiell) ausbreitet. Selbst bei gleicher Sterblichkeit pro Fall würden viel mehr Menschen sterben. Außerdem reichen dann die gleichen Infektionsschutzmaßnahmen nicht mehr aus (bitte hierzu auch die Frage „Warum müssen wegen der hohen Infektiosität von SARS-CoV-2 so massive Infektionsschutzmaßnahmen ergriffen werden?") Die beiden Philosophen warnten schon damals, dass uns die härtesten Wochen der Pandemie bevorstünden, wir ohne Gegenmaßnahmen alles, was wir uns im Sommer mühsam erkämpften, verlieren könnten. Aus ihrer Sicht begann mit der Alpha-Variante eine „neue Pandemie". Sie empfahlen ein Vorgehen, wie es sehr gut in Ländern wie Taiwan, Japan oder Australien geschah. Bereits kleine Infektionsherde wurden durch massenhaftes Testen und Quarantänisierungsmaßnahmen eingedämmt (**Persönliche Anmerkung:** Eigentlich spiegelte sich diese Empfehlung in der später formulierten No-COVID-Strategie wider).

Ich empfehle sehr das Lesen eines Artikels (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119516): In einer Stellungnahme medizinischer Fachgesellschaften wird auf die verantwortungsbewusste Kommunikation von Ärzt/innen und Wissenschaftler/innen verwiesen. Zum einen braucht es hohe Fachkenntnis, jedoch auch ethische und politische Reflexion. Gerade abweichende Äußerungen, die bei Verkündung politischer Maßnahmen zum Infektionsschutz geäußert werden, können das Vertrauen der Bevölkerung in die Maßnahmen massiv schädigen. Es sei der übliche Weg, dass kontroverse Debatten innerhalb der Expert/innengemeinschaft geführt werden, öffentlich jedoch primär die Konsensmeinung von Fachgesellschaften, wie z. B. der Leopoldina, unterstützt werden.

Wie könnte die Zukunft mit SARS-CoV-2 aussehen?

Manche Expert/innen gehen davon aus, dass das neue Coronavirus in einigen Jahren zu einem harmlosen Erkältungsvirus entwickeln wird. Eine Impfung wäre dann möglicherweise nicht mehr notwendig. Ausgang dieser Überlegung sind die vier harmlosen Coronaviren, die vor allem bei Kindern Erkältungskrankheiten auslösen. Ältere Menschen erkranken kaum. Denn auch wenn die Immunität meist nach einem Jahr abnimmt, weisen die meisten Menschen, besonders Ältere, eine Teilimmunität für diese Viren auf. Sie können das Virus dann weiterhin übertragen, sind aber nicht mehr symptomatisch. Laut einer Studie verhalte sich SARS-CoV-2 in Bezug auf seine immunologischen Eigenschaften sehr ähnlich zu den harmlosen Coronaviren (https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/11/science.abe6522, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120136).

Ich empfehle ein spannendes Essay aus „The Atlantic" zu Herdenimmunität, Impfung und die Rolle der Varianten dabei (https://www.theatlantic.com/health/archive/2021/02/herd-immunity-might-be-impossible-even-vaccines/617973/). Herdenimmunität beschreibt das Phänomen der Selbstbegrenzung einer Infektionskrankheit, wenn genügend Menschen Immunität entwickelt haben nach Infektion oder Impfung. Jedoch, sie hängt stark ab von der Ansteckungsfähigkeit eines Virus (bei SARS-CoV-2 sehr hoch – dann müssen mehr Menschen immun sein, um diesen Grenzwert zu erreichen) und der Immunflucht ab, also ob das Virus „schneller" ist als der Mensch und sich der Immunantwort durch Impfung entzieht. Beide Faktoren spielen eine wesentliche, leider sehr erschwerende Rolle. Bis zu 90 % müssten immun sein, damit die Pandemie ohne Gegenmaßnahmen erlischt, außerdem kam es seit Beginn der zweiten Welle zur Zunahme ansteckender Varianten, die zudem der Immunität teils entkommen. Unsere stärkste Waffe sind die Impfstoffe: noch scheinen sie dem Druck der Viren standzuhalten. Jedoch: mit jedem Vermehrungszyklus des Virus steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass es zu weiteren Mutationen kommt – daher: wir müssen jede Infektion verhindern. Und jeder Geimpfte ist wichtig sowohl, um Herdenimmunität zu erreichen als auch um die Mutationswahrscheinlichkeit zu verringern. Man muss sich vorstellen, dass eine Impfung für gewöhnlich robuster und wahrscheinlicher die (schwerere) Krankheit verhindert als die Infektion. Das macht auch Sinn. Denn geimpft wird in den Muskel, dabei entstehen spezifische B-Zellen mit Antikörper und T-Zellen. Letzter sind langlebig und könnten dazu beitragen, dass wir vielleicht lebenslang, auch wenn das Virus mutiert und rezirkuliert wie bei den harmlosen Coronaviren, nur noch milde erkranken. Aber eine Infektion der Schleimhäute ist damit nicht automatisch reduziert, eher die zweite für die Person selbst entscheidende Verteidigungslinie zur Verhinderung einer schweren Krankheit wird gestärkt. Für die Herdenimmunität ist aber die Reduktion der Ansteckungen relevant. Daher sind Impfstoffe eher Dämpfer der Virusausbreitung, keine kompletten Verhinderer, aber das wiederum hilft massiv, Herdenimmunität zu erreichen und die Häufigkeit von Mutationen zu verringern. Leider kann es sein, dass die bisherigen Immunflucht-Mutationen eher die „low hanging fruits" für das Virus sind, da sie relativ zeitgleich an mehreren Orten weltweit entstanden sind, aber je länger das Virus Zeit zur Vermehrung hat, desto wahrscheinlicher werden weitere Mutationen – die Immunflucht könnte dann sogar stärker sein. Marc Lipsitch (Havard University) meint, dass auch die Impfung der Kinder geboten ist – nicht, damit wir uns schützen, sondern weil auch die schweren Krankheitsverläufe, wenngleich seltener, das rechtfertigen.

Aktuell (Herbst 2021) sehen es viele Expert/innen als sehr schwer, den weiteren Verlauf zu modellieren. Einerseits ist die Delta-Variante wesentlich ansteckender als das ursprüngliche Virus, allerdings sind mittlerweile viele Menschen geimpft. Aktuell ändern sich aufgrund der wirksamen Impfungen die Hygienevorschriften und das Kontaktverhalten. Es ist auch nicht auszuschließen, dass eine noch ansteckendere Variante entsteht. Es ist aber auch möglich, dass diese dann weniger gefährlich ist, da es für ein Virus einen Vorteil hat, wenn möglichst viele Infizierte überleben und das Virus weitergeben können.

Ein Forschungsteam beschrieb drei mögliche Szenarien: 1. Das pessimistische Szenario: Das Virus ist schwer zu beherrschen und neue Varianten werden weiterhin infektiöser oder entwischen der Immunabwehr. Viele Forscher/innen halten das aber eher für unwahrscheinlich. 2. Die Gefährlichkeit wird ähnlich der Influenza. 3. Im optimistischen Szenario wird das Virus ähnlich harmlos wie andere saisonale Coronaviren. Bei Szenario 2 und 3 müssen jedoch große Teile der Bevölkerung mindestens teilimmun sein. Auch bei der Spanischen Grippe fand man Abkömmlinge des Virus mehr als 30 Jahre später noch in der Bevölkerung. Da in verschiedenen Weltregionen jedoch wiederholt ähnliche Mutationen auftauchten, sehen sie Hinweise, dass das Virus nur begrenzte Veränderungsmöglichkeiten hat. Das glaubt auch Christian Drosten, der mein, dass das Virus „nicht mehr viel auf Lager" hat. Er glaubt an eine Übergangszeit von zwei bis vier Jahren bis es vermutlich zu einem harmloseren Erkältungscoronavirus wird (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125446).

Wie können wir uns vor künftigen Coronaviren-Pandemien besser schützen?

SARS-CoV-2 ist das dritte neuartige Coronavirus, das in den letzten 20 Jahren den Sprung vom Tier auf den Menschen schaffte. Es gibt einen deutlichen Zusammenhang mit der massiven Umweltzerstörung (Klimawandel, Wildtierhandel, Eindringen in Lebensräume von Wildtieren). Eine bessere Überwachung durch Seuchenschutzbehörden und WHO sind wesentlich. Auch das Bewusstsein der Bevölkerung und das Befolgen von Expert/innenempfehlungen sind grundlegend wichtig. Es wurde vereinbart, dass in Berlin das WHO-Zentrum zur Pandemiebekämpfung entsteht. Es soll Informationen bündeln, Forschung unterstützen und v. a. ein effektives Frühwarnsystem vor neuen pandemischen Erregern etablieren. Dieses WHO Hub for Pandemic and Epidemic Intelligence soll nicht nur Gesundheitsdaten sammeln, sondern auch für Pandemien wichtige Daten wie Umweltveränderungen und Tiergesundheit

Forscher/innen aus den USA ist ein beeindruckendes, bisher jedoch nur experimentell, eingesetztes Impfstoffverfahren gelungen. Dabei werden Nanopartikel, die wie ein Käfig aussehen, mit Spike-Proteinen von verschiedenen Coronaviren bestückt. Spike-Proteine sind die Andockstellen des Virus an unsere Körperzellen. Antikörper und Immunzellen, die unser Körper gegen dieses Protein bildet (nach Impfung oder Infektion) gelten als wesentlich für die Immunität. Sie konnten in Versuchen an Mäusen zeigen, dass die Antikörper nicht nur gegen acht Coronavirus-Arten wirksam waren, mit deren Spike-Proteinen die Nanopartikel bestückt waren, sondern sogar gegen weitere Varianten. Wie diese Kreuzimmunität wirkt, ist noch unklar (https://science.sciencemag.org/content/371/6530/735, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120283).

Allgemeine Fragen

Was bedeuten SARS-CoV-2 und COVID-19?

SARS-CoV-2 ist der Virusname: severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. COVID-19 bezeichnet die von diesem Virus ausgelöste Krankheit: coronavirus disease 2019.

Wie viele Fälle gibt es in Deutschland, wie viele weltweit?

Das RKI erneuert, etwas verzögert, die aktuelle Situation (die Fallzahlen des RKI sind sehr valide, da sie auf verlässlichen Quellen beruhen):

https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4

Für die weltweite Lage bietet die WHO ein Dashboard, sowie Berliner Morgenpost Coronavirus-Monitor (Zahlen von John Hopkins University, USA):

https://covid19.who.int/

https://interaktiv.morgenpost.de/corona-virus-karte-infektionen-deutschland-weltweit/

Wie ist ein Virus aufgebaut und was macht es?

Ein Virus ist ein mikroskopisch kleines Gebilde, das aus einem viralen Erbgut (RNA bei SARS-CoV-2) und Eiweißen (Proteine) aufgebaut ist. Es hat eine Hülle, die mit kranzartigen, keulenförmigen Eiweißen besetzt ist: gegen diese Eiweiße bildet der Körper Antikörper und Abwehrzellen. Das ist die Basis aller Impfstoffentwicklungen. Viren dringen über den Kontakt mit der Zellhülle in ihre Wirtszelle ein. Die „Eintrittspforte" ist für gewöhnlich ein Eiweiß in der Zellmembran (ACE2 bei SARS-CoV-2). Je nach Menge dieses Rezeptors ist die Zelle empfänglicher für die Infektion. In der Zelle angelangt „zwingt" das Virus der Zelle auf, neue Viruspartikel zu bilden (parasitäre Eigenschaften). Am Ende werden viele neue Viren freigesetzt, die Zelle kann dabei sterben. Auch das Immunsystem kann die Zelle in den „Selbstmord" treiben, bevor sie neue Viren freisetzt.

Aufbau von SARS-CoV-2

COVID-19-Pandemie

Was ist eine Pandemie?

Im Unterschied zur Epidemie ist die Pandemie nicht örtlich begrenzt und länder- oder kontinentübergreifend. COVID-19 wird als solche bezeichnet. Viele Länder, inklusive Deutschland, haben nationale Pandemiepläne.

Warum ist COVID-19 anders als die Grippe?

Kurzantwort: COVID-19 ist eine Multiorgankrankheit, wenn sie schwerer verläuft, während die Grippe meist auf die Atemwege beschränkt bleibt. Sie kann zu einem Lungenversagen und starken Gerinnungsstörungen führen. Bei schweren Verläufen kommt es zu einer starken Überaktivierung des Immunsystems. Während man bei tödlichen Grippeverläufen häufig an bakteriellen Begleitinfektionen verstirbt, ist es bei COVID-19 meist der Erreger selbst. Langzeitschäden und Post-COVID-Symptome sind deutlich häufiger als bei der Grippe.

Coronaviren erzeugen beim Menschen Erkrankungen der Atemwege und teils auch Durchfallsymptome. Immer wieder kam es zu neuen Virus-Varianten, die teils auch sehr gefährlich waren (z. B. SARS vor fast zwei Jahrzehnten).

Eindrückliche Zahlen liefern Statistiken zur Sterblichkeit im Frühjahr 2020 im Vergleich zu den Jahren zuvor. In Deutschland lag sie zeitweise 14 % über dem Durchschnitt der Jahre zuvor (im Monat April laut Statistischem Bundesamt 8 %), in Frankreich bei 29 %, in Italien und Spanien bei circa 50 % (in Madrid bei 165 %), in Großbritannien bei mehr als 60 %. In der besonders schwer betroffenen italienischen Lombardei lag die Übersterblichkeit zwischen 1. März und 3. April bei 173 %). In der Ortschaft Nembro der Provinz Bergamo starben im März elf Mal so viele Menschen wie im Durchschnitt der Jahre zuvor. In der Stadt New York starben von Mitte März bis Anfang Mai drei Mal so viele Menschen wie im langjährigen Mittel. In Madrid sank die Lebenserwartung zeitweise um 15 Jahre. Erstaunlich war in einer Studie aus den USA, dass es auch eine Übersterblichkeit bei den Todesursachen mit Herzerkrankungen und Diabetes gab. Die Übersterblichkeit ging über die Todesfälle, die COVID-19 zugeordnet werden konnten, hinaus. Ob das an unentdeckten COVID-19-Erkrankungen, mangelnder medizinischer Betreuung oder auch an einer Verschlechterung des Gesundheitszustands während der ersten Welle liegt, ist unklar. Ein weiteres Beispiel für die Übersterblichkeit ist Belgien. Im April sterben hier im Schnitt 9.000 Menschen. Im April 2020 waren es 15.000. Es ist zu betonen, dass das mit massiven Gegenmaßnahmen verbunden war, die die erste Pandemiewelle letztlich eindämmten in all diesen Ländern. Damit ging auch die Übersterblichkeit teils vollständig zurück. Eine große Antikörperstudie (Seroprävalenzstudie) in Europa wurde in Spanien bei mehr als 60.000 Menschen durchgeführt (veröffentlicht Anfang Juli 2020, https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31483-5/fulltext). Sie zeigte eine Durchseuchung von damals 5 % der Bevölkerung, in der besonders betroffenen Stadt Madrid lag sie bei 10 %. Angestellte im Gesundheitswesen waren überdurchschnittlich, Kinder unterdurchschnittlich positiv auf Antikörper getestet worden. Es ist unklar, ob ein positives Ergebnis Immunität anzeigt. Außerdem müssten mehr als 60 oder 70 % positiv sein, damit eine Herdenimmunität wirksam würde

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=114446). Daraus kann man ableiten, dass die Durchseuchung selbst in stark betroffenen Ländern gering ist und ohne Gegenmaßnahmen mit einem Vielfachen an Toten gerechnet werden müsste.

Weitere eindrückliche Zahlen lieferte eine Studie der AOK vom Juli. Sie gilt als repräsentativ für Gesamtdeutschland. 20 Prozent aller im Krankenhaus behandelten COVID-19-Patienten verstarben, bei den Beatmeten waren es mehr als 50 %. Die Sterblichkeit korrelierte stark mit dem Alter, außerdem war die Sterblichkeit bei Männern höher als bei Frauen. Im August wurden weitere Daten von mehr als 10.000 hospitalisierten (ins Krankenhaus eingelieferten) Patienten veröffentlicht: Die Sterblichkeit lag bei den bis 60-Jährigen bei 5 %, ab 80 steig sie auf 38 %. Diese war besonders hoch bei den beatmeten Patienten über 80 Jahren, fast drei Viertel verstarben. Unabhängig vom Alter waren Menschen mit den Risikofaktoren Bluthochdruck, Diabetes, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen häufiger beatmet. Die Beatmungsdauer war lange, im Schnitt 14 Tage, bei einem Viertel länger als drei Wochen. Männer waren deutlich häufiger als Frauen beatmet. Das lasse sich in dieser retrospektiven Studie aber nicht nur auf die häufigeren Begleiterkrankungen, an denen Männer im Schnitt häufiger leiden, zurückführen. Eventuell spielen genetische oder hormonelle Unterschiede hier eine Rolle (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=215066). Die AOK versichert circa ein Drittel der Bevölkerung, jedoch sind Ältere etwas überrepräsentiert.

Viele Studien beschrieben außerdem einen Multiorganbefall durch das Virus (siehe Grafik). Rechtsmediziner/innen und Patholog/innen in Hamburg, die zu den erfahrensten Mediziner/innen bei COVID-19-Autopsien gehören, gelang es, das Virus in verschiedenen Geweben nachzuweisen. Die höchste Menge befand sich bei den Verstorbenen erwartungsgemäß in der Lunge, jedoch auch in Herz, Leber, Nieren, Gehirn und Blut (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400). Außerdem konnten sie zeigen, dass es sich bei den Lungenbefunden nicht um eine klassische Pneumonie handelte, sondern die Lunge und andere Organe häufig verstopfte Gefäße durch überschießende Gerinnung aufwiesen. Die Hamburger Rechtsmediziner/innen und Patholog/innen, die mehr als Hunderte COVID-19-Verstorbene obduzierten, betonen, wie wichtig die Nachtod-Untersuchung sein kann, was auch schon bei AIDS gezeigt wurde. Veröffentlichte Obduktionsbefunde der Charité und der Augsburger Uniklinik weisen deutlich darauf hin, dass die untersuchten COVID-19-Verstrobenen trotz Vorerkrankungen in den meisten Fällen mit hoher Sicherheit am Coronavirus selbst starben. Berechnungen haben ergeben, dass Corona-Verstorbene im Schnitt mehr als zehn Lebensjahre verloren haben. Diese Einschätzung wird auch in einer Studie des Robert Koch-Instituts und des Umweltbundesamts bestätigt. Frauen verloren im Schnitt acht, Männer elf Jahre). Insgesamt wurden durch COVID-19 in Deutschland 2020 300.000 Lebensjahre verloren. Während nur 1 % der Menschen in ihren 20-iger Lebensjahren einen schweren Verlauf hatten, waren es bei über 70-Jährigen bereits 20 % (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121118).
Weltweit gingen durch COVID-19 bis Anfang Januar über 20 Millionen Lebensjahre verloren. Bis dahin starben mindestens 1,2 Millionen Menschen an oder mit COVID-19. Die Forscher/innen setzten die Altersangaben der Verstorbenen mit der für die jeweiligen Länder durchschnittlichen Lebenserwartung ins Verhältnis. Im Schnitt gingen jedem Menschen, der

verstarb, 16 Lebensjahre verloren. In den USA sank die Lebenserwartung im Schnitt um 1 %, bei Männern alleine um 1,2 %. Besonders hart traf es US-Amerikaner/innen mit afrikanischen Wurzeln: die Lebenserwartung sank um fast drei Jahre (https://www.nature.com/articles/s41598-021-83040-3, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121350).

Organmanifestationen einer SARS-CoV-2-Infektion

SARS-CoV-2 kann nahezu alle Organe und Gewebe befallen. Gerinnungsauslösende Mechanismen, u. a. Endothelitis und eine Gerinnungsstörung können neben direkten Organschäden durch das Virus auftreten und dadurch zusätzlich Organfunktionen stören. Auch eine überschießende Immunreaktion kann zu Organschäden führen. Der Umfang der Organbeteiligung korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Über Monate dauernde Symptome nach Ende der Krankheit (long COVID) sind insbesondere eine langdauernde Energielosigkeit (Chronic Fatigue), Atemnot und neurologische Symptome. Pharyngitis = Racheninfekt, Endothelitis = Infekt und Entzündung der Gefäßinnenwand), LAE = Lungenarterienembolie, Neuroinflammation = starke Immunreaktion des Gehirns und teils auch Infektion des Gehirns, ARDS = acute respiratory distress syndrome (Lungenversagen).

Wie gefährlich ist COVID-19 im Vergleich zur Grippe?

Kurzantwort: COVID-19 ist mindestens um den Faktor 10 tödlicher als die Grippe. Vor der Impfkampagne bestand in der Bevölkerung im Gegensatz zur Grippe keine Grundimmunität. SARS-CoV-2 ist außerdem deutlich ansteckender als Grippeviren. Eine Person mit der Delta-Variante würde im Schnitt sechs andere nicht-immunisierte Personen anstecken, bei der Grippe ist es knapp über eine Person.

Her erfolgt ein Vergleich von COVID-19 mit der Grippe (Influenza). Sie betrifft besonders ältere und vorerkrankte Menschen – hier bestehen Ähnlichkeiten zu COVID-19. COVID-19 weist deutliche Unterschiede zur saisonalen Grippe auf und geht ohne Maßnahmen mit einer höheren Sterblichkeit als die Grippe einher. Es ist schwierig, die beiden Krankheiten direkt zu vergleichen, da die Infektionsschutzmaßnahmen einen erheblichen Einfluss auf die Gefährlichkeit des neuartigen Coronavirus haben. Aber selbst mit massiven, weltweiten Gegenmaßnahmen ist die Sterblichkeit höher als selbst bei schweren Grippewellen. In Deutschland verstarben, weitgehend unter Lockdown-Bedingungen, 80.000 Menschen an COVID-19 seit Herbst als die zweite Welle begann. Solche Zahlen sind selbst bei schweren Grippewellen extrem selten und das ohne jegliche Kontaktbeschränkung.

Bei unkontrollierten, lokalen Ausbrüchen mit einem zusätzlich überforderten Gesundheitssystem ist COVID-19 deutlich gefährlicher als die Grippe – man sah das an vielen Orten und Ländern, wie Wuhan, Italien, Frankreich, Spanien, Großbritannien, Brasilien und den USA und besonders seit Dezember auch hier mit teilweise über 1.000 Toten täglich, die COVID-19 zugeordnet werden und einer deutlichen Übersterblichkeit, die bundesweit besteht und regional (Sachsen) stark erhöht ist. Die Todeszahlen und die Zustände, die dort in den besonders betroffenen Gebieten beschrieben wurden, sind bestürzend. Einerseits ist das Virus nicht so tödlich wie frühere schwere Virusausbrüche beim verwandten SARS oder Ebola. Andererseits scheint es aus vielerlei Gründen schwerer einzudämmen als diese beiden gefürchteten Krankheiten, v. a. weil viele Überträger/innen keine Symptome zeigen und die Infektiosität sehr hoch ist. Es ist selbst mit starken Gegenmaßnahmen nur begrenzt möglich, das Infektionsgeschehen zu beherrschen.

COVID-19 ist deutlich ansteckender als Influenza (hohe Basisreproduktionszahl R_0). Dadurch und durch die nicht vorhandene Immunität bei den meisten (hohe Suszeptibilität) kann es innerhalb kurzer Zeit ohne Gegenmaßnahmen zu Millionen Infizierten in Deutschland kommen. Bei der Grippe geschieht das über Monate und betrifft kleinere Teile der Bevölkerung, so dass das Gesundheitssystem in der Regel nie überlastet ist. Durch die höhere Infektiosität von COVID-19 müssen mehr Menschen infiziert werden als bei der Grippe, damit die Epidemie durch Herdenimmunität beendet ist. Natürlich wäre die Pandemie vermutlich deutlich schneller „vorbei", wenn man keine Gegenmaßnahmen treffen würde. Es gibt jedoch Kalkulationen, die dann von über einer Million Toten in Deutschland innerhalb von drei Monaten ausgehen. Ein brutaler Preis für eine dann evtl. existierende Herdenimmunität – wobei auch diese nicht gesichert eintreten müsste. Es könnte sein, dass das Virus sich weiter durch Mutationen anpasst (jede weitere Infektion macht das wahrscheinlicher) oder durch abnehmende Immunität in der Bevölkerung zirkuliert.

Glücklicherweise verläuft die Krankheit bei den meisten Menschen milde. Bei COVID-19 fehlten lange einige wesentliche epidemiologische Daten, da wir vor allem nicht die genaue Zahl der Infizierten kennen, und damit auch nicht die Zahl der insgesamt Erkrankten (Erkrankte sind Infizierte, die Krankheitszeichen haben). Das führte bei manchen zu dem Fehlschluss, die Krankheit zu verharmlosen, wie uns die Beispiele in stark betroffenen Gebieten zeigen. Außerdem weiß man mittlerweile durch viele Studien, die vielen Abstriche und mittlerweile sehr zuverlässige Antikörperstudien sehr gut, wie viele Menschen sich anstecken. Und es ist auch zu bedenken, dass man die genaue Zahl von Infizierten wohl bei fast keiner

Infektionskrankheit wissen wird, gerade bei Keimen, die über die Luft oder Tröpfchen übertragen werden. Aber selbst ohne jegliches Wissen zu den „wahren" Infiziertenzahlen, weiß man, dass es immer wieder auch in Deutschland mit seiner hohen Intensivkapazität zu Engpässen kam, trotz Infektionsschutzmaßnahmen, dann die Übersterblichkeit, die eng gekoppelt ist mit den an COVID-19 Verstorbenen. Außerdem zeigen Antikörperstudien sehr zuverlässig, dass nur ein Bruchteil der Bevölkerung (in Deutschland deutlich unter 10 %) Antikörper gegen das Virus entwickelt haben. Das alles zeigt die besondere Gefährlichkeit der Krankheit!

Im Epidemiologischen Bulletin des RKI (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/14_20.pdf?__blob=publicationFile) werden chinesische Patienten mit Lungenentzündungen durch COVID-19 mit Patienten, die ebenfalls an einer Lungenentzündung, aber mit anderen Erregern, litten, verglichen. Sie kommen zu folgenden interessanten Ergebnissen: „Die bisherigen Ergebnisse weisen auf einen deutlich höheren Anteil beatmungspflichtiger COVID-19-Patienten hin, die im Vergleich zu saisonalen Grippewellen eher jünger sein können, sehr viel länger beatmet werden müssen und nicht unbedingt an Grunderkrankungen leiden" (Seite 6). Auch diese Daten verweisen auf Unterschiede zwischen der saisonalen Grippe und COVID-19 und verdeutlichen, dass die neue Corona-Krankheit nicht nur Ältere und Risikogruppen gefährdet. Anfang Oktober veröffentlichte das RKI eine Beurteilung zur Krankheitsschwere bei COVID-19-Patienten aus dem deutschen Krankenhaussentinel ICOSARI, das schwere akute respiratorische Krankheiten erfasst (SARI). Beim Vergleich von COVID-SARI mit Grippe-SARI fällt auf, dass die Sterblichkeit mit 21 % fast doppelt so hoch und die Beatmungsdauer mit zehn Tagen mehr als doppelt so hoch ist. Auch der Anteil beatmungspflichtiger Patienten ist deutlich höher (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/41_20.pdf?__blob=publicationFile).

Eine kürzlich veröffentlichte Antikörperstudie in Tirschenreuth gibt ebenfalls wichtige Hinweise auf die Letalität von SARS-CoV-2, wenn man die Todeszahlen pro seropositiver Personen (also Menschen mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2) berechnet. Bis Mitte Juli wurden in diesem besonders schwer betroffenen Landkreis 4.200 Menschen untersucht. Circa 8-9 % wiesen Antikörper auf. Weitere Blutentnahmen sollen folgen, um der Frage nachzugehen, ob Menschen mit Antikörpern immun sind und wie lange diese anhält. In Tirschenreuth leben 72.500 Menschen, 139 Menschen starben bis Ende August mit der Diagnose COVID-19 (RKI). Damit läge die Sterblichkeit von seropositiven Menschen bei 2,1 %. Würde man von einer Herdenimmunität ab zwei Drittel der Bevölkerung ausgehen, wäre die Sterblichkeit bei 1,4 % am Ende der Infektionswelle. Auf Deutschland hochgerechnet, müsste man mit 1,15 Millionen Toten rechnen. Eine aktuelle Studie zum Infektionsgeschehen in New York bestätigt diese Zahlen. New York war während der ersten Infektionswelle bis Anfang Juni besonders schwer betroffen. Circa 200.000 Infektionen wurden gemeldet, mehr als 21.000 verstarben (es könnten sogar bis zu 5.000 Tote mehr sein, die durch COVID-19 verursacht waren). Das entspricht einer Fallsterblichkeit von mehr als 10 %. Jedoch entspricht das nicht der Infizierten-Sterblichkeit (Englisch: infection fatality rate). Sie kann meist nur geschätzt werden, da die Dunkelziffer von sehr vielen Faktoren abhängt, z. B. wie viel getestet wird, wie viele Menschen asymptomatisch

sind. Und sie hängt auch davon ab, ob möglichst alle COVID-19-bedingten Todesfälle auch als solche erfasst werden. Weiterhin hängt sie von vielen Faktoren ab und ist keine Naturkonstante: sie wird beeinflusst vom Alter, von Vorerkrankungen in einer Population und auch der Gesundheitsversorgung. In New York wurde eine Infiziertenletalität von 1,4 % errechnet, damit wäre sie sehr ähnlich wie in den oben erwähnten Studien und auch sehr nahe an den Werten wie sie auf dem Kreuzfahrtschiff Diamond Princess ermittelt wurden. Bei jüngeren Altersgruppen war der Wert deutlich niedriger: <25 Jahre 0,01 %, 25-44 Jahre 0,12 %, 45-64 Jahre 0,94 %, 65-74 Jahre 4,87 %, >75 Jahre 14,2 % (https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30769-6/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117582).

Eine Studie aus Frankreich verglich die erste Welle der Pandemie mit der schweren Grippewelle 2018/2019. Damals wurden keine Infektionsschutzmaßnahmen verordnet, woraus geschlossen werden kann, dass die Gefährlichkeit von COVID-19 noch deutlich höher wäre. Doch auch so sind die Zahlen sehr deutlich: es erkrankten doppelt so viele Menschen an COVID-19 und es starben drei Mal so viele als bei der schweren Grippewelle. Außerdem wurden mehr als 50 % mehr Patient/innen auf Intensivstationen behandelt, die ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Durch die höhere Gesamtzahl stieß das Gesundheitssystem an seine Grenzen. Auch die Behandlungsdauer war fast doppelt so lange im Schnitt. COVID-19-Fälle waren häufiger älter, männlich und hatten häufiger Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Diabetes, jedoch seltener Herzschwäche und chronische Atemwegserkrankungen im Vergleich zur Grippe. Kinder erkrankten jedoch deutlich seltener an COVID-19 als an der Grippe, Kleinkinder hatten aber schwerere Verläufe.

Eine sehr informative Studie aus den USA stellte über 12.000 Influenza-Patient/innen circa 3.600 COVID-Patient/innen gegenüber (https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4677, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119475). Die Unterschiede im Erscheinungsbild, im Verlauf und Ausgang der Krankheiten sind drastisch. Beide Erkrankungen werden häufig verglichen, da beide ihren Ausgangspunkt im Atemtrakt nehmen. Hier enden jedoch die Gemeinsamkeiten. Während die Grippe selbst bei schweren Verläufen auf die Lunge begrenzt bleibt, befällt SARS-CoV-2 bei schweren Verläufen viele andere Organe. Dementsprechend ist die Komplikations- und Sterberate deutlich höher. Während bei Influenza bakterielle Superinfektionen häufig bei schwere Verläufen den Ausschlag geben, wütet SARS-CoV-2 selbst im Körper der Betroffenen. So erkrankten COVID-19-Patient/innen signifikant häufiger an Nierenversagen, wurden insulinpflichtig oder erlitten einen septischen Schock (ein lebensbedrohlicher Zustand mit gefährlichem Versagen des Immunsystems). Weiterhin erleiden sie deutlich häufiger Gerinnungsstörungen, Schlaganfälle, Herzmuskelentzündungen u. a. Wesentlich wird bei COVID-19 die Zerstörung der Gefäßinnenwände, der Endothelien, gesehen. Außerdem treten häufig neurologische Störungen auf, was auf eine Beteiligung des Gehirns durch direkten Befall von Nervenzellen durch das SARS-CoV-2-Virus hinweist. So ist das Sterberisiko 5-fach erhöht im Vergleich zur Influenza, COVID-19-Patient/innen werden 4-fach häufiger beatmet.

Warum ist die Reproduktionszahl so wichtig?

Kurzantwort: Der R_0-Wert (Basisfall-Reproduktionszahl) ist die Anzahl an Personen, die durchschnittlich von einem Infizierten angesteckt werden. Zu Beginn lag dieser Wert bei etwa 3, mittlerweile bei der Delta-Variante bei 6. Dieser Wert ist der Maximalfall ohne Gegenmaßnahmen und ohne Immunität in der Bevölkerung. Übersteigt der aktuelle R-Wert (mit Gegenmaßnahmen) den Wert von 1, kommt es zu einem exponentiellen Wachstum, also immer mehr Infizierten pro gleichem Zeitintervall.

Die Basisfall-Reproduktionszahl R_0 ist der Ausgangswert ohne Gegenmaßnahmen, wie viele Menschen im Schnitt von einem Infizierten angesteckt werden: sie ist damit ein Maß für die maximale Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Infektion. Bei SARS-CoV-2 ist R_0 ohne Maßnahmen wie Kontaktreduzierungen mit einem Wert von 3,3 bis 3,8 sehr hoch, deutlich höher als bei Influenza. Bei den neuen Virusmutationen aus Großbritannien, Brasilien, Indien oder Südafrika ist dieser Wert deutlich erhöht. Dieser Wert gilt allerdings nur zu Beginn einer Pandemie, wenn es keine Immunität gibt und keine Gegenmaßnahmen angewendet wurden. Aktuell wird die tagesaktuelle Reproduktionszahl $R_{(t)}$ in Deutschland schwankend um 1 ermittelt. Ein Wert unter 1 ist dauerhaft anzustreben, da das bedeutet, dass es zu einer stetigen Abnahme der Neuinfiziertenzahlen kommt. Bliebe der Wert bei circa 3 müssten 50-70 % der Bevölkerung infiziert sein, damit die Pandemie von selbst endet. Wird der Wert sogar stabil bei unter 1 gehalten, müssen deutlich weniger Menschen die Infektion durchmachen, damit die Ausbreitung zum Stillstand kommt, die Pandemie dauert dann aber länger. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Reproduktionszahl bei einer geringen täglichen Neuinfiziertenzahl durch lokale Ausbrüche stark beeinflusst wird (ein Wochen-R z. B. ist robuster gegen Schwankungen). Aber nicht nur die Reproduktionszahl ist wichtig für die Beurteilung der Schwere einer Pandemie, wesentlich ist auch die Schwere der Erkrankung, die Auslastung des Gesundheitssystems (insbesondere die Intensivkapazitäten) und die absolute Infiziertenzahl. Letztere muss möglichst niedrig sein, damit das Gesundheitssystem nicht überlastet ist und Kontaktpersonen nachverfolgt werden können. Besonders eine hohe Reproduktionszahl in Kombination mit einem kurzen seriellen Intervall (Zeit zwischen Infektion einer Person und der von dieser infizierten Person) führen zu exponentiell (Verdoppelungen in kurzen Abständen) zunehmenden Infiziertenzahlen. Beides trifft für SARS-CoV-2 zu.

Nachdem schon Mitte März die Reproduktionszahl bei ungefähr 1 lag, verwundert es, dass die Zahl durch die umfangreichen Kontaktverbote, die am 23. März 2020 eingeführt wurden, nicht zu einem weiteren deutlicheren Absinken geführt haben. Das RKI erklärt es mit bereits vorher stattgefundenen Maßnahmen wie dem Verbot von Großveranstaltungen. Ich denke, auch das individuelle Verhalten war bereits vor dem bundesweiten Kontaktverbot am 23. März wesentlich verändert (weniger Händeschütteln, Umarmungen, Isolierung bei Erkältungssymptomen). Dass die Zahl nicht weiter sinkt, hing mit weiterhin stattfindenden Infektionen in „Settings" wie Altenheimen oder Haushalten zusammen. Die Kontaktverbote waren aber trotzdem bedeutsam, um die Links zwischen den Settings zu verhindern.

Ebenfalls muss beachtet werden, dass der sensitive R-Wert und das etwas stabilere 4- oder 7-Tage-R (Mittelwert der R-Werte über 7 Tage) das Infektionsgeschehen circa 14 Tage zuvor beschreiben.

Wie wird das Virus übertragen?

Kurzantwort: Die Ansteckungen geschehen meist in Form kleiner Tröpfchen (Abstand halten, Maske) oder Aerosole in Innenräumen (Lüften, FFP2-Maske). Auch Menschen ohne Symptome oder vor dem Ausbruch der Krankheitszeichen übertragen das Virus sehr häufig.

Man geht derzeit von zwei Hauptübertragungswegen im gesellschaftlichen Umgang aus, die Übergänge zwischen diesen Formen sind jedoch fließend. Bei engem Kontakt kann es zu einer Tröpfcheninfektion kommen. Schon bloßes Sprechen kann größere virushaltige Speichelpartikel erzeugen, deutlich mehr noch beim Husten oder Niesen. Diese werden besonders bei engem Kontakt (< 1 m) übertragen. Auch Aerosole (kleine Partikel, die längere Zeit in der Luft schweben – wie ein Nebel) scheinen eine entscheidende Rolle zu spielen, gerade bei so genannten Superspreader-Events, wenn eine Person viele Menschen, auch ohne nahen Kontakt ansteckt. Infektiöse Virenpartikel sind bis zu 3 h in der Luft nachweisbar. Die Aerosolbildung und -empfänglichkeit ist verstärkt bei gemeinsamem Sport und Singen in engen, schlecht belüfteten Räumen. Derartige Situationen sollten gemieden werden. Eine Übertragung ist sogar denkbar einige Stunden nachdem die infizierte Person den Raum verlassen hat. Abstand halten und Maske helfen in beiden Szenarien, deutlich weniger jedoch bei der Aerosolübertragung (nur eine korrekt sitzende FFP2- oder 3-Maske). Hier hilft nur häufiges Lüften oder das Verlassen des Raums. Schon wenige Minuten Lüften, besonders Querlüften, vermindern die Aerosole im Raum drastisch. Im Freien wurden Infektionen bei einem Abstand von über 1,5 Metern nicht beschrieben. Auch Handhygiene ist wichtig, da auch Schmierinfektionen möglich sind. Eine internationale Forschergruppe veröffentlichte eine Aufforderung an die WHO, dass Luftübertragungen (Aerosole) in Empfehlungen stärker berücksichtigt werden müssen. So empfehlen sie in geschlossenen Räumen Zufuhr von Außenluft und möglichst wenig zirkulierende Umluft, das Verwenden von Filtern oder UV-Bestrahlung von Räumen und das Vermeiden von dichten Menschenansammlungen, z. B. in öffentlichen Gebäuden und öffentlichen Verkehrsmitteln. Forscher/innen der Harvard-Universität bezweifeln allerdings eine primäre Übertragung durch Aerosole (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=114701). Die meisten Experten/innen gehen jedoch weiterhin von einer häufigen Aerosol-Übertragung des Virus aus. Zwar wurde gezeigt, dass das Virus bis zu 72 h auf Plastik (auf Stahl 48 h) überleben kann, vermutlich spielt eine Übertragung über Oberflächen jedoch eine untergeordnete Rolle.

Aerogene Übertragungsmechanismen bei SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 wird meist über die Luft (aerogen) übertragen. Je nach Tröpfchengröße spricht man von Tröpfchen (orange, > 5 µm) oder Aerosole (< 5 µm). Bei normalem Sprechen fliegen die Tröpfchen selten weiter als 1-2 m (kleiner Bogen). Bei Niesen oder Husten können Tröpfchen bis zu 9 m weit fliegen (großer Bogen). Aerosole sinken nur stark zeitverzögert zu Boden und können je nach Situation (geschlossener Raum, Temperatur, Luftfeuchtigkeit) viele Stunden in der Luft verbleiben. So können Übertragungen auch bei größerem Abstand stattfinden.

Was ist ein Superspreader-Event?

Häufig ist es die Kombination aus drei Faktoren, die zu solchen „Super-Verbreitungs-Ereignissen" führt:

1) Ein „Superemitter", der z. B. durch Singen oder körperliche Anstrengung mehr (virushaltige) Aerosole ausstößt. Manche Menschen produzieren anlagebedingt oder aufgrund von Adipositas sehr viel Aerosol.

2) Aufenthalt mehrerer Personen in einem geschlossenen Raum mit schlechter Lüftung.

3) Viele Personen an einem Ort, die für eine Infektion und einen schweren Verlauf anfällig sind, besonders ältere Menschen.

Wie lange ist man infektiös?

Die Infektiosität beginnt bereits 2-3 d vor Beginn der Beschwerden. Daher reicht die konsequente Isolierung Erkrankter nicht aus (wichtige Begründung für Abstandsregel und Mund-Nasen-Schutz). Es ist unbekannt, wie lange man infektiös ist. Grob gesagt geht man bei einem milden Verlauf von maximal 10 d dauernder Infektiosität nach Beginn der Beschwerden aus. Das hängt auch von der Schwere der Erkrankung ab und wie sich das Virus verteilt. Zum Teil kommt es zu einem Absteigen des Virus in tiefe Atemwege. Ob diese Menschen, die dann im Rachenabstrich häufig negativ erscheinen, weiterhin infektiös sind, ist unklar. Manche Studien deuten auf vermehrungsfähige Viren im Rachensekret bis 4 d nach Symptombeginn

hin. Im Auswurf, der aus tieferen Abschnitten des Atemtraktes kommt, ist es circa 8 d vorzufinden. Es wurde aber auch teils von bis zu 20 d langer Infektiosität nach Ausbruch der Krankheit berichtet. Bei Krankheitszeichen ist jedoch immer davon auszugehen, dass man ansteckend ist.

Laut einer Studie vom November sind lebensfähige Viren ab dem neunten Tag der Infektion kaum mehr nachweisbar. Der Höhepunkt ist bereits nach drei bis fünf Tagen erreicht, was die vielen asymptomatischen und präsymptomatischen Infektionen erklären dürfte, SARS- und MERS-CoV waren im späteren Verlauf in Menge in den Atemwegen der Betroffenen zu finden, wenn die Patienten bereits stark symptomatisch waren. Abstriche sind deutlich länger PCR-positiv, circa 17 Tage im Mittel nach dem ersten positiven Nachweis. Vermutlich sind es dann meist ab dem neunten Tag nach Beginn der Infektiosität keine replikationsfähigen Viren mehr. Das Virus lässt sich auch ähnlich lange im Stuhl, Serum und in den unteren Atemwegen nachweisen. Laut der Studie war der längste PCR-positive Mensch 83 Tage positiv für SARS-CoV-2 (Abstrich obere Atemwege), 59 Tage (untere Atemwege), 126 Tage (Stuhl), Serum (60 Tage). Bei schweren Krankheiten, Männern und höherem Alter ist die Virusausscheidung verlängert (https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30172-5/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118580).

Eine Studie aus Südkorea, die an einem sehr jungen Patientenkollektiv durchgeführt wurde, lieferte jedoch bedenkliche Ergebnisse. Während erwartungsgemäß nur wenige Patienten einen schweren Verlauf hatten, hatten die prä- und asymptomatisch Infizierten, die ein Drittel der Gruppe ausmachten, genauso viele Viren im Rachen wie symptomatische Patienten. Außerdem waren die präsymptomatisch Infizierten bereits im Schnitt 15 Tage vor Symptombeginn infiziert und nach 21 Tage waren erst 70 % der asymptomatischen Virusträger laut Abstrich virusfrei. Das könnte erhebliche Konsequenzen für die Einschätzung der Infektiosität bei jungen Menschen haben. Außerdem betont es die außerordentliche Bedeutung eines Abschlusstests, bevor jemand als genesen gilt. Jedoch wurde nicht geprüft, wie lange infektiöse Viren im Rachen waren (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115435).

Eine südkoreanische Studie gibt wichtige Erkenntnisse, wie ein positives PCR-Testergebnis mit Infektiosität zusammenhängt. Dabei wurden 21 Patienten im Verlauf alle zwei Tage untersucht. Der Altersschnitt war bei 62 Jahren, die Patienten waren nicht kritisch erkrankt. Während die PCR im Mittel 34 Tage positiv war, ließ die Infektiosität nach sieben Tagen nach, nur bei einem Patienten konnten nach zwölf Tagen noch lebende Viren nachgewiesen werden. Die PCR weist nicht unbedingt intakte Viren nach, auch Überreste inaktiver Partikel können zu einem positiven Ergebnis führen. In dieser Studie wurde außerdem untersucht, ob die Viren auch Zellen infizieren können. Der höchste Cycle threshold (Ct-Wert), bei dem noch lebende Viruspartikel nachgewiesen werden konnten, lag bei 28,4. Der Ct-Wert gibt die Anzahl der Verdopplungen der Virus-RNA an, bis das PCR-Ergebnis positiv wird – daher: je weniger Viren im Rachen, desto höher der Wert (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2027040, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120745). Die Studie deutet auch an, dass ein negatives Ergebnis nach Infektion nicht unbedingt notwendig ist. Ein Ct-Wert größer 30 dürfte relativ unbedenklich sein.

Ist Speichel infektiös?

Bisher dachte man, dass die Viren sich besonders im Rachen befinden. Forscher/innen konnten zeigen, dass SARS-CoV-2 auch in Speicheldrüsen vorhanden ist. Das könnte die manchmal beobachteten Schleimhautläsionen und die Mundtrockenheit erklären. Geschmacksstörungen sind häufig. Außerdem wurde gezeigt, dass der Speichel asymptomatisch Infizierter infektiös sein kann. Teils war der Speicheltest sogar länger positiv als der Rachenabstrich. Das könnte eine wichtige Erkenntnis für die Aussagekraft von Spuck- oder Speicheltests sein (https://www.nature.com/articles/s41591-021-01296-8, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122474).

Kann man sich erneut infizieren?

Ja, das ist möglich. Die Beantwortung der Frage werde ich chronologisch seit Beginn der Pandemie beantworten.

Bis Anfang Oktober gab es weltweit vier Einzelfälle von gesicherten Re-Infektionen, d. h. nach überstandener COVID-19-Erkrankung wiesen diese Menschen erneut das Virus im Rachen auf nach einer erneuten Infektion, teils beim zweiten Mal ohne Symptome oder sogar mit noch stärkeren Symptomen als bei der ersten Infektion. Es war jeweils hochwahrscheinlich eine Neuinfektion, da die Viren bei der ersten und zweiten Infektion zu unterschiedlichen Stämmen mit leicht unterschiedlichem Erbgut gehörten. Die Ursache für die erneute Infektion ist unklar. Auch andere Studien konnten zeigen, dass sich bei Infektionen mit wenig Symptomen teils weniger Antikörper im Blut finden lassen. Auch ist es möglich, dass ein mutiertes Virus dem Immunschutz entgeht, oder dass die Immunität im Verlauf abnimmt. Es sei aber betont, dass es damals, zehn Monate nach Beginn der Pandemie, vier bekannte Fälle gibt bei Dutzenden Millionen Infektionen weltweit. Man muss in der Bewertung Einzelfallberichte von häufigen Phänomenen sehr explizit unterscheiden.

Kontroverse: Es stellt sich nun die Frage, ob dieses Phänomen häufiger auftritt. Ich denke, es ist bei der aktuellen weltweiten sehr hohen Testfrequenz eher unwahrscheinlich, dass es ein „Normalfall" ist, dass man sich innerhalb weniger Monate zwei Mal infiziert. Einer der vier Fälle wies eine Immunschwäche auf, bei einem anderen Fall kam es bei der ersten Infektion zu keiner Bildung von Antikörpern, diese traten erst bei der Zweitinfektion auf. Bei diesen beiden Fällen kann man also Erklärungen finden, weshalb es zu einer Re-Infektion kommen konnte. Es könnte auch möglich sein, dass manche Virenstämme von SARS-CoV-2 der Immunität nach einer abgewehrten Infektion entgehen. Das ist für einige Varianten, wie die Gamma-Variante beschrieben. Die Immunantwort ist außerdem sehr vielseitig und robust im Regelfall, so dass auch mutierte Varianten typischerweise abgewehrt werden können.

Bei SARS wurde anhand von Antikörper-Untersuchungen eine Immunität vermutet, die über zwei Jahre anhält. Es gab vor circa 30 Jahren eine interessante Studie mit einem harmlosen Coronavirus, mit dem freiwillige Proband/innen absichtlich infiziert wurden. Obwohl die Antikörper-Titer nach zwölf Wochen wieder abfielen, erkrankte keiner der Probanden nach einer erneuten absichtlichen Infektion ein Jahr später. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass

es bei COVID-19 in den meisten Fällen nach überstandener Erkrankung zu einer zumindest einige Monate anhaltenden Immunität kommt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=229E&p=1&n=1&nid=116059). Es ist auch nicht unwahrscheinlich, dass auch im weiteren Verlauf von Monaten oder Jahren (was sich aber erst noch zeigen muss) eine Zweitinfektion zu einem zumindest schwächeren Verlauf führt. Ich denke, wir sehen hier Phänomene bei einer Viruserkrankung, die man bei anderen Epidemien auch entdecken würde, wenn man sie so intensiv wissenschaftlich untersuchen würde.

Mittlerweile häufen sich Berichte über Re-Infektionen, jedoch sind sie immer noch nicht „häufig". Bei mittlerweile über 80 Millionen Infizierten weltweit und einer Pandemie, die seit fast einem Jahr anhält, sind erneute Infektionen zu erwarten und „normal". Erstens, da das Immunsystem nicht fehlerfrei arbeitet und auch weil die Immunität über die Zeit abnimmt. In einer britischen Studie wurde das Personal einer Klinik über Monate untersucht. Das Personal infizierte sich deutlich überdurchschnittlich häufig mit SARS-CoV-2, was zeigt, dass Klinikpersonal besonders gefährdet ist. Außerdem wurden drei Re-Infektionen festgestellt. Allerdings waren zwei davon bei der zweiten Infektion ohne Symptome. Damit wurde eine Schutzwirkung der natürlichen Infektion für eine Zweitinfektion von circa 90 % errechnet über eine Dauer von einem halben Jahr. Da beide asymptomatisch waren, könnte die Schutzwirkung höher sein als bei dem Biontech/Pfizer-Impfstoff. Jedoch ist diese Studie völlig anders aufgebaut und mit deutlich weniger Personen als bei der Zulassungsstudie des Impfstoffs. Die dritte Person war ein Sonderfall: Bei ihr gaben Antikörper im Blut den Hinweis für eine Erstinfektion. Später durchlief sie eine zweite Infektion mit milden Symptomen (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034545, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119734). Eine weitere große Infektionsstudie aus England unter Klinikmitarbeiter/innen kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Re-Infektionen sind selten, die Schutzwirkung einer Erstinfektion ist ähnlich einer Impfung. Kommt es zu einer erneuten Infektion, verläuft diese sogar meist milde (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.21249642v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120248).

In einer Studie aus Dänemark konnten wichtige Erkenntnisse zu erneuten Infektionen erhoben werden. Dänemark bietet seit Mai 2020 allein Einwohner/innen PCR-Tests an. Da sie personenbezogen gespeichert werden, konnten die Forscher/innen ermitteln, dass eine Infektion eine Schutzwirkung von circa 80 % erzeugt, was geringer ist als die der mRNA-Impfstoffe. Es gibt eine starke Altersabhängigkeit, besonders ab 65 Jahren, dabei sinkt die Schutzwirkung nach vorher durchgemachter Krankheit für eine erneute Infektion auf unter 50 %. Jedoch konnte nicht ermittelt werden, ob die Schwere der Krankheit durch Restimmunität vermindert war (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00575-4/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122205).

Forscher/innen aus Singapur haben die Seren Genesener, bei denen die Infektion bis zu einem halben Jahr zurücklag, untersucht. Dabei fanden sie deutlich unterschiedliche Reaktionsmuster, die stark mit der Schwere der durchgemachten Infektion zusammenhängen. Gruppe 1 (12 %) hatte nur wenig wirksame Antikörper. Diese Personen hatten meist keine oder

nur milde Symptome, die nur kurz anhielten. Vermutlich war ihr angeborenes Immunsystem so effektiv, dass die Infektion bereits früh abgewehrt wurde. Gruppe 2 (27 %) hatte unterschiedlich effektive Antikörper. Vermutlich dürfte der Immunschutz drei Monate ausreichen. Gruppe 3 (29 %) hatte auch nach sechs Monaten noch ausreichend wirksame Antikörper. Gruppe 4 (32 %) hatte einen langanhaltenden Immunschutz, der wohl deutlich mehr als ein Jahr wirksam sein könnte. Fast alle hatten einen schweren Verlauf. Gruppe 5 (2 %) hatten sogar steigende Antikörpermengen. Das weist auf eine erneute Infektion hin. Allerdings ist zu betonen, dass die T-Zellen bei Menschen aus allen Gruppen effektiv Viren bekämpfen konnten, sodass auch sie geschützt sein könnten (https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00025-2/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122393)

In einer interessanten Studie aus den USA wurden Rekrut/innen aufwendig vor und zu Beginn der Grundausbildung isoliert und getestet. Trotzdem kam es zu einem Ausbruch, bei dem circa jeder Zweite infiziert wurde. Da der Antikörperstatus zu Beginn bekannt war, konnten sie feststellen, dass sich ein Teil der Rekrut/innen erneut infiziert hat. Das Risiko war um ca. 80 % reduziert, was sich mit früheren Studienergebnissen deckt. Interessant war aber weiterhin, dass die Re-Infizierten nur selten Symptome beim zweiten Infekt hatten, auch war die Dauer der Infektion und die Virenmenge deutlich geringer. Die erneut Infizierten hatten im Schnitt weniger Antikörper. Die Autor/innen schließen, dass es wichtig ist, dass auch genesene jüngere Menschen geimpft werden, damit eine stabile Immunantwort vor erneuter Infektion oder als als asymptomatische Träger/innen verhindert wird (https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00158-2/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123057). In früheren Studien wurde beobachtet, dass Jüngere mit milden Symptomen eine schwächere Immunantwort als schwer Erkrankte haben.

Im Juli 21 veröffentlichte ein italienisches Forschungsteam die Antikörperergebnisse einer kleinen Gemeinde. In dieser kam es zu Beginn der Pandemie zu einem schweren Ausbruch. Damals wurden Massenabstriche durchgeführt und Antikörper gemessen. Damals erkannte man, dass auch viele Menschen mit keinen oder geringen Symptomen das Virus weitergeben können. Auch darauf begründeten die darauffolgenden und weltweit vorgenommenen Infektionsschutzmaßnahmen mit Lockdowns. Sie fanden, dass bei den meisten Menschen die Antikörpermengen auch nach neun Monaten noch hoch waren und auch das Virus neutralisieren konnten. Bei knapp 20 % fanden sie eine Erhöhung der Werte, was die Wissenschaftler/innen durch einen erneuten Kontakt mit dem Virus erklären. Sie fanden auch, dass die Antikörpertests verschiedener Hersteller teils unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Ein weltweit häufig verwendeter Test von Abbott zeigte häufig niedrigere Ergebnisse als ein anderer Test. Daher vermuten sie, dass Meldungen, wonach Antikörpermengen rascher abfallen möglicherweise überschätzt sind (https://www.nature.com/articles/s41467-021-24622-7, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125703).

Übertragen Kinder das Virus sehr häufig?

Dafür gibt es keine Hinweise. Aber die Beantwortung der Frage erfordert weitere wissenschaftliche Daten. Eine Studie der Charité konnte zeigen, dass Kinder vermutlich ähnlich infektiös wie Erwachsene sind. Dies wird als Argument gegen eine zu frühe Wiedereröffnung von Kitas und Schulen gesehen, da es nicht reicht, dass kranke Kinder zu Hause bleiben. Eine Studie, an der auch die Universitätsklinik Ulm beteiligt war, deutet darauf hin, dass Kinder sich eher weniger oft infizieren als Erwachsene. Interessant ist, dass Kinder in den ersten Wochen der Pandemie nur 3 % der nachgewiesenen Infizierten ausmachten, jedoch 13 % in der Bevölkerung repräsentieren. Ob sie also tatsächlich weniger oft infiziert werden, ist jedoch damit nicht gezeigt, denn gerade zu Beginn verbreitete sich das Virus durch Reiserückkehrer/innen und Kinder zeigen bei Infektion mildere oder keine Symptome und werden damit seltener getestet. Durch die Schließung der Kitas und Schulen ist es schwer einzuschätzen, wie die Rolle der Kinder bei der Übertragung des Virus im Alltag ist. Eine neuere US-Studie vom August zeigt jedoch, dass Kinder, auch wenn sie wenige oder keine Symptome haben, eine hohe Virusmenge im Rachen aufweisen können. Die milderen Verläufe bei Kindern könnten mit der niedrigeren Expression des SARS-CoV-2-Rezeptors ACE2 zusammenhängen, der in der Schleimhaut untersucht wurde (https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)31023-4/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115813).

Kinder erkranken insgesamt seltener als Erwachsene und zeigen mehr asymptomatische oder milde Verläufe. In Deutschland waren nur drei Todesfälle unter den über 9.000 Verstorbenen unter 18 Jahre alt. Weltweit waren weniger als 10 % der nachgewiesen Infizierten Kinder. Die Werte galten für die erste Pandemiewelle. Doch erscheint es, trotz Mangel an Studien, plausibel, dass sie durch engen Kontakt untereinander (auch in Kitas und Schulen) das Virus in bestimmten Settings häufig übertragen. Zu dieser Einschätzung passt eine Studie der amerikanischen CDC. In einem amerikanischen Sommercamp kam es zu einem Ausbruch von COVID-19. Von den 600 Anwesenden wurden mehr als 300 getestet, davon hatten ungefähr zwei Drittel das Virus (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115229). Eine weitere Untersuchung in den USA deutet an, dass v. a. Kleinkinder erheblich höhere Viruskonzentrationen aufweisen könnten. Weitere Studien müssen dies jedoch bestätigen und es bedeutet nicht automatisch eine höhere Infektiosität (https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2768952, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115218).

In einem narrativen Review untersuchten Forscher/innen die Rolle von Kindern während der Pandemie. Sie beklagen einen Mangel an Studien mit aussagekräftigem Design. Die vorliegenden Daten sprechen aber dafür, dass Kinder nicht Treiber der Pandemie sind, auch bei Schulöffnungen. Kinder sind selten der Indexfall (Fall von dem ein Infektionscluster ausgeht) und die sekundäre Befallsrate ist gering (die Anzahl der infizierten Personen durch einen Indexfall). Sie ist das direkteste Maß für die Infektiosität eines Erregers (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214816).

Persönliche Einschätzung / Kontroverse: Eine Studie stand lange im medialen Mittelpunkt, da dem Leiter der oben erwähnten Charité-Studie, Christian Drosten, vorgeworfen wurde, die Daten seien fehlerhaft ausgewertet worden. Die Statistik wurde überarbeitet, die

grundsätzlichen Ergebnisse blieben jedoch gleich. Ein solcher Prüfvorgang mit Kritik an einer Studie durch Kollegen (sogenannter Peer Review) ist völlig normal in der Wissenschaft. Gerade dafür sind Vorabveröffentlichungen gedacht – die Server, die solche Preprints veröffentlichen, verweisen darauf, dass die Artikel noch nicht begutachtet sind und die Ergebnisse mit großer Vorsicht interpretiert werden sollten. Gute Wissenschaft muss immer kritikfähig bleiben, offen sein für neue Erkenntnisse aufgrund der sich ändernden Datenlage. Das kann gerade auch bei sehr gut informierten Fachleuten zu sich ändernden Aussagen führen. Das heißt nicht, dass man wankelmütig ist, sondern offen ist für neue Ergebnisse. Natürlich ist eine umfangreiche Fachkenntnis dafür überragend wichtig.

Berliner Forscher/innen fanden heraus, dass Kinder (acht bis elf Jahre) deutlich weniger Aerosole ausscheiden. Das galt beim Sprechen, Singen und beim ruhigen atmen. Nur beim Rufen waren die Partikelwerte ähnlich denen von Erwachsenen. Die Autor/innen weisen darauf hin, dass diese Ergebnisse auch in die Bewertung eingehen könnten, ob man bei Kindern die gleichen Schutzmaßnahmen z. B. in Schulen und Chören benötigt wie Erwachsene (, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127409).

Sind Schulen Treiber der Pandemie?

Mit den Schuleröffnungen im Herbst wurde immer wieder die Sorge geäußert, ob wir in Anbetracht der massiv steigenden Infiziertenzahlen die Schulen offenlassen können. Diese Entscheidung ist durch die von allen akzeptierte hohe Bedeutung von Präsenzunterricht für die Entwicklung von Kindern besonders schwierig. An Frankfurter Schulen wurde das Infektionsgeschehen durch das Gesundheitsamt genauer untersucht. Wenn ein/e Schüler/in oder Lehrkraft infiziert war, wurde den Sitznachbar/innen oder sonstigen Kontaktpersonen ein Test angeboten. Die Rate positiver Tests war aus Sicht der Autorin erstaunlich niedrig. Meist waren weniger als ein Prozent aller getesteten Kontaktpersonen positiv. Daraus kann man schließen, dass es in den Schulen nur selten zu Übertragungen kommt. Diese und weitere Studien konnten zeigen, dass sich Schüler/innen häufiger außerhalb der Schulen infizierten. Auch zeigen mehrere Studien, dass es auch bei Kindern keine höhere Dunkelziffer als bei Erwachsenen zu geben scheint. Diese Befürchtung wurde geäußert, da Kinder durch asymptomatische Verläufe eine Infektion unentdeckt durchmachen könnten. Die Autorin der Frankfurter Studie vermutet, dass die Hygienekonzepte der Schulen durch das grundsätzliche Einhalten der AHA-L-Regeln (Abstand, Hygiene, Alltagsmaske, Lüften) funktionierten. Sie und andere Fachgesellschaften warben jedoch dafür, dass man „kreativer" werden solle im Umsetzen von Hygienekonzepten, z. B. beim Transport zur Schule. Das könne sinnvoller sein als häufiges Testen oder Quarantänisierung der Kontaktpersonen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=217182). Eine weitere Studie aus Rheinland-Pfalz zwischen August und September weist auf wenige Infektionen in Schulen und Kitas hin, jedoch kam es zu mehr Infektionen in Kitas. Während sich in Schulen v. a. Schüler/innen untereinander ansteckten, waren es in Kitas häufiger die Erzieher/innen, die die Kinder infizierten. Wie auch aus früheren Studien bekannt, gingen circa 80 % der Infektionen von 20 % der Personen aus (Superspreader) (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.04.21250670v2, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121635).

Persönliche Anmerkung: Diese Studie ist nur eine von vielen Studien und gibt daher nicht die komplette Studienlage und Realität wieder. Auch fand sie zu einem Zeitpunkt statt, als es wesentlich weniger Neuinfektionen gab.

Fachgesellschaften legten im Februar 2021 eine Leitlinie für Schulöffnungen in der Pandemie vor: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-076k_Praevention_und_Kontrolle_SARS-CoV-2-Uebertragung_in_Schulen_2021-02_01.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120955.

Wie können uns Kläranlagen als Frühwarnsystem dienen?

In Paris und auch in Deutschland wurden Klärwerkproben auf die Menge an Virus-RNA getestet und mit den Infiziertenraten verglichen. Es wurde eine positive Korrelation festgestellt. Damit könnte man größere Bevölkerungsgruppen auf aktuell Infizierte und die Tendenz der Entwicklung der Neuinfektionen untersuchen und ein flächendeckendes Frühwarnsystem entwickeln, da auch nicht-symptomatische Infektionen auffällig würden. Ein solches Vorhaben wird derzeit im Berchtesgadener Land und in vielen anderen Modellprojekten in Deutschland getestet. Theoretisch kann es auch für andere Infektionskrankheiten genutzt werden.

Bei einer Analyse der Ergebnisse im Berchtesgadener Land fand man heraus, dass die Viruslast circa sieben bis zehn Tage vor Zunahme der klinischen Fälle anstieg und damit als Frühmarker für lokale Ausbrüche dienen kann (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=219989).

Wie hängen Pollen und Infektionen mit SARS-CoV-2 zusammen?

Forscher/innen aus Deutschland konnten auf mehreren Kontinenten einen Zusammenhang zwischen der Menge an Pollen und den lokalen Infektionsraten feststellen. Dass Pollen Atemwegserkrankungen begünstigen ist schon länger bekannt. Die Expert/innen raten umso mehr dazu, Partikelfiltermasken zu tragen, die auch Pollen abhalten (https://www.pnas.org/content/118/12/e2019034118, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121870.

Worauf begründet sich die No-COVID-Strategie?

Dieser auch von deutschen Wissenschaftler/innen, Mediziner/innen und Ökonom/innen ersonnene Aktionsplan ist nicht mit der Zero-COVID-Bewegung zu verwechseln, die auch nichtwissenschaftliche Elemente enthält und einen längeren Lockdown vorschlägt. Die Rationale bei No-COVID basiert auf den exponentiellen Infektionsraten, d. h., dass in kurzer Zeit massive Zunahmen der Infizierten ohne Schutzmaßnahmen möglich sind – siehe simulierte Berechnungen bei einer der vorherigen Fragen. Die Kontrolle ist massiv erschwert, wenn die Infiziertenzahlen nicht nahe Null sind. Ein „Köcheln auf kleiner Flamme“ ist nicht möglich, Risikogruppen können nicht ausreichend geschützt werden und man bewegt sich über sehr lange in einem belastenden Lockdown, der jedoch insuffizient ist, wenn er bei zu

hohen Zahlen (z. B. unter 50/100.000 in 7 Tagen) gelockert wird. Durch einen effizienten, kürzeren Lockdown sollen „grüne Zonen" entstehen lassen, in denen der Lockdown weitgehend aufgehoben werden kann. Menschen aus „roten Zonen" sollen nicht in die „grünen Zonen" einreisen. Die Autor/innen vermuten, dass die Aussicht auf eine „grüne Zone" motivierend auf die Bevölkerung wirkt. Lokale Ausbrüche werden hingegen sehr umfangreich eingedämmt durch Tests, Kontaktnachverfolgung und Quarantänemaßnahmen. Die Arbeit soll, wenn möglich, im Home Office gemacht werden, bzw. umfangreiche Hygienekonzepte an der Arbeitsstelle angewandt werden. Beispiele in anderen Ländern wie Australien zeigen, dass es möglich ist. Auch in Deutschland erreichte man im Sommer nach der ersten Welle durch einen harten Lockdown zeitweise eine Inzidenz von 2,5/100.000 pro Woche (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00150-1/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120636, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121055, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120731).

Persönliche Einschätzung: Angesichts der Natur des Virus (siehe exponentielle Verbreitung in vorheriger Frage), scheint diese Strategie äußerst logisch. Die Herausforderung bei dieser Strategie ist die hohe Kooperationsbereitschaft in breiten Teilen der Gesellschaft und die supranationale Organisation von Ländern mit so viel Mobilität zwischen den Nationen wie in Europa. Es gibt Nationen, die zeigten, dass diese Strategie funktioniert und dauerhaft der Wirtschaft weniger Schaden zufügt, wie Australien oder Taiwan.

Wie kann man Gesellschaften vor der Pandemie schützen?

Diese Frage ist sehr komplex und doch gibt es dazu grundsätzlich zwei sehr unterschiedliche Ansichten. Die eine Gruppe von Politiker/innen und Expert/innen – ich würde vermuten, dass diese deutlich in der Mehrheit sind – verfolgt einen Ansatz, das Infektionsgeschehen in der Breite der Bevölkerung zu unterdrücken, mit dem Ziel, dass dadurch die Infektionszahlen insgesamt geringgehalten werden. Dadurch würden auch die Risikogruppen geschützt, das Gesundheitssystem nicht überlastet. Es wird Zeit gewonnen, um wirksamere Therapien und einen Impfstoff zu entwickeln. Umgekehrt vertreten manche Forscher/innen und Politiker/innen ein Konzept das auf Herdenimmunität setzt. Dabei werden Risikogruppen stärker isoliert (Cocooning) – Schweden verfolgte einen solchen Weg. Im Herbst veröffentlichten drei Wissenschaftler/innen die sogenannte Great Barrington Declaration, die diesen Weg unterstützt, auch Tausende Ärzt/innen und Wissenschaftler/innen unterzeichneten sie. Sie verweisen darauf, dass man dadurch ein relativ normales Leben mit geringen Belastungen für Kinder und die Wirtschaft erreichen kann, ältere und vorerkrankte Menschen jedoch müssten besser isoliert werden. 80 Wissenschaftler/innen reagierten mit dem John Snow Memorandum: sie sehen eine solche Vorgehensweise als einen gefährlichen Irrweg, der auch unethisch sei. Zum einen könnten Risikogruppen nicht genügend isoliert werden und auch dieser Vorgang sei an sich nicht ethisch, da ein großer Anteil der Bevölkerung dazu gehöre. Es gebe weiterhin auch bei jüngeren, zuvor gesunden Menschen Hinweise auf langanhaltende Beschwerden (long COVID) oder vermehrt schwere Verläufe mit Intensivpflichtigkeit und Sterbefälle bei jüngeren Menschen. Außerdem wisse man noch nicht genug über die Ausbildung einer Immunität, womöglich könnte es zu einer endemischen

Ausbreitung des Virus kommen, die die Risikogruppen deutlich mehr gefährden könnte. Und letztlich sehen sie die Möglichkeit, die wirtschaftlichen Folgen zu minimieren und das Gesundheitssystem nicht zu überlasten, wenn die Infektionszahlen gering gehalten werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117444). Auch der Chef der WHO, Ghebreyesus betonte, dass eine Strategie der Herdenimmunität unethisch und noch nie in der Geschichte der Menschheit verfolgt wurde. Die Frage ist so komplex, da sie viele Fachbereiche und auch soziale, politische, emotionale und ethische Aspekte betrifft. Ich würde auf jeden Fall empfehlen, die Frage nicht uninformiert oder zu schnell zu beantworten. Die Deutsche Gesellschaft für Virologie warnte ebenfalls ausdrücklich vor dem Konzept einer Herdenimmunisierung durch Risikogruppenisolation. Die Risikofaktoren seien zu den oben genannten Argumenten viel zu heterogen. Die Kontrolle über die Ausbreitung würde außerdem sehr schnell verloren werden und damit könnten Risikogruppen nicht mehr geschützt werden. Sie gehen davon aus, dass schon ab einer Schwelle von 20.000 Infektionen/Tag die Gefahr besteht, dass die Krankenhäuser überlastet wären (**Persönliche Anmerkung:** Im Rückblick war diese Zahl sehr gut eingeschätzt). Auch der Ulmer Virologe Stamminger gehört zu den Verfassern (https://www.g-f-v.org/node/1358). Der Virologe Drosten äußerte sich Anfang September mit pragmatischen Vorschlägen, die von der gängigen 14-tägigen Quarantäne abweichen. Er meint, dass die aktuellen Zahlen nicht nur höher sind, weil wir viel testen (das hätten wir auch im Frühjahr schon), diese Zahlen seien real. Im Gegenteil seien sie immer noch unterschätzt, da zu Beginn der zweiten Welle gerade junge Menschen betroffen waren, die oft nur milde Symptome hätten oder diese womöglich sogar verschleiern würden, da sie zuvor viele Leute trafen. Um die Akzeptanz der Maßnahmen in der Bevölkerung und um einen zweiten de facto Lockdown bei steigenden Infektionszahlen zu vermeiden, sprach sich der Experte damals für eine Verkürzung der Quarantäne auf fünf Tage nach Kontakt aus. Dieses Cluster aus Kontaktpersonen müssten dann mit einem Abstrich nach den fünf Tagen „freigetestet" werden. Er geht davon aus, dass Genesene für die Dauer der Pandemie immun sind und wirbt für das Tragen von Masken. Gerade wenn man die Corona-App nicht nutze, wäre es sehr sinnvoll, wenn man ein Kontakttagebuch führt, insbesondere, wenn man eine größere Zahl von Menschen trifft. Er beschrieb schon damals ein plötzliches Ansteigen der Infiziertenzahlen, das scheinbar ohne Ursache auftrete (siehe Perkolationseffekt, vorige Frage).

Persönliche Einschätzung: Die Strategie der breiten Unterdrückung von Infektionen scheint aufzugehen, angesichts der Zulassung mehrerer Impfstoffe.

Wieso stiegen die Infiziertenzahlen im Herbst 2020 so rasant?

Dafür gibt es viele Gründe. Sprunghafte Anstiege, wie sie zuvor auch in Frankreich auftraten, könnten durch den Sickereffekt (Perkolation) bedingt sein. Dieser beschreibt die plötzliche, starke Ausbreitung, wenn sich „Cluster" von isolierten Infektionsketten miteinander verbinden. Die Kontrolle der Epidemie ist dann schwieriger. Außerdem spielen jahreszeitliche Effekte eine Rolle.

Quelle: RKI (Täglicher Lagebericht vom 20.10.2020)

Demografische Verteilung der COVID-19-Fälle (bis 20.10.2020)

Zu Beginn der Pandemie kam es zunächst zu einem Anstieg der Fälle bei jüngeren Altersgruppen mit einem dann folgenden starken Anstieg bei den über 80-Jährigen. Seit Meldewoche 29 stiegen erneut die Fälle in der jungen Erwachsenengruppe, seit Woche 40 (Anfang Oktober) stiegen alle Altersgruppen an. Besonders der Anstieg in der Gruppe der über 80-Jährigen war sehr bedenklich, da hier die meisten Todesfälle bei der ersten Welle verzeichnet wurden. Die Sterblichkeit in dieser Altersklasse liegt bei über 10 %.

Nach der ersten Welle wurde die Nationale Teststrategie geändert. Es wurden nun auch asymptomatische Kontaktpersonen getestet. Die Testmengen wurden deutlich erhöht, damit sank die Positivquote, jedoch wurden auch mehr Fälle entdeckt. Nach den Grenzöffnungen waren Reisen wieder möglich. Um Reiserückkehrer zu testen, wurden die Testkapazitäten nochmals deutlich auf über eine Million pro Woche fast verdoppelt. Die Positivrate blieb aber weiterhin bei ein %. Daher ist davon auszugehen, dass durch die Reisen viele neue Infizierte nach Deutschland kamen. Zeitweise konnten 50 % der wahrscheinlichen Infektionsorte im Ausland identifiziert werden. Seit einigen Wochen steigen die Positivquoten deutlich bei sogar weiterhin steigenden Testmengen. Ein klarer Hinweis, dass wir nicht nur besser testen! Falsch-positive Ergebnisse werden nach Experteneinschätzung bei einer Rachenabstrich-PCR als sehr selten angenommen (Ein kleines Beispiel aus eigener Erfahrung: im Rahmen einer Testreihe für Medizin- und Zahnmedizinstudierende, die ich im Wintersemester begleitend zu Lehrveranstaltungen im Rahmen einer Studie organisierte, fanden wir bei 430 Abstrichen keinen einzigen positiven Fall. Bei einer anderen Runde fanden wir auch asymptomatisch Infizierte. Die Ergebnisse späterer Abstriche waren mit dem positiven Befund vereinbar, also sehr wahrscheinlich richtig positiv). Die Spezifität liegt bei nahezu 100 %, d. h. die Zielgenauigkeit, dass nur der gesuchte Erreger erkannt wird. Die Sensitivität (Empfindlichkeit) ist etwas geringer, d. h. ein kleiner Teil der Infizierten wird nicht erkannt.

Die Positivrate lag Ende Dezember bei 11,8 %. Saarbrückener Forscher/innen haben Anfang Dezember prognostiziert, dass auch mit hartem Lockdown vor Weihnachten 30.000 Menschen an COVID-19 zu Jahresende verstorben sein werden (Anmerkung des Autors: diese Prognose war korrekt). Wenn es keinen harten Lockdown geben wird, sagten sie mit einer Computersimulation voraus, dass bereits Mitte Januar eine Verdopplung der Todeszahlen von Anfang Dezember möglich ist.

Die Infektionssterblichkeit wurde in einer Metaanalyse aus Seroprävalenzstudien (Antikörper-Positive in einer Population) und aus umfangreichen Abstrich-PCR-Analysen (Virus-Positive) folgend errechnet: Ab 20 Jahre steigt die Sterblichkeit um den Faktor 10 bis sie im Alter von 82 Jahren bei 10 % liegt. Für alle Altersgruppen zusammen liegt sie bei 1,61 %. Die Infektionssterblichkeit im Sommer lag in Deutschland bei circa 0,39 %. Das lag neben saisonalen Effekten vermutlich an einer effektiven Kontaktpersonennachverfolgung und Isolierung von Risikogruppen. Es gab im Sommer in der Gruppe der über 80-Jährigen weniger Tote als bei den jüngeren Gruppen. Ab September stiegen jedoch auch die Fallzahlen bei den Älteren, wie in allen Altersklassen, massiv an, nachdem zunächst immer mehr Jüngere infiziert waren. Hier wurde vermutlich ein Kipppunkt überschritten, so dass Infektionen auf die Risikogruppen vermehrt übertragen wurden. Forscher/innen warnen eindringlich, dass es mit Beginn einer solchen Dynamik sehr schwierig wird, die Pandemie unter Kontrolle zu bringen, die Fall- und Sterbezahlen können exponentiell in kurzer Zeit steigen. Spätestens wenn die Kapazitäten der Krankenhäuser ausgereizt sind, kann dann nur noch mit sehr viel restriktiveren Maßnahmen reagiert werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=216526).

Wo steckten sich die Menschen zu Beginn der zweiten Welle an?

Während im Sommer vor allem Reiserückkehrerinnen und -rückkehrer das Infektionsgeschehen bestimmten, ereignen sich seit Herbst die meisten Ansteckungen im Inland. Die Übertragungen fanden besonders im Privaten statt: im familiären Umfeld und bei Feiern in Innenräumen. Seit dem Winterbeginn fanden Ausbrüche besonders in Alten- und Pflegeeinrichtungen statt mit besonders verheerenden Auswirkungen.

Das RKI weist in seinem Lagebericht vom 20.10. 2020 darauf hin, dass die meisten Übertragungen bei privaten Feiern stattfinden, weniger in Schulen, Arbeitsumfeld oder in Verkehrsmitteln (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Okt_2020/2020-10-20-de.pdf?__blob=publicationFile). RKI-Chef Wieler erklärt den Umstand der geringen Übertragungen in öffentlichen Verkehrsmitteln, weil sich dort wenig und auch nicht laut unterhalten wird.

Quelle: RKI (Täglicher Lagebericht vom 20.10.2020)

Ausbruchsgeschehen in verschiedenen Settings im Herbst

Diese Grafik gibt den Anteil der zuordnungsbaren Ausbruchsgeschehen zu verschiedenen Settings nach den Kalenderwochen an. Ausbrüche sind definiert als mindestens fünf Übertragungen. Es konnte jedoch nur bei einem Viertel aller gemeldeten Ausbrüche das Setting zugeordnet werden. Man sieht, dass es im Frühjahr vor allem in Altenheimen und im Gesundheitswesen Ausbrüche gab. Im Sommer dominierten Ausbrüche im Arbeitsumfeld und im Haushalt, derzeit sind es überwiegend private Settings (Familie, Feiern). Bedenklich sind die aktuell steigenden Ausbrüche in Pflege- und Altenheimen. Überraschend ist außerdem, dass wenige Übertragungen in Gaststätten, Hotels und im Gesundheitswesen passierten.

Wie erklärt sich, dass die Todeszahlen während der zweiten Welle verzögert stiegen?

Mitte August 2020 lag die Rate der nachgewiesenen Neuinfektionen vier Mal so hoch wie Anfang Juli in Deutschland. Trotzdem blieb die Anzahl der Menschen, die stationär aufgenommen wurden oder auch die COVID-19-Sterberate stabil niedrig. Es gibt keine definitive Erklärung dafür, aber mehrere Faktoren gelten als wahrscheinliche Ursachen: Ein Hauptunterschied bestand in der Altersverteilung. Bei der ersten Welle lag der Altersdurchschnitt bei circa 50 Jahren in Deutschland, im Frühherbst bei 32 Jahren. COVID-19 verläuft im Alter im Durchschnitt schwerer. Hinweise, dass das Virus durch Mutationen schwächer wurde, gab es jedoch nicht. Im Wesentlichen hat sich SARS-CoV-2 bis zum Spätsommer 2020 nicht verändert. Ein weiterer Grund für die im Vergleich zum Frühjahr geringere Sterblichkeit im Spätsommer und Frühherbst könnte die mittlerweile verbesserte Behandlung von schweren Fällen sein. Patienten werden nun gezielter antiviral, gerinnungshemmend und immunmodulierend behandelt. Ein vermutlich entscheidender Grund war die damals noch recht gut funktionierende Abschirmung von Risikogruppen. Jedoch war es wahrscheinlich, dass mit steigenden Infektionszahlen bei den Jüngeren häufiger Übertragungen auch auf Ältere stattfinden werden – was dann auch geschah. Es gibt in der Epidemiologie den Begriff des Perkolationseffekts (lat. percolare: durchsickern). Ist die

Infiziertenzahl gering, bestehen isolierte Cluster Infizierter. Ab einem Schwellenwert verbinden diese sich zeitgleich und so steigen die Zahlen sprunghaft an. Da andere Länder eine größere Infektionsmaße im Hintergrund hatten, kam es bei diesen früher zu diesem extremen Anstieg, z. B. in Frankreich.

Quelle: Der Spiegel

Sickereffekt

Zunächst sind die Cluster isoliert (links), ab einem Schwellenwert verbinden sie sich und die Virusausbreitung ist nicht mehr kontrollierbar (rechts).

Hinweis des Verfassers: Seit Ende Oktober 2020 stiegen auch die Todeszahlen, die in Verbindung mit COVID-19 stehen, an. Wie in der folgenden Abbildung zu sehen ist, seither auch wieder die COVID-19-belegten Intensivbetten stark an. Wir müssen daher mit einer weiteren Zunahme der COVID-19-Sterbefälle rechnen.

Quelle: DIVI-Intensivregister Tagesreport vom 30.10.2020

Trendreihen der Intensivregister-Daten

Die obere Kurve zeigt die Intensivbettenbelegung durch COVID-19-Patienten. Im April waren es knapp 3.000 am Höhepunkt. Im Sommer waren es nur wenige Hundert. Folglich sinken auch die freien Intensivbetten (mittlere Kurve).

Ergänzung der Antwort, Januar 2021: Diese Frage wurde Ende Oktober 2020 formuliert und beantwortet. Im Folgenden einige Daten circa drei Monate später dazu. Eine Sonderauswertung der vorläufigen Sterbezahlen ergab für Deutschland Mitte November eine Übersterblichkeit von circa 10 % (im Dezember 29 %), in Sachsen bei über 40 % (im Dezember mehr als 100 %!), das bedeutet, dass um diesen Prozentsatz mehr Menschen starben als im gleichen Zeitraum der vier Vorjahre im Schnitt. Dieser Trend beschleunigte sich weiter. So starben in der zweiten Dezemberwoche fast ein Viertel mehr Menschen in Deutschland, in Sachsen 88 % mehr. Schon in der ersten Welle lag die Übersterblichkeit im April bei 10 % in Deutschland, was ziemlich genau der Anzahl der an COVID-19 Verstorbenen entspricht (https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/01/PD21_044_12621.html, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120676). In Europa berichteten die Schweiz, Slowenien, Italien, Österreich und Portugal über eine hohe Übersterblichkeit. Hier die aktuelle Grafik der Intensivbettenbelegung mit COVID-19-Fällen. Erfreulicherweise sinken seit zweiter Dezemberhälfte die Zahlen von COVID-19-Patienten in Intensivbetten.

Quelle: DIVI-Intensivregister Tagesreport vom 22.05.2020

Trendreihen der Intensivregister-Daten

In der oberen Kurve (orange) sieht man die durch COVID-19-Fälle belegten Intensivbetten. Die drei Wellen entsprechen den Infektionswellen. Unten (gelb) die Anzahl freier Intensivbetten.

Quelle: DIVI-Intensivregister Tagesreport vom 26.12.2020 (links) und vom 22.05.2021 (rechts)

COVID-19-Fälle pro Intensivbett auf Kreisebene

Ohne Meldungen in Grau, ohne COVID-19-Fälle auf Intensivstation in Weiß. Die dunkelsten Landkreise weisen eine Intensivbettenbelegung durch COVID-19 von mehr als 70 % auf. Dunkelblaue Landkreise weisen auf eine Intensivbettenauslastung von deutlich über 50 % der Intensivkapazitäten durch COVID-19-Fälle hin.

Wie hoch war die Durchseuchung in Deutschland vor der Impfkampagne?

Diese Frage war besonders nach der ersten Infektionswelle sehr bedeutsam, da man von einer großen Dunkelziffer nicht nachgewiesener Infektionen ausging. Das beste Mittel um einen Eindruck über die tatsächlich Infizierten zu erhalten, sind Antikörperstudien (Seroprävalenzstudien). Dabei wird das Blut auf Vorliegen SARS-CoV-2-spezifischer Antikörper untersucht. Voraussetzung für die Aussagekraft ist, dass möglichst viele Menschen, die infiziert waren, Antikörper bilden und diese auch über Monate nachweisbar sind.

Lange Zeit konnte man solche Aussagen bundesweit nicht treffen. Das RKI und andere Forschungsinstitute untersuchen das Infektionsgeschehen in Deutschland derzeit in ausgesuchten Bevölkerungsgruppen (z. B. Mitarbeiter/innen im Gesundheitssystem) oder in ausgesuchten, möglichst repräsentativen Populationen. Natürlich ist das Infektionsgeschehen sehr heterogen mit Hotspots wie Heinsberg, Tirschenreuth, Berchtesgaden. In München wurde nach der ersten Welle eine repräsentative Untersuchung durchgeführt und bei 1,7 % Antikörper gefunden. Laut einer Pressemitteilung Ende Dezember 20 waren 3 % positiv, wobei die Dunkelziffer deutlich niedriger war als bei der ersten Welle, was für eine effiziente Testung durch Abstriche spricht. In der Studierendenstudie, die wir derzeit durchführten, hatten circa 6-9 % Antikörper im November, je nach Semester. Junge Menschen haben meist mehr Sozialkontakte und mildere Erkrankungsverläufe, daher könnte die Durchseuchung dann auch höher sein.

In einer Studie im Hotspot Tirschenreuth wurden in der ersten Jahreshälfte nur 20 % der Infizierten entdeckt. Auf einen bekannten Fall kamen vier weitere, die Antikörper hatten. Das Verhältnis war stark vom Alter abhängig: die Dunkelziffer bei Jugendlichen lag bei über 90 % (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.29.21254343v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122964).

Warum ist/war die Fallsterblichkeit in den Ländern so unterschiedlich?

Diese Frage ist nicht abschließend geklärt. Ein Indikator für die Schwere der Pandemie in einem Land ist die Dauer der Übersterblichkeit. Hier ein Vergleich zwischen Ländern während der ersten Welle: in Deutschland war sie 44 Tage erhöht, Frankreich 68 Tage, Italien 97 Tage, in den USA sogar 183 Tage. Vermutlich spielen viele Faktoren eine Rolle: 1.) Unterschiedliche Testmengen (die Sterblichkeit pro Infizierte sinkt in der Statistik, wenn möglichst alle Infizierten nachgewiesen werden. 2.) Lokale Häufungen und Überlastungen des Gesundheitssystems. 3.) Unterschiedliches Patientenkollektiv (Ältere und Vorerkrankte haben häufiger schwere Verläufe). 4.) Versorgung zu Hause oder in der Klinik: Ein Ärzteblattartikel verweist darauf, dass 85 % aller COVID-19-Patienten in Deutschland ambulant (mittlerweile sogar mehr), also meist hausärztlich versorgt werden. Damit waren die Kliniken entlastet und konnten sich auf die schwer kranken Fälle konzentrieren und diese optimal versorgen, was die Sterblichkeit gesenkt

haben könnte. Jedoch dürfen plötzliche Verschlechterungen nicht übersehen werden, gerade außerhalb des Krankenhauses, und auch milde Verläufe brauchen eine gute medizinische Versorgung. Durch die Versorgung kommt es zu weniger Übertragungen in Krankenhäusern (in anderen Ländern waren die Anteile der Infektionen im Gesundheitssystem, v. a. in Krankenhäusern zum Teil enorm), Quellen: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=213511; https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=111501. 5.) Unterschiedliche Zeitpunkte der epidemischen Ausbreitung (auch in Deutschland ist die Sterblichkeit der gemeldeten Fälle später im Verlauf der ersten Infektionswelle gestiegen, da COVID-19-Patienten häufig erst spät versterben). 6.) Unterschiedliche regionale Bedingungen: z. B. Klima, Bevölkerungsdichte, Altersverteilung, Anteil Vorerkrankter. 7.) Unterschiedliche Maßnahmen zur Kontaktreduzierung (auch der Beginn dieser Maßnahmen). Im Verlauf der zweiten Welle haben sich die Fallsterblichkeiten in den entwickelten Ländern deutlich angeglichen. Jedoch gibt es Länder oder Regionen, in denen die Fallsterblichkeit deutlich geringer ist, z. B. Indien oder Afrika. Zum einen werden hier Infizierte und COVID-19-Verstorbene sehr wahrscheinlich weniger genau erfasst, zum anderen dürfte hier Punkt sechs entscheidend sein: die Menschen dort jünger und haben seltener die COVID-19-Risikoerkrankungen. Klimatische Faktoren dürften nur eine geringe Rolle spielen.

Reinhard Busse, Professor für Management im Gesundheitswesen, äußerte sich kürzlich bei einer Fachkonferenz zum Thema Sterblichkeit und kam zu ähnlichen Befunden, weshalb Deutschland vergleichsweise gut durch die erste Welle der Pandemie kam. Bei uns wurden nur etwa 20 % der Infizierten in der ersten Infektionswelle in Krankenhäusern behandelt (davon jeder dritte Patient auf einer Intensivstation), in Frankreich 70 %, in Spanien 50 %. Auch die Rachenabstriche wurden überwiegend nicht in Krankenhäusern durchgeführt. Während dies in Frankreich in 70 % der Fälle in Krankenhäusern passierte, waren es in Deutschland nur 5 %. Die Isolierungsmaßnahmen durch die Gesundheitsämter funktionierten ebenfalls vergleichsweise gut. Außerdem wurde in Deutschland mehr getestet als in den oben genannten Ländern so, dass wir vermutlich das tatsächliche Infektgeschehen besser im Blick hatten. Stephanie Stöck, Professorin für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie, sieht weitere Gründe für die gute Krisenbewältigung in Deutschland in der großen intensivmedizinischen Kapazität und der raschen Verschiebung planbarer Eingriffe. Dadurch hatten die Krankenhäuser ausreichende Kapazität für COVID-19-Fälle. Ende September präsentierte Reinhard Busse eine europäische Studie, die zeigte, dass Länder oder Regionen in Europa, die eine gute ambulante Versorgungsstruktur und außerhalb von Kliniken hohe Testkapazitäten hatten, besser durch die erste Welle der Pandemie kamen. Die Rolle der Intensivkapazitäten hält er für wichtig, aber im Ländervergleich meist überschätzt, da nur in wenigen Regionen oder Ländern (Norditalien, Schweden) dieser Mangel relevante Auswirkungen auf die Patientenversorgung gehabt haben dürfte.

Persönliche Anmerkung: Wer mehr testet, erhöht vermutlich insbesondere den entdeckten Anteil milder Verläufe, da diese weniger leicht zu erkennen sind. Auch das erklärt die verschiedenen Anteile an in Krankenhäusern versorgten Menschen zwischen den Ländern. Es zeigt aber auch, dass wir „Glück" im Unglück hatten, insofern die erste Welle bei uns später als in anderen Ländern startete und wir daher den Anstieg der Infektionen früher bemerkten und

Maßnahmen einleiten konnten. Es gilt als Erfolg der Politik und des Gesundheitssystems, dass dies rasch und flächendeckend funktionierte.

Auch das RKI weist im Epidemiologischen Bulletin (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/14_20.pdf?__blob=publicationFile) auf diese Unterschiede zwischen den Ländern hin. So könnte es sein, dass Deutschland eine vergleichsweise niedrige Sterberate hat, weil wir auch milde Verläufe häufiger erfassen durch eine hohe Dichte an Testmöglichkeiten.

Warum ist in manchen Weltregionen, wie Afrika, die Fallsterblichkeit niedrig?

Bis Mitte Oktober infizierten sich in Afrika (Bevölkerung 1,2 Milliarden) offiziell 1,6 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2, 38.000 Todesfälle werden COVID-19 zugeschrieben. In Europa (Bevölkerung 600 Millionen) kamen bei 4 Millionen gesicherten Infektionen 200.000 Menschen durch COVID-19 um. Es stellen sich die Fragen, warum in Afrika weniger Menschen an COVID-19 erkranken und ob weniger Menschen als in Europa bei einer Infektion versterben. Diese Frage ist nicht abschließend geklärt. Zum einen wird in Afrika viel weniger getestet, jedoch wird dagegengehalten, dass eine deutlich erhöhte Sterblichkeit auch trotz teilweise schlecht ausgerüsteter Gesundheitssysteme auffallen würde. Ein möglicher Grund könnte sein, dass afrikanische Länder häufig sehr früh, bereits vor dem Auftreten eines Falls im Land, in den Lockdown gingen. Außerdem kümmern sich Community Health Worker um die Aufklärung, Kontaktverfolgung und Hygiene. Es gibt auch zwei wissenschaftliche Hypothesen, die den Unterschied erklären könnten: Das Durchschnittsalter ist in Afrika mit 19 Jahren deutlich niedriger als in Europa. Neun von zehn Infizierten waren unter 60 Jahren, also nicht einer Risikogruppe zugehörig. Zum anderen kommen lebensstilbedingte Krankheiten wie koronare Herzkrankheit, Diabetes etc. seltener vor. Viele Afrikaner/innen sind vermutlich deutlich mehr Keimen ausgesetzt aufgrund klimatischen und ökonomischen Bedingungen. So konnte gezeigt werden, dass Afrikaner/innen mit einer hohen Keimexposition eine andere Immunreaktion zeigen als Afrikaner/innen mit geringer Aussetzung. Kann es also sein, dass das Immunsystem einer Person aus einer „keimarmen" Gesellschaft überreagiert auf SARS-CoV-2? Diese Frage ist noch nicht sicher zu beantworten.

COVID-19-Erkrankung und Gesundheitssystem

Welche Symptome deuten auf COVID-19 hin?

Die häufigsten Symptome in Deutschland sind Fieber, Husten, Schnupfen (je weniger als 50 %) sowie Geruchs- und Geschmacksstörungen. Außerdem treten Abgeschlagenheit, Halsschmerzen, Kopf- und Gliederschmerzen, Verdauungsprobleme u. a. auf. Nicht jeder Erkrankte entwickelt alle Symptome.

Was soll ich tun, wenn ich COVID-19-typische Symptome habe?

COVID-19 ähnelt häufig banalen Erkältungskrankheiten oder einer Grippe, jedoch sind die Krankheitszeichen sehr variabel. Die häufigsten Symptome bei COVID-19 sind Husten, Schnupfen, Fieber und Geruchs-/Geschmacksstörungen. Letztere werden mittlerweile als COVID-19-typischste der häufigen Symptome gesehen. Auf sie sollte gerade auch bei milden Verläufen geachtet werden. Das RKI empfiehlt mittlerweile bei allen Menschen mit Erkrankungen der Atemwege oder Geruchs-/Geschmacksstörungen einen Test auf das neuartige Coronavirus. Es kann hilfreich sein, den täglichen Gesundheitszustand zu überprüfen, z. B. mit einem Symptomtagebuch und Fiebermessung. Man sollte im Krankheitsfall auf jeden Fall in Kontakt mit dem/der Hausarzt/ärztin oder die bundesweite Rufnummer des ärztlichen Bereitschaftsdienstes unter der 116117 anrufen. Das gilt insbesondere, wenn man Kontakt mit einem COVID-19-Patienten innerhalb der letzten 14 Tage hatte, mit Menschen in Kontakt kommt, die häufiger schwere COVID-19-Verläufe erleiden (Krankenhaus, Altenpflege) oder wenn man selbst Vorerkrankungen hat. Man sollte gewarnt sein bei schwerem Krankheitsgefühl oder wenn die Symptome sich verschlechtern (z. B. Atemnot und Fieber). In Notfällen, z. B. bei Atemnot, wendet man sich an die 112. Bei COVID-19-Verdacht müssen soziale Kontakte vermieden werden. Ebenso sollte sorgfältige Handhygiene befolgt werden. Der Infekt sollte auch bei negativem Test komplett auskuriert werden. Ist der Test negativ bei weiterhin typischen COVID-19-Symptomen, sollte ein weiterer Rachenabstrich, ein tiefer Atemwegsabstrich (bei schweren Verläufen kann das Virus „absteigen“: der Rachen ist dann negativ) oder eine Stuhlprobe erwogen werden.

Unter der 116117 gibt es mittlerweile das softwaregestützte medizinische Ersteinschätzungsverfahren SmED (Strukturierte medizinische Ersteinschätzung in Deutschland). Hierbei kann man sein Risiko einschätzen lassen, ob man eine akute Behandlung benötigt. Dieses wurde kürzlich durch ein COVID-Modul erweitert, konzentriert sich aber nicht nur auf diese Erkrankung. Eine Neuentwicklung ist der sogenannte COVID-Guide: https://www.116117.de/de/coronavirus.php#. Unter https://www.virusdoc.de/ kann man sich über Praxen informieren, die Infektionssprechstunden anbieten.

Ein Fragebogen, die „CovApp“ leitet durch einen Fragebogen und bietet Hinweise und Kontaktstellen, um bei Bedarf die richtigen Stellen des Gesundheitssystems zu kontaktieren: https://covapp.rki.de/

Das RKI bietet Ratschläge in einem Flyer „Bin ich betroffen und was ist zu tun?“: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Orientierungshilfe_Buerger.html.

Warum testet man auch Gesunde?

Einen Nachweis des Erregers macht man üblicherweise bei Krankheitszeichen oder unter bestimmten Umständen bei Kontakt mit einem/r Infizierten. Aber auch ein negativer Rachenabstrich nach Kontakt sagt nicht aus, dass man COVID-19 nicht doch noch entwickelt (das gilt für 14 Tage nach Kontakt mit einem/r COVID-19-Infizierten als möglich). Es gibt nun immer häufiger den Ansatz, auch Asymptomatische zu testen. Flächendeckende Screenings

sind in Bayern z. B. vorgenommen worden oder in bestimmten, riskanteren Settings wie Altenheimen, Krankenhäusern oder Orten mit hohem Übertragungspotential wie Schulen. Wichtig ist, dass solche Testungen in eine Strategie eingebettet sind, die einerseits das individuelle Risiko abdeckt (dann meist bei Symptomen) oder auf die Bevölkerung bezogen, z. B. in Risikobereichen, wie beispielsweise in der fleischverarbeitenden Industrie. Solche Screenings machen auch dann Sinn, wenn z. B. eine Gruppe von Menschen häufig zusammenkommt, die häufiger keine oder milde Symptome haben und dadurch ohne es zu merken andere anstecken könnten. In diesem Zusammenhang konzipierte ich eine Infektionsstudie, bei der mehrfach im Wintersemester Human- und Zahnmedizinstudierende auf SARS-CoV-2-Infektionen getestet werden. Um einen Rückblick auf frühere Infektionen zu ermöglichen, werden auch Antikörper bestimmt.

Können Menschen auch ohne Symptome das Virus übertragen?

Ja. Mittlerweile weiß man, dass das Virus bereits einige Tage vor Beginn der Symptome übertragen werden kann. Diese Form der Übertragung macht vermutlich nahezu die Hälfte der Übertragungen aus.

Wie zuverlässig sind die Rachenabstriche mit PCR-Analyse?

Kurzantwort: Sie stellen den empfindlichsten Nachweis für das Virus dar und man kann auch die Virusmenge ermitteln.

Bei den Rachenabstrichen (im klinischen Setting erfolgt der Virusnachweis auch teils von den unteren Atemwegen oder im Stuhl) wird das Erbgut des Virus nachgewiesen. Unter Laborbedingungen würde schon sehr wenig RNA (Ribonukleinsäure, Träger des viralen Erbgutes) reichen, um das Virus nachzuweisen. Durch Vermehrung dieser RNA in einer PCR (Polymerasekettenreaktion) genannten Methode reichen selbst kleinste Menge. Wenn bei 100 solchen virushaltigen Proben 100 Mal ein Virusnachweis gelänge, wäre die Sensitivität 100 %, der Test wäre also maximal „empfindlich". Einige Faktoren dürften die Sensitivität senken: 1) Das Virus ist nur kurz nachweisbar (oft nur wenige Tage nach Symptombeginn im Rachen). 2) Im späteren Verlauf einer schwereren Krankheit kann der Rachen negativ sein, das Virus selbst aber in den unteren Atemwegen sein („Abstieg des Virus"). 3) Falsche Probennahme (z. B. nur in der Mundhöhle abgestrichen, nicht im Rachen). 4) Unsachgemäßer Transport. 5) Auch die Tests sind unterschiedlich gut: die Standards in deutschen Laboren sind jedoch sehr hoch. Eine systematische Übersichtsarbeit schätzt, dass es bei immerhin 2-29 % zu falsch-negativen Ergebnissen kam (damit Sensitivität bei 71-98 %). Und ein wesentlicher Faktor ist die sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit. Sie hängt zusammen mit Person, Alter, Umfeld, Aufenthalt in einem Gebiet mit hohen Fallzahlen etc. Hier gilt grundsätzlich, dass die Anforderungen an die Sensitivität und Spezifität von Testmethoden sehr hoch ist, wenn das Vorliegen einer Krankheit in der getesteten Personengruppe gering ist und je ungezielter getestet wird. Sie sollte bei einem Test immer miteinbezogen werden, da es keinen Test gibt, der alle Infizierten zu 100 % erkennt und alle Gesunden zu 100 % als nicht virustragend erkennt. Letzterer Wert zeigt die Genauigkeit und wird auch als Spezifität bezeichnet. Wegen

der nicht hundertprozentigen Sensitivität sollte bei einem begründeten Verdacht erneut getestet werden, wenn der Test negativ war. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Abstriche vor Symptombeginn, obwohl solche Infizierte schon infektiös sein können, häufiger falsch negativ ausfallen.

Interessante Rechenbeispiele, wie stark sich die Durchseuchung in der Bevölkerung auf die Aussage eines positiven oder negativen Ergebnisses bei einem Test auswirkt, findet man im zweiten Teil dieses Artikels: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214370.

Wie wurden verschiedene Teststrategien begründet?

Die Teststrategie, wer einen Abstrich erhält, wurde im Verlauf der Pandemie laufend angepasst. Man musste erst mehr in Erfahrung bringen, welche Personen das Virus tragen können und wie lange. Außerdem waren zu Beginn die Testkapazitäten deutlich geringer. Während anfangs nur symptomatische Personen getestet wurden, die Kontakt zu einem Fall hatten, wird nun deutlich breiter getestet. Zusätzlich werden Personen bestimmter Gruppen oder Berufe auch ohne Symptome getestet, um das Pandemiegeschehen in kritischen Bereichen (Gesundheitswesen, Pflege, Kinderbetreuung) genauer zu ermitteln. An Orten, an denen es häufiger zu Massenübertragungen kam, wie Schlachthöfe, wurde folglich regelmäßiger getestet. Gleiches gilt für Reiserückkehrer/innen. Der Leiter der Akkreditierten Labore der Medizin begrüßte, dass sehr niederschwellig getestet wird, warnte jedoch vor Testungen ohne jeglichen Anlass. Außerdem hielt er es für sinnvoll, dass es eine große Reservekapazität gibt. Dieses Prinzip gelte auch in der Intensivmedizin, nur so kann man weitere Wellen ohne Qualitätseinbußen bewältigen. Er weist außerdem auf die unermüdliche Arbeit der Laborangestellten hin, die in Überstunden und Wochenendarbeit einen wichtigen Beitrag zu Pandemiebekämpfung leisten.

Fachinformation: Das RKI informiert detailliert über Teststrategien, Testmethoden (Virusnachweis durch PCR oder Antigene, indirekter Nachweis durch Antikörper): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html.
Auch die Verbreitung der Erkrankung wirkt sich auf die Aussagekraft des Testergebnisses aus. Je seltener die Erkrankung und je ungerichteter die Teststrategie, desto höher muss die Qualität der Testmethode (Sensitivität, Spezifität) sein.

Antigentest-Schnelltests geraten immer mehr in den Fokus, da sie günstig sind und innerhalb weniger Minuten Ergebnisse liefern. Experten gehen von einer geringeren Sensitivität aus. Antikörpertests können nur in besonderen Konstellationen eine akute Infektion anzeigen, z. B. bei einer Serokonversion (erster Test negativ – zweiter positiv) oder IgM- zu IgG-Konversion.

Wann muss ich in Quarantäne und wie lange?

Eine Quarantäne wird vom Gesundheitsamt angeordnet. Es wird nach bestimmten Regeln entschieden, hängt aber auch von der individuellen Situation und insbesondere vom Immunstatus ab, also ob man geimpft oder genesen ist. Kontaktpersonen (ohne Impfung) von

COVID-19-Erkrankten müssen in eine zehn Tage dauernde Quarantäne. Diese kann durch Tests verkürzt werden. Geimpfte und Genesene müssen nicht in Quarantäne. Auch die Infizierten müssen je nach Erkrankungsdauer teils auch länger in eine häusliche Isolierung, mindestens 48 h nach Verschwinden der Krankheitszeichen. Als direkter Kontakt gilt ein mindestens 10 min dauernder Kontakt mit einem positiven Fall. Bei Gesprächen < 1,5 m Abstand ist die Zeitdauer irrelevant (wenn jeweils ohne chirurgische oder FFP2-Maske). Mehr als 10 min in einem Raum (Aerosole) gelten ebenfalls als enger Kontakt, unabhängig von einer getragenen Maske. Während der Quarantäne sollte man seinen Gesundheitszustand mit regelmäßigem Fiebermessen und Symptomtagebuch bestimmen.

Weitere Details unter „Kontaktpersonen und Quarantäne": https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/gesamt.html. Informationen zur Quarantäne, Umgang mit Kontaktpersonen, und wer als nicht mehr infektiös gilt nach durchgemachter Infektion:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/Flyer.pdf?__blob=publicationFile,
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Grafik_Kontakt_allg.pdf?__blob=publicationFile,
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement-Infografik.pdf?__blob=publicationFile.

Welche Menschen sind besonders gefährdet und wie kann man diese Personengruppen schützen?

Ältere Menschen (50 +), Menschen mit Trisomie 21, stark übergewichtige Personen und solche mit Vorerkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Atemwege, Diabetes, Krebserkrankungen und mit geschwächtem Immunsystem haben ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf. Außerdem wurden Auffälligkeiten in der Immunabwehr mancher Menschen entdeckt. Unklar ist der Zusammenhang mit der Blutgruppe. Männer erkranken ebenfalls schwerer, die Ursache ist nur unzureichend bekannt.

Besonders gefährdet sind ältere Personen und chronisch Kranke. Liegen mehrere Risikofaktoren/-erkrankungen vor, ist das Risiko noch höher. Ab 50 Jahren nimmt das Risiko für schwere Verläufe stetig zu, ab 80 Jahren dann besonders. Man vermutet, dass es im höheren Alter zu einer zunehmenden Schwäche des Immunsystems kommt, die sogenannte Immunseneszenz. In Deutschland waren 39 % der Verstorbenen der ersten Welle Pflegeheimbewohner/innen, in anderen Ländern wie Belgien und Spanien lag der Anteil sogar bei über 50 %. Zu den Grunderkrankungen zählen z. B. deutliches Übergewicht, Herzkreislauferkrankungen, inkl. Bluthochdruck, Diabetes, Erkrankungen des Atemsystems, chronische Nieren- und Leberkrankheiten sowie Krebs. Eine Immunschwäche ist ebenfalls mit einer Risikoerhöhung verbunden, bei einer immunsupprimierenden Therapie bei Krebs oder systemischer Cortisoneinnahme. Männer sind im Schnitt schwerer betroffen. Auch eine Demenz, Organtransplantation und das Down-Syndrom (Trisomie 21) werden zu Risikofaktoren gezählt. Für Menschen, die wegen einer Grunderkrankung eine Niedrig-Dosistherapie mit Aspirin erhalten (z. B. nach einem Herzinfarkt) gibt es Hinweise, dass dies

einen schützenden Einfluss bei COVID-19 haben könnte, da sie weniger schwere Verläufe hatten und die Sterblichkeit bei diesen Menschen niedriger war (https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/9000/Aspirin_Use_is_Associated_with_Decreased.95423.aspx, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117689). Man kann daraus aber nicht ableiten, dass man vorsorglich Aspirin nehmen sollte wegen COVID-19. Hierzu gibt es keinerlei Studien und die Nebenwirkungen könnten bei diesem Einsatz den positiven Wirkungen entgegenstehen. Eine Studie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie ergab, dass eine aktive rheumatische Erkrankung bzw. die Einnahme einer hohen Menge von Glukokortikoiden (wie Cortison) jeweils Risikofaktoren darstellen. Da eine gute Krankheitskontrolle auch aufgrund der Pandemie wichtig ist, kann es sinnvoll sein, die Therapie anzupassen (z. B. Einsatz von Biologika) (https://rmdopen.bmj.com/content/7/1/e001464, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&n=1&nid=120486).

Adipositas ist mit steigendem Gewicht ebenfalls ein hoher Risikofaktor bei stark Übergewichtigen. Eine US-Studie zeigte, dass aber auch Untergewichtige etwas häufiger im Krankenhaus behandelt werden müssen, die Verläufe sind dann aber nicht schwerer. Das geringste Risiko in Bezug auf das Gewicht bestand an der Grenze zum Übergewicht: Body-Mass-Index (BMI bei 25) (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7010e4.htm, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121884).

Eine im Juli veröffentliche Studie aus Großbritannien bestätigte viele der Risikofaktoren, wobei ein hohes Alter der mit Abstand wichtigste Risikofaktor für einen tödlichen Verlauf war. Bei den Vorerkrankungen war erstaunlich, dass Rauchen kein Risikofaktor darstellte und arterielle Hypertonie im hohen Alter sogar vor tödlichem Verlauf schützte. Dies steht im Gegensatz zu vielen vorigen Analysen. Es könnte damit zusammenhängen, dass in der britischen Studie neben Klinikfällen auch solche von Pflegeheimen berücksichtigt wurden. Ebenfalls kam heraus, dass Bürger nicht-kaukasischer Herkunft häufiger starben. Die Autor/innen weisen darauf hin, dass der häufiger geringere sozioökonomische Status dieser Menschen nicht damit zusammenhängt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=114569, https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351). Eine Studie aus den USA ermittelte eine deutliche Risikoerhöhung, die durch das Rauchen bedingt ist. Dabei sind es vermutlich insbesondere die Begleiterkrankungen wie Lungenkrankheiten oder Herz-/Kreislauferkrankungen, die durch das Rauchen stark gefördert werden und den Ausschlag geben (https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2775677, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&n=1&nid=120543).

Mehrere Studien zeigen auch ein Risiko für Schwangerschaften und Geburten. In einer US-Studie hatten Schwangere erhöhte Raten an Früh- oder Totgeburten. Die Neugeborenen waren deshalb auch länger im Krankenhaus. Jenseits der Frühgeburtlichkeit scheint das Virus für die Kinder jedoch nicht schädlich zu sein (https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00565-2/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124065). Das Risiko in der Schwangerschaft steigt auch bei Adipositas, Bluthochdruck und Diabetes.

Nicht zu den gefährdeten Personen im Sinne eines schweren Verlaufs zählen derzeit Kinder. Laut einer Studie stecken sich Kinder genauso häufig an, haben dann aber weniger oder keine Beschwerden. Ältere und vorerkrankte Personen sind auch deshalb gefährdet, weil bei ihnen die Krankheitszeichen gerade zu Beginn geringer ausgeprägt ausfallen können.

In einem Strategiepapier des RKI wird empfohlen, dass Risikogruppen möglichst umfassend gegen Influenza und Pneumokokken geimpft werden, damit es nicht zu einer Doppelinfektion kommen kann. Es wird weiterhin betont, dass Regelimpfungen und Vorsorgeuntersuchungen weiterhin vorgenommen werden sollen. Außerdem soll das Gesundheitssystem in Anspruch genommen werden, wenn man krank ist. Es gab bedenkliche Hinweise, dass Herzinfarkte während der ersten Welle seltener gemeldet oder Krebspatienten weniger konsequent behandelt wurden. Eine systematische Analyse von Infizierten in Großbritannien zeigte bei einer Doppelinfektion mit Influenza häufiger schwere Verläufe mit erhöhter Sterblichkeit (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.18.20189647v1.full.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=216143). Eine Empfehlung im ärztlichen Umgang mit Risikogruppen findet man unter (Artikel schon älter): https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&aid=213319. Französische und deutsche Forscher/innen schlossen jedoch aufgrund eines mathematischen Modells darauf, dass es womöglich einen Zusammenhang mit der abebbenden Grippewelle und dem Ende der ersten Infektionswelle von SARS-CoV-2 gab. Daher betonen sie die Wichtigkeit einer Grippeschutzimpfung (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116524, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.07.20189779v1).

Neuere Studien zeigen, dass man die Risikogruppen genauer definieren kann. Asthma scheint kein eigenständiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf zu sein. Auch niedrig- und mittelhochdosierte inhalative Steroide seien unbedenklich. Systemische oder hochdosierte inhalative Gabe könne jedoch das Risiko erhöhen. Immunsuppressive Therapie bei verschiedenen Krankheiten ist jedoch teils notwendig, mit dem/r behandelnden Arzt/Ärztin kann jedoch eine Dosisanpassung besprochen werden. Generell gilt es zu bedenken, dass eine Lungenerkrankung wie die COPD alleine vermutlich nicht das Hauptrisiko für einen schweren Verlauf ist, da COVID-19 bei schweren Verläufen eine Multiorgankrankheit ist. Lungenkranke haben aber häufig auch Schäden des Herz-Kreislaufsystems. Fachgesellschaften empfehlen Menschen mit Risikoerkrankungen, dass sie sich nicht zu Hause einschließen. Bewegung sei sehr wichtig (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118772).

Menschen mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) haben gemäß einer britischen Studie ein 25-fach erhöhtes Sterberisiko bei COVID-19. Zum Teil lässt sich das durch die kognitive Einschränkung, Herzfehlbildungen oder sonstigen Begleiterkrankungen zurückführen, jedoch gibt es davon unabhängig einen deutlichen Zusammenhang (https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4986, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117733).

Immer wieder wird – ich finde zurecht – darauf hingewiesen, dass die Zuordnung eines Menschen zu einer Risikogruppe nicht stigmatisierend, diskriminierend oder nachteilig sein

darf. Es kann von Angehörigen der Nicht-Risikogruppen als Anlass genommen werden, sich selbst weniger vulnerabel und mit mehr Rechten ausgestattet zu sehen. Aber jeder weitere Infizierte gefährdet Menschen, die ein höheres Risiko haben. Außerdem ist ein großer Anteil der Bevölkerung einer Risikogruppe zugehörig.

Das RKI gibt an, dass die Hälfte der Deutschen zu einer Risikogruppe gehören. Die größte Gruppe machen die über 65-Jährigen aus. Aber auch bei den unter 60-Jährigen sind über 15 Millionen gefährdet wegen Vorerkrankungen oder Adipositas. Im Osten leben relativ mehr Menschen, die gefährdet sind. Männliches Geschlecht und Alleinstehende sind ebenfalls häufiger in Risikogruppen. Ein deutlicher Faktor macht die Bildung aus. Während bei geringer Bildung circa 50 % einer Hochrisikogruppe angehörten, waren es bei den Menschen mit mittlerer und hoher Bildung je nur etwas über 20 % (https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121510).

Wenn ich jung bin und nicht zu einer Risikogruppe gehöre, ist die Erkrankung dann nicht so gefährlich?

Schwere Verläufe sind tatsächlich häufiger bei Älteren zu beobachten und Menschen mit Vorerkrankung. Aber auch junge Menschen erkranken teils schwer oder sterben sogar. Zudem ist zur Eindämmung der Pandemie jede Neuinfektion hinderlich. Damit bringt man die besonders gefährdeten Mitmenschen in Gefahr. Außerdem ist nicht klar, ob nicht auch bei milden Verläufen längerfristige Schäden entstehen. Menschen mit keinen oder geringen Krankheitszeichen hatten zumindest vorübergehende Veränderungen der Lungen, die im Röntgenbild als Zeichen einer Lungenentzündung erkennbar waren. Der Jenaer Mediziner Stallmach, der eine Post-COVID-Ambulanz an der Uniklinik koordiniert, schätzt, dass 50 % der im Krankenhaus behandelten Menschen Folgeschäden haben. Dies könne auch leicht Erkrankte betreffen. Bei jungen Menschen verläuft die Krankheit häufiger milde.

In einer amerikanischen Studie wurden von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zudem gezeigt, dass 22 % aller intensivpflichtigen Patienten keinen Risikofaktor hatten (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6913e2-H.pdf). Auch wenn viele junge Erwachsene eine Infektion asymptomatisch oder mit Erkältungssymptomen überstehen, verdeutlicht eine Studie aus einer Bostoner Klinik wie es Menschen zwischen 18 und 34 Jahren erging, die in der Klinik behandelt werden mussten. Von den mehr als 3.000 jungen Menschen musste jeder Fünfte auf die Intensivstation, jeder Zehnte wurde maschinell beatmet, knapp drei Prozent starben. Ein Drittel hatte Adipositas, jeder Fünfte Diabetes und jeder Sechste einen zu hohen Blutdruck. Schwere Verläufe traten außerdem häufiger bei jungen Männern auf (https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2770542, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116486).

Wie gut ist das deutsche Gesundheitssystem auf die Pandemie vorbereitet?

Kurzantwort: Die Gesundheitsversorgung Deutschlands hat sich während der Pandemie bewährt. Die meisten Fälle von COVID-19 wurden ambulant versorgt und geplante Regeleingriffe verschoben. Somit blieb Platz für die Behandlung von schweren Verläufen und von anderen Patienten. Außerdem verfügt Deutschland über eine hohe Kapazität an Intensivbetten und testet sehr viel.

Ende August lagen 240 COVID-19-Patienten auf deutschen Intensivstationen. Mitte April 2020 waren es noch 2.800. 9.000 Betten waren Ende August frei. Ende Januar waren es jedoch deutlich über 5.000 COVID-19-Intensivfälle und es waren noch 3.000 Betten frei. Das deutsche Gesundheitssystem hat also beachtliche Kapazitäten. Man sah aber auch, dass ohne den Lockdown vermutlich die Intensivkapazität rasch überschritten gewesen wäre. Mittlerweile sind die Abläufe im gesamten Gesundheitssystem sehr routiniert im Umgang mit COVID-19-Patienten oder Verdachtsfällen. Unser Gesundheitssystem mit zwei starken, eng verzahnten Säulen aus ambulanter Versorgung in Praxen und stationärer Versorgung in Krankenhäusern wird gerade in der Pandemie sehr positiv bewertet. So sind die Arztpraxen erste Anlaufstelle für Verdachtsfälle, in Testzentren wird bei hohem Testbedarf entlastend mit abgestrichen, während Kliniken sich auf die Behandlung Schwerkranker beschränken.

Es gab schnelle und umfassende sowie regional teils unterschiedliche Anpassungen der Ressourcen im Gesundheitssystem, um der ersten Welle der Pandemie zu begegnen. Deutschland hatte einige Wochen Vorsprung im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, um sich vorzubereiten. So wurden einige Krankenhäuser zu Non-COVID-Kliniken, um andere Patienten zu schützen. Die meisten Tests wurden ambulant in Arztpraxen und extra geschaffenen Testzentren durchgeführt, nicht in Kliniken. Im internationalen Vergleich wurden in Deutschland sehr viele Patienten (circa 85 %) zu Hause behandelt, so dass die Kliniken nur in wenigen Fällen an Kapazitätsgrenzen stießen. Diese Unterscheidung in milde und schwere Fälle wurde durch das starke Hausarztsystem und die intensive Kontaktverfolgung und Beratung durch die Gesundheitsämter gewährleistet. Reinhard Busse, Professor für Management im Gesundheitswesen schlug nach der ersten Welle in Deutschland eine Einteilung in vier Level vor. Level 1 wären nur circa ein Dutzend Krankenhäuser mit der höchsten Kompetenz zur Behandlung von COVID-19, deren Intensivstationen besonders interdisziplinär aufgebaut sind, da COVID-19 bei schweren Fällen viele Organsysteme betrifft. Diese Level 1-Zentren würden circa 400 Level 2-Krankenhäuser beraten, die ebenfalls COVID-19-Patienten intensiv behandeln können. Alle anderen Krankenhäuser behandeln keine COVID-19-Fälle (Level 3 Krankenhäuser mit Intensivstation und Level 4 ohne Intensivstationen).

Die Kliniken und das ambulante System sind laut Expert/innen und Gesundheitspolitiker/innen deutlich besser aufgestellt als zu Beginn der ersten Welle. Die Hygienekonzepte sind gut eingeübt und es gibt eine Routine in der Behandlung von COVID-19-Patienten. Außerdem kennt man mittlerweile wirksame Medikamente wie Remdesivir (mittlerweile ist dessen Wirksamkeit jedoch relativiert worden) und Dexamethason und weiß um die Bedeutung der Gerinnungshemmung. Im Herbst kamen die Gesundheitsämter bei der Kontaktverfolgung hinterher, viele arbeiteten aber am Limit. Das erzeugt einen Teufelskreis, da Kontakte dann weniger gut oder zeitverzögert nachverfolgt werden. Das DIVI-Intensivregister gibt Auskunft

über die Verfügbarkeit von Intensivbetten (https://www.divi.de/register/tagesreport). Jedoch wird sehr viel von der Bereitschaft jedes Menschen abhängen, sich an die Regeln und Empfehlungen zu halten.

Man hofft, dass es für den Verlauf der gesamten Pandemie ausreichend Kapazitäten gibt, COVID-19-Patienten zu versorgen. Deutsche Kliniken haben sich mittlerweile besser vernetzt und Intensivkapazitäten deutlich erhöht. Eine optimale Behandlung sollte für einige auch deutlich negative Szenarien möglich sein. Eine statistische Studie konnte während der ersten Welle selbst bei pessimistischen Verläufen keine Anzeichen für eine Überlastung der Intensivkapazitäten sehen. Daher sei die Entscheidung darüber, ob Patienten aufgrund der Auslastung eines Krankenhauses noch behandelt werden können (sog. Triage) aufgrund begrenzter Kapazitäten in Deutschland derzeit nicht notwendig (https://www.aerzteblatt.de/archiv/213643). Ende Januar waren wir jedoch nicht mehr weit entfernt von einer Überlastung des Gesundheitssystems. Eine sehr positiv bewertete Initiative der Ärzteschaft war die starke Ausweitung eines Registers zur Erfassung der Intensivbettenkapazitäten (oben erwähntes DIVI-Intensivregister). So konnten Kliniken ihre Auslastung mit anderen Krankenhäusern besser koordinieren.

Zwischen Januar und Mai gingen die Patientenzahlen in deutschen Krankenhäusern zwar im Schnitt um 15 %, zwischen März und Mai sogar um 30 %, zurück, jedoch nahm die Zahl der Patienten mit Notfallerkrankungen deutlich weniger ab und es kam auch zu keiner verstärkten Sterblichkeit bei Menschen, die nicht COVID-19 hatten. Die Übersterblichkeit zu den Vorjahren liegt ziemlich genau bei der Anzahl der COVID-19-Vertorbenen. Es starben vom 23. März bis 31. Mai 8.850 Menschen mehr als in den vier Vorjahreszeiträumen durchschnittlich. Jedoch stimmt es bedenklich, dass weniger Krebspatienten und 11 % weniger Herzinfarktpatienten in den ersten fünf Monaten des Jahres behandelt wurden. Es ist unbekannt, ob die Herz-Patienten aus Sorge vor einer Ansteckung nicht in die Klinik kamen oder es gab durch den Lockdown weniger Stress-getriggerte Herzinfarkte. Ein möglicher Faktor wäre auch die verminderte körperliche Anstrengung. Erstaunlich war auch der Rückgang von Sepsisfällen um ein Drittel. Es zeigt die Wirksamkeit von Hygienemaßnahmen, weist aber auch auf möglicherweise vermeidbare schwere Infektionen hin, die in Krankenhäusern auch unabhängig von der Pandemie stattfinden. Das Krankenhausentlastungsgesetz federte die Umsatz- und Erlösrückgänge weitgehend ab, jedoch ungleich verteilt, während kleine Häuser im Schnitt profitierten, verzeichneten Universitätskliniken Erlösrückgänge.

Die Bundesärztekammer legte im August 2020 ein Zehn-Punkte-Programm vor, um Schwachstellen im Gesundheitssystem zu reduzieren. Dieser sieht u. a. vor, dass es Vorräte von Schutzausrüstung und Medizinprodukte gibt. Diese sollen auch innereuropäisch produziert werden können. Insgesamt braucht das Gesundheitssystem mehr personelle und materielle Reserven. Ärzt/innen sollen freieren Zugang zu Studienergebnissen erhalten. Die Gesundheitsämter sieht die Ärztekammer zentral in der Bekämpfung der Pandemie. Daher soll die digitale Vernetzung und Personalsituation der Ämter verbessert werden. Die Bundesärztekammer mahnt ebenfalls an, dass Angehörige von Gesundheitsfachberufen regelmäßiger auf das Virus getestet werden sollen.

Ist es problematisch, wenn ich Krankenhäuser oder Praxen wegen der Pandemie meide?

Schwerkranke Menschen sollten weiterhin bestmöglich, wenn nötig stationär, behandelt werden. Praxen und Kliniken haben mittlerweile umfangreiche Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionen vorgenommen haben (nosokomiale Infektionen). Es gab während der ersten Monate der Pandemie weniger Meldungen von Menschen, die Anzeichen von Schlaganfällen oder Herzinfarkten hatten (30 % Rückgang; bei Schlaganfällen 18 %), auch Behandlungen von Krebserkrankungen (40 %) gingen zurück. Daher besteht die Gefahr, dass lebensgefährliche Krankheiten nicht mehr adäquat behandelt werden, da Betroffene die Kliniken meiden. Die deutsche Ärzteschaft appelliert, dass Vorsorgeuntersuchungen und Impfungen wahrgenommen werden sollen. In einer großen Mitarbeiterstudie der Berliner Charité konnte man zeigen, dass die wenigsten Mitarbeiter/innen eine COVID-19-Infektion durchgemacht haben trotz intensivem Patientenkontakt. Es zeigt, dass die Hygienemaßnahmen in Kliniken sehr gut funktioniert haben, auch in der Hochphase der Pandemie. In den USA starben vom 1. März bis 1. August über 220.000 Menschen mehr als in den Vorjahren. Jedoch konnten nur zwei Drittel davon direkt mit COVID-19 assoziiert werden. Entweder wurden manche COVID-19-bedingte Todesfälle nicht erkannt oder es starben mehr Menschen an Krankheiten, weil sie die Krankenhäuser mieden.

Welche Auswirkungen hatte COVID-19 auf die in Krankenhäusern behandelten Menschen mit anderen Erkrankungen?

Die Daten beruhen auf einer Auswertung der Krankenhausdaten zwischen Januar und September 2020, die im Auftrag vom Bundesgesundheitsministerium vorgenommen wurden. Während der ersten Welle starben circa 9.000 Menschen mehr als in den drei Vorjahren – diese sind relativ genau auf die COVID-19-Verstorbenen zurückzuführen. Es gab im untersuchten Zeitraum keine Zunahme an Sterbezahlen, die nicht auf COVID-19 zurückgeführt werden können. Es wurde zuvor vermutet, dass durch die pandemische Lage schwer kranke Menschen weniger optimal behandelt werden würden oder seltener das Gesundheitssystem kontaktieren. Tatsächlich kam es in den neun Monaten zu 12 % weniger Krankenhausfällen. Je nach Art der Krankheit kam es zu unterschiedlich starkem Rückgang der Einweisungen, der besonders deutlich im Frühjahr war und sich im Sommer wieder verringert hatte. Während es im gesamten Zeitraum 8 % weniger Herzinfarktpatienten, 6 % weniger Menschen mit Schlaganfall gab und 7 % weniger Tumorpatienten (Dickdarm, Speiseröhre, Magen, Bauchspeicheldrüse, Brust), kam es während der ersten Welle zu deutlichen Einbrüchen bei Gelenksimplantationen und Gallenblasenentfernungen. Bei Krankheiten, die häufig auch ambulant versorgt werden können, wie Diabetes, Herzinsuffizienz, COPD und Asthma waren die behandelten Krankenhausfälle bis Ende September deutlich reduziert, so dass ein dauerhafter Effekt möglich ist. Im gesamten Zeitraum gab es auch knapp 20 % weniger Notaufnahmefälle von Kindern. Von den über 45.000 behandelten COVID-19-Patienten bis September 2020 verstarb circa jeder Sechste (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120678).

Im ambulanten Sektor kam es ebenfalls während der ersten Welle zu massiven Einbrüchen der Patientenzahlen, diese erholten sich bis zum Sommer, jedoch gab es keine Nachholeffekte. Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza haben in den ersten drei Quartalen 2020 um 165 % zugenommen.

Ist Ibuprofeneinnahme bei COVID-19 gefährlich?

In einzelnen Fällen zu Beginn der Pandemie berichteten behandelnde Ärzte/innen von Verschlechterungen des Zustands von Patienten/innen nach Ibuprofen-Einnahme. Die WHO schloss sich zunächst dem Urteil an, wiederrief es später aber. Es gibt keinen Beweis für eine schädliche Wirkung. Weitere Beobachtungen stehen aus. Ausgangspunkt einer schädlichen Wirkung waren auch Zellkulturexperimente, bei denen COX-Hemmer (wie Ibuprofen oder Aspirin) ACE2 hochregulieren, den Rezeptor, den das Virus für die Infektion nutzt. In einer Kohortenstudie wurde rückblickend eine große Gruppe von Menschen, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt wurden, untersucht. Mehrere Tausend Menschen, die solche Medikamente einnahmen mit Menschen vergleichbarer Eigenschaften, die das nicht taten (das ist jedoch immer anfällig mit Verzerrungen, nur eine Studie, in der man Menschen zufällig in eine Behandlungs- und Scheinmedikamentstudie aufteilen würde, würde hier eine bessere Datenlage liefern). Es kam zu keinen Unterschied im Verlauf der Erkrankung (https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00104-1/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123743).

Bei Fieber oder Schmerz wird aber zumeist Paracetamol als erste Wahl empfohlen (im Zweifel mit dem/r Hausarzt/ärztin besprechen): https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&aid=213319.

Infektionsschutzmaßnahmen

Wie kann ich mich und andere schützen?

Neben dem Einhalten der AHA-Regel (Abstand, Hygiene, Alltagsmaske) hilft ein guter Informationsstand zur Pandemie und das Gewährleisten einer guten Gesundheit. Schon regelmäßiges Gehen im Freien stärkt das Immunsystem, kräftigt Herz und Gefäße und kann so die Wahrscheinlichkeit schwerer Verläufe verringern. Die Nutzung der Corona-Warn-App und regelmäßiges Lüften in Räumen mit anderen Personen sind ebenfalls wichtige Bausteine (AHA+C+L). Vermieden werden sollten die „3 Gs“: Geschlossene Räume ohne Frischluft, Gruppen/Gedränge, und Gespräche in engem Kontakt. In Deutschland kam es diesen Herbst und Winter zu einer drastischen Reduktion von Grippeerkrankungen, Magen-Darm-Infekten und anderen Infektionskrankheiten. Das zeigt die erfolgreiche Umsetzung der Hygienemaßnahmen durch die Bevölkerung.

Die wichtigsten nicht-pharmakologischen Interventionen gegen SARS-CoV-2

Was bringt die Reduzierung der direkten Kontakte?

Das Virus wird vornehmlich durch Aerosole und Tröpfcheninfektion verbreitet. Letztere findet besonders in einem Abstand von unter 1,5 Meter statt. Dabei muss nicht gehustet und geniest werden, bereits ein Gespräch auf diese kurze Distanz kann zur Übertragung führen. Hände sind bei viralen Infektionskrankheiten besonders häufig Krankheitsüberträger – daher keine Hände schütteln. Generell gilt: häufig und gründlich Hände waschen. Bei der neuen Coronaviruserkrankung ist weiterhin zu bedenken, dass die Infektiosität besonders hoch ist, und Infizierte sind bereits vor Ausbruch der Krankheit Überträger.

Würde man jeden Infizierten erkennen können, z. B. aufgrund von Symptomen, könnte eine TTI-Strategie alleine schon weitgehend ausreichend sein, also testen, nachverfolgen (trace), isolieren. Da viele Virusüberträger schon infektiös sind bevor sie Symptome haben, ist die AHA+C+L-Regel (siehe vorige Frage) überragend wichtig.

Ziel der gesundheitspolitischen Maßnahmen ist eine Verlangsamung der Pandemie, damit die Gesundheitssysteme nicht überlastet werden. Diese Maßnahmen waren historisch gesehen besonders dann sehr wirksam, wenn sie früh eingesetzt wurden. Menschen, die wegen COVID-19 intensivpflichtig werden, müssen meist sehr lange behandelt werden, bis sie wieder gesund sind. Dies birgt die Gefahr, dass andere Personen, die ebenfalls intensivmedizinische Behandlung benötigen, diese nicht mehr optimal erhalten können. So ist es in anderen Ländern geschehen. Die Verlangsamung kann folgendermaßen dargestellt werden:

Abwehr einer „Welle"

Die erste Kurve wäre die Zahl der Erkrankten ohne Maßnahmen, die zweite mit Maßnahmen der Eindämmung und Kontaktreduzierung wie derzeit in Deutschland und fast allen Ländern der Welt. Der zweite Gipfel soll dabei unterhalb der Grenze der Versorgungskapazität des Gesundheitssystems liegen.

Weitere Informationen zur Eindämmung der Pandemie unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/12_20.pdf?__blob=publicationFile. Wird die Pandemie durch die Maßnahmen stark eingedämmt, kann dies nicht nur einen flacheren Verlauf, wie in der Grafik dargestellt (zweite Kurve), zur Folge haben, sondern auch eine zweite Erkrankungswelle hervorrufen. Es gibt allerdings Hoffnung, dass in Zukunft Maßnahmen, welche das Leben deutlich weniger einschränken, ausreichen, die Infektionsraten gering genug zu halten, so dass das Gesundheitssystem nicht überlastet wird. Dazu gehört insbesondere das umfangreiche Testen, Tragen von Mund-Nasen-Schutz (zumindest zeitweise oder in bestimmten Situationen), die schnellstmögliche Isolation von Infizierten und eine langfristige Kontaktreduzierung von Risikopersonen (z. B. mit Hilfe von Apps) und letztlich eine wirksame Impfung. Besonders Verbote von Veranstaltungen mit vielen Menschen auf engem Raum sind sehr wirksam (Superspreading-Events).

In einer Beobachtungsstudie wurden Maßnahmen zur physischen Distanzierung in 149 Ländern mit der Neuinfektionsrate (Inzidenz) verglichen. Solche Länder, die schnell mit Maßnahmen zur Kontaktreduzierung reagierten, hatten weniger Neuinfektionen. Länder, die spät reagierten (wie USA, Großbritannien, Schweden) wiesen eine höhere Inzidenz auf. Nur wenige Länder wie Schweden oder Brasilien versuchten eine andere Strategie und setzen auf den Effekt der Herdenimmunität. Neben den damit einhergehenden Risiken, dass das Gesundheitssystem überlastet werden kann und eine hohe Anzahl an Menschen mehr sterben könnten, bezweifeln Expert/innen, dass diese Strategie überhaupt funktionieren kann. Mehr als die Hälfte der Bevölkerung müsste sich infizieren. Selbst Schweden ist von einer Herdenimmunität noch weit entfernt und unternimmt zumindest Maßnahmen, um Risikogruppen zu schützen oder eine Erniedrigung der R-Zahl durch freiwilliges individuelles Verhalten. Weitere Gründe gegen die Idee der Herdenimmunisierung sind, dass sich die Immunität nach durchgemachter Infektion aller Wahrscheinlichkeit nach abschwächen wird und auch das Virus kann sich im Verlauf so stark verändern, dass erneute Infektionen möglich

sind. Daher glauben manche Expert/innen, dass das Virus nicht mehr verschwinden wird, es wird eine Anpassung erfolgen müssen. Nur eine rasche und wirksame Impfung könnte eine ausreichende Herdenimmunität erzeugen, die die Situation grundlegend ändern könnte, glaubt auch Maria van Kerkhove, die COVID-19-Beauftragte der WHO.

Persönliche Einschätzung: Je nach Lebenssituation ist es schwer immer alle Maßnahmen einzuhalten. Aber wenn man sich immer wieder bewusstwird, dass man mit einfachen Maßnahmen viel bewirken kann (z. B. möglichst viel im Freien Bekannte treffen, Abstand halten, kein Sport oder Singen in geschlossenen Räumen, viel Lüften in Räumen mit anderen Menschen, in Innenräumen bei Kontakt FFP2-Masken tragen). Man sollte sich fragen, ob man den Kontakt auch im Freien, mit weniger Menschen oder z. B. telefonisch haben kann. Diese Maßnahmen dienen besonders kranken und alten Menschen, um diese zu schützen. Während der ersten Welle freute ich mich immer sehr über Briefe der Nichten und Neffen oder den Kampfruf meiner Nichte Aurelia: „Seis Colonabirlus".

Weitere Informationen zu Modellrechnungen von Maßnahmen dieser Art und ihrer Wirksamkeit: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Modellierung_Deutschland.pdf?__blob=publicationFile, https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf. Auf Details soll hier nicht eingegangen werden, aber es gibt Modellrechnungen, wonach ohne diese Maßnahmen mit Dutzenden Millionen Toten weltweit gerechnet werden müsste.

Besonders die Einhaltung der Abstandsregeln hilft deutlich, das Infektionsrisiko zu senken. Die Effekte sind deutlich bis zu einem Abstand von 3 m, wie kürzlich nachgewiesen wurde: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext; https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=113442. Eine US-Studie zeigte, dass Regionen, in denen Maskenpflicht herrschte, einen raschen Rückgang an Infektionen und Todesfällen kommt, Gleiches gilt für die Schließungen von Restaurants und Bars (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7010e3.htm?s_cid=mm7010e3_w, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121828).

Eine interaktive Grafik verdeutlicht die Schutzwirkung durch Bildung kleinerer Gruppen: http://rocs.hu-berlin.de/contact-reduction-tutorial/#/.

Was bringt ein Mund-Nasen-Schutz?

Diese Frage wird gesellschaftlich umfangreich diskutiert und der Einsatz von Masken wurde in manchen Bereichen verpflichtend vorgeschrieben. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass OP-Masken v. a. die Gefahr mindern, dass der/die Träger/in andere infiziert, aber einige Studien weisen auf eine positive Wirkung auch für den/die Träger/in selbst hin. Wenn möglichst viele in der Öffentlichkeit Masken tragen, schützt das auch unabhängig davon alle. OP-Masken (das „Nächstbeste" nach Stoffmasken) schützen andere und in geringerem Maß auch den/die Träger/in selbst. Das gilt auch für sogenannte Mund-Nasen-Bedeckungen (Stoffmasken) gelten, aber in geringerem Ausmaß als für chirurgische Masken und abhängig

vom verwendeten Material. Eine neuere Metaanalyse zeigte eine deutliche Wirkung bei Einhaltung der Abstandsregel (bis 3 m positive Effekte!) und durch Tragen von Masken. Auch das RKI sieht einen Nutzen darin, betont aber ausdrücklich, dass diese Maßnahme nicht dazu führen sollten, dass noch wichtigere Hygieneverhalten wie die Abstandsregel, die Handhygiene und Husten- und Niesregeln weniger strikt einzuhalten. Masken sollten eng anliegen, so wenig wie möglich manipuliert werden und bei Durchfeuchten gewechselt werden. Allerdings schützen Masken andere Menschen nicht vollständig bei akuten Atemwegserkrankungen. Es konnte gezeigt werden, dass Hustenstöße die Barriere von textilen und chirurgischen Masken überwinden. Das RKI hat ein Rapid Review über die Wirksamkeit nicht-pharmazeutischer Interventionen veröffentlicht. Es konnte gezeigt werden, dass Masken, Beschränkungen bei Versammlungen, Schließungen von Schulen und Arbeitsplätzen die Pandemie effektiv beeinflussen (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/Wirksamkeit_NPIs.html). Aktuell wird empfohlen, so oft es geht FFP2-Masken zu tragen. Da diese nun breit verfügbar sind und sowohl Eigen- und auch Fremdschutz aufweisen, sind sie besonders wirksam. Sie müssen jedoch gut sitzen, sonst sind sie sogar weniger wirksam als andere Masken (keine „Leckage"). Der Atemwiderstand wird erhöht. FFP3-Masken sind zumeist für medizinisches Personal vorgesehen. Sie haben eine starke Filterwirkung, so dass auch ein deutlicher Schutz vor Aerosolen besteht. FFP2/3-Masken mit einem Ventil schützen nur den/die Träger/in, nicht jedoch andere.

Ein wichtiges Argument für die Verwendung von Masken bei dieser Pandemie ist der Schutz vor nicht symptomatisch Infizierten. Neuere Daten zeigen, dass ein erheblicher Teil der Infektionen von nicht oder noch nicht erkrankten Personen (circa 50 % aller Übertragungen) verursacht werden. Analysen von deutschen und kanadischen Forschern ergaben, dass die Maske in der Öffentlichkeit bis zu 40 % aller Infektionen verhindern kann. Nur ein Lockdown ist mit um die 50 % Reduktion noch wirksamer (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117247).

Hier eine umfangreiche Information des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (auch wie textile Masken zu verwenden sind): https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/schutzmasken.html. Informationen von infektionsschutz.de: https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/alltag-in-zeiten-von-corona/alltagsmaske-tragen.html, https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/fragen-und-antworten/sich-und-andere-schuetzen.html.

Was bringt die Corona-Warn-App?

Diese Smartphone-App registriert die Dauer des Kontakts und die Entfernung zu anderen Personen, die die App auch verwenden. Registriert eine Person in der App seine bestätigte Infektion, werden andere Nutzer/innen über einen „Risikokontakt" gewarnt. Allerdings werden noch zu selten die Abstrich-Ergebnisse auf die App übertragen und die Mehrheit der Deutschen nutzt sie nicht.

Können infizierte Mütter stillen?

Die WHO empfiehlt auch infizierten Mütter das Stillen. Das Virus sei bisher nicht in der Muttermilch gefunden worden. Allerdings sollen die Mütter währenddessen eine Maske tragen und sich regelmäßig die Hände desinfizieren.

Therapie und Immunität

Gibt es eine wirksame Behandlung gegen COVID-19 und wie gut ist die Impfung?

Aktuellere Informationen zur Therapie finden sich unter „Weitere aktuelle Fragen" ab der Frage „Welche medikamentösen Therapieoptionen stehen zur Verfügung?" und zur Impfung unter „Aktuelle Fragen zur Impfung".

Die meisten an COVID-19-Erkrankten brauchen keine spezifische Behandlung. Sie müssen allerdings in häusliche Quarantäne und können sich dort auskurieren. Mit steigendem Alter werden jedoch mehr Menschen im Krankenhaus behandelt – jeder vierte Fall sogar auf einer Intensivstation. Wichtig kann dann eine Hemmung der Blutgerinnung sein, im frühen Verlauf eine antivirale Behandlung mit Remdesivir oder Antikörper bzw. das Serum Genesener. Im späteren Verlauf hat sich Dexamethason ggf. mit Tocilizumab gegen die überschießende Immunreaktion als wirksam erwiesen.

Die meisten Fälle verlaufen milde ohne die Notwendigkeit einer stationären Behandlung. Bei schweren Fällen kann eine Beatmung und weitere Behandlungen notwendig werden (z. B. Flüssigkeitshaushalt, Antibiose bei zusätzlicher bakterieller Infektion). Ursächliche Heilung gibt es derzeit nicht. Antivirale Mittel sind bereits individuell angewandt worden. Studien, die deren Wirknachweis zeigen, laufen gerade. Das antivirale Mittel Remdesivir zu Beginn eines sich verschlechternden Verlaufs (wenn die Virusreplikation im Vordergrund steht) konnte in einer randomisierten (Studie mit hoher Aussagekraft) einen positiven Effekt zeigen. Es ist mittlerweile in den USA und Europa zugelassen. Die WHO empfiehlt es mittlerweile wegen neuer Studienergebnisse nicht mehr. In Deutschland besteht eine „Kann"-Indiktion. Bedeutsam kann auch eine gerinnungshemmende und immunmodulierende Therapie sein, um Blutgerinnseln und einer überschießenden Immunreaktion entgegenzuwirken. Dexamethason zur Immunmodulierung bei schweren oder lebensbedrohlichen Verläufen gilt aufgrund von Studienergebnissen als Standardtherapie. Viele Behandlungsstudien mit weiteren Medikamenten laufen derzeit. Ein vielversprechender Kandidat könnte der Immunmodulator Baricitinib sein. Die FDA erteilte eine Notfallverordnung bei schweren Verläufen. Dieses Medikament wirkt gezielter und ist nebenwirkungsärmer als Dexamethason. Monoklonale Antikörper oder das Serum Genesener kann bei schweren Erkrankten eingesetzt werden, man bezeichnet dies als passive Impfung.

Mehr Informationen zur Impfung zu Beginn von „Fragen und Antworten" am Anfang des Dokuments. Eine Impfung ist die wirksamste präventive Therapie. Mittlerweile gibt es vier zugelassene Impfstoffe in der EU (Ende Mai 2021). Allerdings werden zunächst Risikogruppen und gefährdete Berufsgruppen (Gesundheitssystem) geimpft. Erst ab Sommer später werden

vermutlich breite Bevölkerungsgruppen geimpft werden können. Einen Impfstoff zu finden ist ein sehr aufwendiges Verfahren. Historisch betrachtet dauerte es bisher meist viele Jahre. Allerdings machten es neue Verfahren und die parallele Untersuchung des mehrphasigen Prozesses sowie die globalen Anstrengungen möglich, dass es nur ein Jahr dauerte. Einige Prozesse wie das intensive Prüfen auf Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes dauern aber und können nur sehr begrenzt beschleunigt werden. Für die Zulassung sind sogenannte Phase III-Studien relevant, die an Tausenden Personen durchgeführt werden.

Aber auch wenn nun wirksame und sichere Impfstoffe verfügbar sind, kann es sein, dass sie nicht bei allen Menschen zu einer Immunität führen oder er führt nur zu einer Teilimmunität. Da SARS-CoV-2 die Schleimhäute zuerst befällt, helfen auch die sogenannten IgG-Antikörper und reaktiven T-Zellen zunächst nicht, die bei einer gelingenden Impfung vom Körper hergestellt werden. Man geht jedoch davon aus, dass dadurch schwere Verläufe verhindert werden. Aber es kann sein, dass man dann immer noch Erkältungs- oder Grippesymptome zeigt und sogar infektiös sein kann. Beim Moderna- und Biontech/Pfizer-Impfstoff wurden jedoch deutlich über 90 % aller COVID-19-Erkrankungen verhindert. Wichtig könnten Impfstoffe werden, die auf Schleimhäuten gegeben werden, diese führen auch zu einer spezifischen IgA-vermittelten Immunität, die man an der Oberfläche der Schleimhäute findet. Jedoch wird die Entwicklung solcher Impfstoffe womöglich noch sehr lange dauern.

Ist es bedenklich, dass die Impfstoffentwicklung so schnell ablief?

Nie zuvor wurde mit ähnlichem Aufwand an einem Impfstoff geforscht. Gewöhnlich dauert es mindestens zehn Jahre bis ein Impfstoff entwickelt ist. Das heißt nicht, dass nun automatisch weniger sorgfältig gearbeitet wird. Es gibt etablierte „Phasen“ der Impfstoffentwicklung und Prüfung (siehe Kapitel „Therapie“). Derzeit gibt es keine Hinweise, dass diese übersprungen werden und damit Menschen wegen unbekannter Nebenwirkungen gefährdet werden. Die Entwicklung und Zulassung der Impfstoffe läuft nur deutlich effizienter ab. Prozesse, die parallelisiert werden können, dauern immer noch genauso lange, aber man spart dadurch Zeit. So wurden die aktuell zugelassenen Impfstoffe in einem Rolling Review-Verfahren von der Europäischen Arzneimittelagentur bewertet, nicht erst bei Vorliegen aller Unterlagen. Natürlich muss der Prozess der Prüfung sehr kritisch begutachtet werden, genau wie bei jedem anderen Arzneimittel. Die deutsche Bundesregierung betonte, dass es keine Impfpflicht geben wird. Mehrere Impfstoffstudien wurden (vorübergehend) unterbrochen, da es vereinzelt zu möglichen schwereren Nebenwirkungen kam. Diese Vorfälle wurden dann von unabhängigen Expert/innen beurteilt. Dass solche bekannt werden, ist ein Hinweis, dass die Kontrollmechanismen greifen. Der Bundesärztekammerpräsident beschrieb treffend, dass sich der Einzelne und die Gesellschaft damit auseinandersetzen müssen, ob sie einen schnell verfügbaren Impfstoff wollen und damit auch bald wieder zu einem normalen Leben zurückkehren können. Jedoch blieben dann Restunsicherheiten, da Langzeitbeobachtungen in den Impfstudien fehlen. Oder man entscheidet sich, diese Ergebnisse abzuwarten, dann müsse man aber noch lange mit Einschränkungen leben.

Woher weiß ich, ob ich COVID-19 nicht doch schon hatte?

Die aktuellen Testmethoden zum Nachweis des Erregers (v. a. Rachenabstriche) sind nur während einer bestimmten Phase der Erkrankung anwendbar, nicht jedoch im Spätverlauf der Erkrankung und nach Ausheilung. Der Körper bildet aber Antikörper gegen das Virus. Antikörper sind sehr genaue molekulare Werkzeuge, die von Immunzellen gebildet werden. Sie markieren Erreger und verhindern außerdem ihre Fähigkeit, Zellen anzugreifen. Sie passen wie ein Schlüssel zum Schloss. Der Körper braucht allerdings einige Zeit, sie zu bilden. Mittlerweile kann diese sogenannte Seropositivität im Blut immer zuverlässiger nachgewiesen werden. Labortests sind zuverlässiger als Selbsttests. Laborbasierte Antikörpertests sind mittlerweile sehr wichtig geworden, um die Anzahl der durchgemachten Infektionen in der Bevölkerung genauer zu erfassen. Außerdem erhofft man sich, Kontaktverbote reduzieren zu können, wenn man zuvor damit eine breite Durchseuchung feststellen könnte. Alle derzeitigen Studien weisen jedoch auf eine geringe Durchseuchung in Deutschland hin. Auch Therapien mit dem Serum von geheilten Personen werden bereits durchgeführt. Man nennt die passive Immunisierung. Diese ist jedoch nicht dauerhaft wirksam, weil die Antikörper wieder abgebaut werden. „Schlechtere" Tests erkennen leider auch die Antikörper gegen andere, harmlose Coronaviren, mit denen die Person bereits Kontakt hatte. Die meisten Labortests dürften jedoch sehr zielgenau nur Antikörper gegen das neue Virus erkennen (hohe Spezifität, da wenig falsch Positive). Für die Akutdiagnostik werden diese Tests jedoch meist nicht eingesetzt, da man erst einige Tage nach Symptombeginn mit nachweisbaren Antikörpern rechnet: circa in der zweiten Woche nach Symptombeginn. Unter Beteiligung des RKI und international werden derzeit mehrere große serologische Untersuchungen in der Bevölkerung vorgenommen: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/AK-Studien/AKS_Liste.html.

Ist man nach überstandener Krankheit immun?

Kurzantwort: Die meisten Menschen sind vermutlich für einige Zeit nach überstandener Krankheit immun (sechs Monate oder länger). Eine Minderheit bildet nach einer Infektion keine oder wenige Antikörper. Die Menge der Antikörper und die Beständigkeit korrelieren mit der Ausprägung der Symptome. Die Immunantwort des Menschen ist jedoch sehr komplex und in den meisten Untersuchungen wurden nur einzelne Elemente beleuchtet. Wenn die erste Infektion mit einer Variante vor der „Delta-Dominanz" mit einer anderen Variante stattfand, kann die Immunität geringer sein oder nur kurze Zeit nach der Infektion wirksam sein.

Grundsätzlich geht man aufgrund vieler Studien davon aus, dass die meisten COVID-19-Genesenen, besonders wenn die Symptome deutlich waren, eine spezifische Immunantwort und Antikörper bilden, die für mindestens mehrere Monate eine Immunität bieten. Im Folgenden mehr Details aus Studien. Bei SARS und MERS, anderen schweren Coronavirus-Krankheiten, hielt der zumindest teilweise antikörpervermittelte Schutz über bis zu drei Jahre.

Mittlerweile wurde von ersten wenigen Patienten berichtet, die nachgewiesen eine erneute Infektion mit SARS-CoV-2 durchmachten. Ob dies Einzelfälle sind oder ein Hinweis auf eine abnehmende Immunität nach einigen Monaten, ist nicht bekannt. Dass die Immunabwehr

nach einer durchgemachten Infektion zeitabhängig abnimmt, ist ein häufiges Phänomen bei vielen Infektionskrankheiten.

Einige Studien deuten auf eine effiziente Immunisierung bei geheilten Patienten hin. Eine viele Menschen umfassende Untersuchung aus New York konnte zeigen, dass 99 % aller Infizierten Antikörper entwickeln, was jedoch nicht eindeutig mit Immunität gleichzusetzen ist. Andere Studien ergaben aber auch niedrigere Prozentzahlen. Nach durchgemachter Infektion wiesen Menschen effektive Antikörper auf, die das Virus im Laborversuch „neutralisieren" konnten (sogenannte „neutralisierende" Antikörper). Unklar ist jedoch, ob alle Menschen wirksame Antikörper bilden und wie lange diese im Körper verbleiben. Nach drei bis vier Wochen haben die meisten Erkrankten Antikörper gebildet. Ein Schutz könnte zumindest für einige Zeit danach gegeben sein. Die meisten erneut infizierten Fälle scheinen Antikörper gegen das Virus entwickelt zu haben, man geht daher davon aus, dass diese Menschen nur selten schweren Verläufe entwickeln (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=113316). Zuletzt gab es zur Frage der Immunität nach einer Infektion mehrere Studien. Zwar zeigten Studien aus USA und China mit jeweils nur wenigen Proband/innen einen raschen Rückgang der Antikörpermengen besonders bei asymptomatischen Verläufen oder sogar einen negativen Nachweis (Serumreversion), aber zwei neuere Studien vom Oktober zeigten an mehreren Hundert Patienten, dass fast alle Genesenen hohe Antikörpermengen bilden, die auch nur langsam abfallen und bei den meisten auch nach drei Monaten in noch wirksamen Mengen vorhanden sein sollten. Sie konnten außerdem den typischen Verlauf einer Antikörperreaktion zeigen mit den zunächst auftretenden IgM-Antiköpern, während diese und die auf Schleimhäuten zu findenden IgA-Antikörper rascher abfielen, blieben die IgG-Titer lange hoch, was typisch für eine anhaltende Immunität sei. Die Antikörper waren aber nicht kreuzreaktiv mit den anderen, harmlosen Coronaviren, die Erkältungskrankheiten auslösen können. Jedoch könnten vorhandene Antikörper gegen diese harmlosen Coronaviren bei COVID-19 einen milderen Verlauf bewirken (https://www.jci.org/articles/view/143380, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117289). Eine Studie aus den USA zeigte erstaunliche Befunde. Zwar schützte eine nachgewiesene Infektion mit einem harmlosen Coronavirus nicht vor einer Infektion mit SARS-CoV-2, jedoch war der Verlauf hoch signifikant milder. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, so dass andere Faktoren, die das Ergebnis beeinflusst haben, nicht ausgeschlossen werden können (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117214). Im September wurde eine Seroprävalenzstudie an Isländer/innen veröffentlicht. Eine wichtige Entdeckung war, dass bei 90 % die Antikörpermengen gegen das Virus in einem Abstand von vier Monaten weitgehend konstant blieb. Das ist eine sehr wichtige Nachricht und steht im Gegensatz zu mehreren Studien zuvor, die über einen Abfall der der Antikörper nach wenigen Monaten berichteten. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass es prinzipiell in der ersten Welle der B-Zell-vermittelten Abwehr kurzlebige Plasmazellen gibt, die hohe Antikörpermengen produzieren. Für die langfristige Immunität sind jedoch solche B-Zellen wichtig, die konstant etwas niedrigere Mengen produzieren. Weiterhin hatten 90 % der der nachgewiesen Infizierten Antikörper gebildet, so dass man nach einer durchgemachten Infektion von einer zumindest teilweisen Immunität ausgehen kann (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026116,

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116231).
Persönliche Anmerkung: Wenn diese Theorie von kurz- und langlebigen Plasmazellen die richtige Erklärung für den Abfall der Titer in manchen Studien war, dann müssten Folgestudien zeigen, dass die niedrigeren Level über lange Zeit konstant bleiben – das bleibt zu hoffen.

Eine Studie aus den USA mit einem Antikörpertest, der die Menge an „schützenden" neutralisierenden Antikörpern misst, fand hohe Mengen bei vielen Genesenen. Es wurde auch untersucht wie stabil diese Mengen waren. Dabei zeigte sich, dass bei den meisten Menschen auch nach fünf Monaten, trotz leichtem Abfall, hohe Mengen im Blut nachweisbar waren (https://science.sciencemag.org/content/370/6521/1227,https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117827). In einer australischen Untersuchung wurde im Blut von COVID-19-Patient/innen über längere Zeit untersucht. Dabei stellten sie einen Abfall der Antikörper ab dem 20. Tag nach Erkrankungsbeginn fest, was auch schon in anderen Studien gezeigt wurde. Dieses Phänomen ist jedoch eine normale Reaktion des Immunsystems. Sie untersuchten jedoch außerdem das Vorhandensein von T- und B-Gedächtniszellen. Das sind Zellen, die sich teils über Jahre die Eigenschaften des Erregers „merken" und bei erneuter Infektion eine wesentlich raschere und effizientere Abwehr bewirken können. Sie konnten auch nach acht Monaten Gedächtniszellen bei den Genesenen nachweisen (https://immunology.sciencemag.org/content/5/54/eabf8891, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119712).

Mehrere unabhängige im Juli veröffentlichte Studien deuten darauf hin, dass zwar die meisten Infizierten, auch solche mit milden Symptomen, effektiv Antikörper bilden, diese jedoch nach zwei bis drei Monaten bei manchen Genesenen absinken. Chinesische Forscher/innen fanden bei Genesenen mit milden Symptomen eine geringere Bildung von Antikörpern, die zudem nach zwei Monaten stärker abfielen. Das könnte weitreichende Auswirkungen haben: für eine mögliche erneute Infektion, wie sie bei saisonalen Coronaviren möglich ist, bei der Bestimmung der Durchseuchung in der Bevölkerung (Genesene könnten nach einiger Zeit wieder seronegativ werden, als ob sie keine Infektion durchgemacht hätten) und eventuell auch für die dauerhafte Wirkung einer Impfung (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.09.20148429v1, https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6,https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=114659).

Ein weiteres Problem ist, dass es sein kann, dass obwohl jemand COVID-19 hatte, trotzdem im Test keine Antikörper aufweist. Das heißt keineswegs, dass der Virusnachweis falsch gewesen sein muss oder der Körper keine Antikörper bildete. Das Immunsystem erzeugt eine Vielzahl von Antikörpern gegen die verschiedenen Eiweiße des Virus. Das vermutlich für die Immunität wichtige S-Protein (Spike) ist sehr groß und komplex gebaut, so dass der Körper dagegen verschiedene Antikörper bildet. Die meisten Tests weisen jedoch meist nur einen Antikörper nach. Neuere Tests versuchen daher mehrere Antikörper gleichzeitig zu detektieren.

Deutschen und israelischen Forscher/innen ist es gelungen in Genesenen eine breite Menge verschiedener Antikörper nach Infektion festzustellen. Dabei fanden sie 28 verschiedene neutralisierende Antikörper, 27 davon waren gegen die Rezeptorbindungsstelle des Virus gerichtet. Sie erhoffen sich, die B-Zellen, die diese Antikörper produzieren, derart verwenden

zu können, dass neutralisierende Antikörper in hohen Mengen hergestellt werden können. Vorstellbar ist ein Einsatz zur Vorbeugung einer Infektion (nach Kontakt als Postexpositionsprophylaxe) und Behandlung von Erkrankten (https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30821-7, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=114505).

Die RKI-Studie „CORONA MONITORING lokal", die u. a. in dem baden-württembergischen Dorf Kupferzell mit besonders vielen Fällen durchgeführt wurde, ergab folgende Ergebnisse: Keiner der Testpersonen wies eine aktive Infektion auf, jedoch wiesen fast vier Mal so viele Menschen Antikörper auf als zuvor bekannt infiziert waren. Insgesamt waren es knapp 8 %. Über 80 % der Seropositiven hatten Symptome verspürt (**Anmerkung des Autors:** das deckt sich mit dem Manifestationsindex von COVID-19, also wie viele Infizierte tatsächlich erkranken, siehe Kapitel „Steckbrief"). Fast 30 % der zuvor positiv Getesteten wiesen jedoch keine Antikörper auf, wobei auch die Forscher/innen betonen, dass damit eine fehlende Immunität nicht belegt ist. Eine Erklärung könnten die Erläuterungen in den vorigen und im folgenden Absatz liefern. Bad Feilnbach wurde ebenfalls im Rahmen dieser Studie untersucht. Hier gab es etwa 160 Fälle unter den knapp 7.000 Einwohnern. 6,6 % wiesen Antikkörper auf, 2,8 Mal mehr als per Abstrich nachgewiesen wurden. 85 % der Menschen mit Antikörpernachweis berichteten über Symptome. Jedoch wiesen 40 % der Menschen mit zuvor positivem Virusnachweis keine Antiköper auf. Auch in Neustadt am Rennsteig wies die Hälfte der zuvor positiv Getesteten später keine Antikörper auf, jedoch wollen Forscher/innen der Universität Jena andere Hinweise für Immunität untersuchen. (**Persönliche Einschätzung:** Es wäre interessant, ob die Menschen ohne Antikörpernachweis bei zuvor positivem Virusnachweis eher einen milden Verlauf hatten und ob sie eventuell doch immun sind, insofern sie andere Antikörper als die im Test untersuchten aufweisen oder eine spezifische T-Zellantwort. Außerdem finde ich erstaunlich, dass zwar die meisten Menschen mit Antikörpern Symptome angaben, aber nur circa ein Drittel bis ein Viertel einen positiven Virusnachweis hatten – hier stellt sich mir die Frage, ob diese Menschen nicht zum Testen gingen, der Test falsch-negativ war oder unter den damals herrschenden Testkriterien leider keinen Test bekamen.) Die CORONA-MONITORING lokal Studien werden an Hotspots der ersten Infektionswelle durchgeführt. Dabei geht es um das aktuelle Infektionsgeschehen, den Grad der Durchseuchung und den Abgleich mit den damals akut nachgewiesenen Infektionen (Dunkelziffer). Außerdem sollen örtliche Verbreitungswege und Krankheitsverläufe in verschiedenen Altersklassen untersucht werden. Eine Übersicht über Antikörperstudien (seroepidemiologische) Studien findet man hier: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/AK-Studien/AKS_Liste.html.

Es muss betont werden, dass neben der Antikörper-vermittelten Immunantwort auch T-Zellen eine entscheidende Rolle spielen, die bisher selten untersucht wurden. Allgemein gilt, dass neutralisierende Antikörper insbesondere eine Infektion verhindern können, während reaktive T-Zellen schwere Verläufe abwehren. Selbst wenn es zu einer erneuten Infektion käme, wäre es dann möglich, dass die Erkrankung weniger schwer verläuft. Forscher/innen aus Tübingen und Berlin konnten zeigen, dass auch Blutproben vor der Zeit der Pandemie Immunreaktionen gegen SARS-CoV-2 auslösen können. Diese Beobachtung wird damit erklärt, dass T-Zellen, die verwandte, aber harmlose Coronaviren erkennen, auch das neue Coronavirus teilweise

bekämpfen können. Man wäre dann teilimmun. Weitere Studien müssen zeigen, ob auch unterschiedlich schwere Krankheitsverläufe damit zusammenhängen. Weiterhin konnten die Autor/innen feststellen, dass T-Zellen von Menschen, die viele verschiedene Angriffspunkte des Virus erkennen (antigene Epitope), mit einem milderen Krankheitsverlauf korrelieren. Jedoch könnten diese empfindlichen T-Zellen, die der Körper zuvor bei einer Infektion mit harmlosen Coronaviren bildete, auch eine fehlgeleitete Immunantwort mit schlechtem Krankheitsverlauf bedingen, wie es bei COVID-19 teils beobachtet wird (https://www.researchsquare.com/article/rs-35331/v1, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115217, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115118).

Es wurde eine kontroverse Debatte geführt, ob es nach durchgemachter Infektion einen Immunitätsausweis geben sollte. Einerseits würde es immunen Menschen erlauben, uneingeschränkt zu leben, ohne dabei andere zu gefährden. Andererseits könnte es zu bewussten Infektionen oder unsolidarischem Verhalten führen. Natürlich wäre es sehr hilfreich, wenn man von Mitarbeitern/innen des Gesundheitssystems wüsste, ob sie bereits immun sind und daher Kontakt mit COVID-19-Patienten ungefährlich ist. Im Auftrag von Jens Spahn beleuchtete der Deutsche Ethikrat das Für und Wider eines Immunitätsausweises. Sie lehnen ihn Stand der derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Ausbildung und Dauer einer Immunität ab (Ende September 2020, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=216022). Man kann derzeit weder sagen, welche Personen sicher immun sind, noch wie lange Immunität anhalten würde.

Persönliche Einschätzung: Einheitliche und zuverlässige Tests sind eine Grundvoraussetzung für die Einführung eines Immunitätsausweises. Zusätzlich würde ein solcher Ausweis viele weitere Fragen wegen Gleichbehandlung aller Menschen, Kostendeckung der Tests, Fälschungssicherheit etc. aufwerfen.

Zwei Qualitätsmerkmale werden häufig im Zusammenhang von Antikörpertests genannt: Sensitivität (ist hoch, wenn der Test positiv wird, wenn Antikörper nach durchgemachter Infektion vorhanden sind – also wenig falsch Negative zeigt – der Test ist sehr „empfindlich") und Spezifität (ist hoch, wenn der Test häufig negativ wird, wenn ich keine Antikörper aufweise – also wenig falsch Positive – der Test ist sehr „zielgenau"). Ursache für ein solches falsch-positives Ergebnis sind vermutlich häufig Antikörper gegen ähnliche, aber harmlose Coronaviren. Der Leiter der Akkreditierten Labore in der Medizin (ALM) verweist jedoch darauf, dass die derzeit in Laboren verfügbaren Tests zuverlässig Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachweisen. Das gelte aber nicht für die Schnelltests, die man auch privat erwerben kann. Ein weiteres Problem ist die niedrige Durchseuchung in der Bevölkerung. Im folgenden Rechenbeispiel würde man von einer Durchseuchung von 3 % der Deutschen mit abgelaufener COVID-19-Infektion ausgehen, vermutlich ist sie sogar niedriger. Die Sensitivität der Tests wird mittlerweile häufig mit nahezu 100 % angegeben, also wären fast alle Seren positiv, die von COVID-19-Genesenen, die Antikörper gebildet haben, stammen. Aber auch wenn die Spezifität bei 99,8 % läge, würden bei dieser hypothetischen Durchseuchungsrate von 3 % in der Bevölkerung circa 6 % falsch-positiv sein, denn die meisten, also 97 % hatten noch keinen Kontakt mit dem Virus. Wichtig ist daher auch, dass diese Tests gegen Seren der Vor-Corona-

Zeit validiert wurden: sie sollten dann negativ ausfallen. Der Goldstandard für den Nachweis einer abgelaufenen Krankheit und Immunität ist der Neutralisationstest. Dabei wird Serum (also der flüssige, nicht zellhaltige Teil des Blutes, der die Antikörper enthält) auf virusinfizierte Zellen gegeben. Wird das Virus neutralisiert, sollte Immunität vorhanden sein.

Prognosen und Risikoumgang

Hätte man die steigenden Infiziertenzahlen im Herbst 2020 (zweite Welle) vorhersehen können?

Die Situation im Oktober 2020: Mit Beginn des Herbstes zeigt sich in allen europäischen Ländern eine starke Zunahme der Infiziertenzahlen an, zuletzt auch in Deutschland. Mitte Oktober gab es sogar tägliche Rekordwerte, die höher als im Frühjahr lagen. Zu Beginn gehörten mehr Fälle als im Frühjahr nicht den Risikogruppen an, aber in manchen anderen Ländern stiegen schon vor Deutschland die Belegungen der Intensivstationen durch COVID-19-Patienten (Niederlanden) oder die Sterberaten (Spanien) stark an. Der Pharmakologe Lehr und sein Team entwickelten einen Online-Simulator, der viele Daten berücksichtigt, um Prognosen über Fallzahlen, Intensivbettenbelegung und Sterblichkeit durch COVID-19 zukünftig zu simulieren. Würde das Infektionsgeschehen wie damals im Oktober bleiben, wären vermutlich in wenigen Wochen auch wieder deutlich mehr Infektionen bei den Risikogruppen sehr wahrscheinlich und die Krankenhaus- und Intensivbettenbelegung wäre ähnlich hoch wie während der Spitze der ersten Welle. Selbst wenn die R-Zahl auf 1 oder darunter gedrückt werden kann, hätten wir vermutlich bis Ende des Jahres 10.000 Infektionen täglich. Hier der Link zum Simulator: https://covid-simulator.com/simulator/. (**Hinweis des Verfassers:** Diese Information schrieb im November. Es zeigte sich, dass die Simulation weitgehend die Zukunft vorhersagte!). Ich habe am 29.12.2020 zwei Berechnungen über den Simulator laufen lassen. Schaffen wir es ab diesem Tag den R-Wert bei 1 zu halten, hätten wir am 29. Januar 58.000 Tote (am 28.12. 28.000), bei einem R-Wert von 3,5, was der Basisreproduktionszahle entspricht (Ausbreitung des Virus ohne Gegenmaßnahmen) hätte man am gleichen Tag 1,22 Millionen Tote! Daran erkennt man, wieso Politiker/innen so vorsichtig sind und sein müssen!

Persönliche Einschätzung: Man hatte eine vielleicht trügerische Hoffnung durch die niedrigen Infiziertenzahlen und wenigen Todesfälle während der Sommermonate, dass die Pandemie nun doch abflauen würde, entweder, weil das Virus sich abschwächte oder das Infektionsgeschehen und die Abschirmung der Risikogruppen gut funktionieren würde. Es zeigt sich jedoch, dass durch die Reduktion der Maßnahmen und die Reisen im Sommer die Pandemie mit voller Wucht nach Europa zurückkehrte. Ein deutliches Warnsignal im Herbst bot der Blick in unser Nachbarland Niederlanden. Sie mussten damals schon einige Krankenhäuser abriegeln, damals wurden schwere Fälle von COVID-19 nach Deutschland verlegt. Weitere Warnindikatoren waren die zurückgehenden Infektionen, die im Ausland stattfanden und der steigende Anteil an Positivquoten bei den Rachenabstrich-PCRs. Anfang Oktober waren es 1,5 %, jedoch bei über 1 Million Tests wöchentlich. Ende Oktober liegt dieser Wert bei 3 %. Im Frühjahr lag er zeitweise bei 9 %, was zeigte, dass man vom

Infektionsgeschehen überrascht war. Daher kann man davon ausgehen, dass die Dunkelziffer in der zweiten Welle und aktuell deutlich niedriger ist als damals im Frühjahr. Aus diesem Grund kann man die absoluten Zahlen der Neuinfektionen nicht direkt miteinander vergleichen. Die Anfälligkeit für Infektionskrankheiten der Atemwege ist in der kalten Jahreszeit generell und bei Coronaviren im Speziellen beschrieben. Dass damals im Herbst noch nicht so viele Menschen sterben wie im Frühjahr liegt an der geringeren Dunkelziffer und dem besseren Schutz der Risikogruppen. Aber damals schon sickerten die Übertragungen auch in Hochrisikogruppen ein, wie das RKI in seinen Lageberichten im Oktober berichtete (siehe Grafik der folgenden Frage). In allen Altersgruppen steigen die Infektionen rapide. Al Konsequenz hatten wir zum Gipfel der zweiten Welle teils über 1.000 COVID-19-Todesfallmeldungen.

Warum Probleme gibt es bei der Einschätzung der Schwere einer Infektionswelle?

Nachdem die erste Infektionswelle im Frühjahr durch schnelle und effiziente Infektionsschutzmaßnahmen und die gute Umsetzung durch die Bevölkerung stark abgeschwächt wurde, steigen aktuell die Zahlen rasant. Es gab Hinweise, dass seit Juli in mehreren europäischen Ländern inklusive Deutschland eine zweite Welle begonnen hat. Der Zusammenhang mit Lockerungen der Maßnahmen oder Nichteinhaltung der Empfehlungen ist eindeutig. Wir mussten schon vorher mit weiteren Wellen rechnen, da ein überwiegender Teil der Bevölkerung bisher keinen Kontakt mit dem Virus hatte, und damit die meisten Menschen nicht immun sind. Das Auftreten und Entdecken von Infektionswellen hängt von der Überwachung und frühen Entdeckung von Infektionsherden ab (Surveillance), der Mobilität der Bevölkerung, Einhaltung von Regeln und Empfehlungen sowie von saisonalen Effekten: manche Coronavirus-Krankheiten sind in den Sommermonaten harmloser. Die Situation ist aber anders als noch im Februar, da deutlich mehr getestet wird, daher vermutlich einen besseren Überblick über das Infektionsgeschehen haben. Außerdem wissen wir deutlich mehr, wie das Virus sich ausbreitet (Aerosole, Superspreader etc.) und wir wissen auch, welche Gegenmaßnahmen funktionieren. Seit Mitte September steigen auch in Deutschland die Belegungen der Intensivplätze durch COVID-19-Pateinten. Die Entwicklungen der letzten Wochen haben zunächst regional zu Lockdowns geführt.

Problematisch ist bei der Betrachtung der Neuinfiziertenzahlen, dass durch Meldeverzug und Inkubationszeit das Infektgeschehen immer circa zwei Wochen verspätet betrachtet wird. Hinzu kommen die vielen asymptomatischen oder gering symptomatischen Fälle. Wenn diese nicht durch Tests entdeckt werden, kann das Virus sich „unter dem Radar" ausbreiten (siehe Grafik). Schwere Fälle, die die Krankenhäuser merklich füllen, treten noch verzögerter auf, da sich solche Verläufe erst einige Zeit nach Symptombeginn entwickeln. Bei fatalen Verläufen der COVID-19-Krankheit versterben die Betroffenen oft erst fünf Wochen nach der Infektion (Uwe Janssens, Präsident der DIVI).

Ausbreitung „unter dem Radar“

Das Infektionsgeschehen kann lange unbemerkt verlaufen. Von der Infektion bis Symptombeginn (Inkubationszeit; im Mittel 5-6 Tage) verläuft die Infektion unbemerkt. Manche entwickeln keine oder teils nur milde Symptome. Es ist wichtig, dass niederschwellig und frühzeitig getestet wird, denn das Virus ist oft nur einige Tage im Rachen nachweisbar. Schwere Verläufe entwickeln sich oft erst sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn, so dass erst dann die Krankenhäuser zunehmend Erkrankte aufnehmen. Außerdem dauert es einige Tage bis die Gesundheitsämter die positiv Getesteten an das RKI weiterleiten (Meldeverzug).

Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina betonte in ihrer sechsten Stellungnahme zur Pandemie, während der kalten Jahreszeit in Vorbereitung auf steigende Infektionszahlen Schutzmaßnahmen einzuhalten (Abstandhalten, Hygiene, Alltagsmaske, Lüften). Menschen sollten zielgruppenorientiert informiert werden. Weiterhin sprachen sie sich für eine Verkürzung der Quarantäne aus. Außerdem sollten bundesweit einheitliche Regeln und Eskalationsstufen implementiert werden, die sich am regionalen Infektionsgeschehen orientieren.

Wie können wir künftige Ausbrüche eindämmen?

Es gibt Überwachungs-Strategien für öffentliche Einrichtungen (Schulen, Kitas, auch Krankenhäuser und Pflegeheime) in ganz Deutschland. Hierbei werden an ausgewählten Standorten Beschäftigte auch ohne Symptome abgestrichen. Teilweise werden auch zufällig ausgewählte Personen (Beschäftigte) im Verlauf von Monaten regelmäßig getestet. Dadurch erhofft man sich eine bessere Erfassung einer schwelenden Ausbreitung des Virus. Selbst in Wuhan, dem Ausgangsort der Pandemie, wurden 300 asymptomatische Virusträger/innen nachgewiesen nachdem 10 Millionen Menschen in einer groß angelegten Kampagne nach Eindämmung der Epidemie getestet wurden. Der Anteil ist gering, jedoch unterlag diese Stadt drastischen Maßnahmen zur Eindämmung der Infektionswege. Eine Studie aus England zeigte, dass auch in Pflegeheimen, in denen es zu schweren Ausbrüchen und vielen Toten kam, eine Vielzahl von positiv getesteten Bewohner/innen asymptomatisch war oder nur geringe oder untypische Symptome zeigten. Es ist daher nicht ausreichend, nur symptomatische Bewohner/innen zu testen: nur systematisches Screenen würde helfen. Das könnte insbesondere bei Mitarbeitern/innen dieser Einrichtungen hilfreich sein. Unter ihnen wurden ebenfalls asymptomatische Infizierte gefunden, die die Bewohner/innen infizieren könnten. Eine ähnliche Idee ist die kontinuierliche Testung in einem Sentinel-Kollektiv, das repräsentativ für die Bevölkerung ist. Kommt es in diesem zu einem Anstieg an Neuinfektionen, kann früh mit Gegenmaßnahmen und Vorbereitungen im Gesundheitswesen begonnen werden.

Der Virologe Drosten betont, dass Superspreader-Events die Haupttreiber der Pandemie sind, also Ereignisse, bei denen eine oder wenige Personen sehr viele Menschen anstecken. Dies

passiere häufig in engen, schlecht belüfteten Räumen und ist vermutlich auf Aerosolbildung zurückzuführen, also kleinste Schwebeteilchen, die einige Zeit in der Luft bleiben und auch beim normalen Atmen entstehen. Abstandsregeln alleine helfen dann nicht. Dazu passt, dass bereits mit dem Verbot von Großveranstaltungen die Reproduktionszahl gesenkt werden konnte. Superspreader-Events waren auch bei SARS (vom ähnlichen Virus SARS-CoV-1 ausgelöst) bekannt. Er meint, dass viele der weiteren Maßnahmen einem schon länger beschriebenen Hammer-und-Tanz-Konzept bei Epidemien folgen könnten (siehe Grafik). Den ersten drastischen Maßnahmen (Hammer) folgen schrittweise Rücknahmen in einem Wechsel mit strengeren Maßnahmen, wie Ausweitung der Maskenpflicht, Teil-Lockdowns (Tanz). Die Dauer der ersten drastischen Maßnahmen ist durchaus entscheidend für den weiteren Verlauf. Je länger und konsequenter die Maßnahmen im anfänglichen Lockdown, desto umfangreicher können die Infiziertenzahlen gesenkt werden („Infektionsmasse im Hintergrund"), jedoch sind die Kollateralschäden für die Gesellschaft ebenfalls zu berücksichtigen. Es ist das Ziel, dass in Zukunft durch eine sehr engmaschige Testung und Kontaktnachverfolgung ein genereller Lockdown vermieden werden kann (dieser Fall trat jedoch ein). Stattdessen würde man regionale Maßnahmen/Lockdowns bevorzugen. So kann man beispielsweise je nach regionaler Entwicklung der Neuinfiziertenzahlen Beschränkungen weitgehend aufheben (bei weiterhin klaren Testkriterien wie Symptome oder Kontakt zu COVID-19-Kranken) oder bei Entdecken eines Hotspots Kontaktbeschränkungen zeitlich limitiert einsetzen und zusätzlich stichprobenartig testen, auch wenn keine Symptome vorliegen. Ein ähnliches Konzept verfolgten die Autor/innen der No-COVID-Strategie. Der Bundesärztekammerpräsident Reinhardt empfiehlt bei lokal gehäuften Infektionen eine sogenannte Cluster-Isolierung. Dabei sollen Kontaktpersonen auch ohne zeitaufwendige Testung isoliert werden. Sieben Tage würden reichen, da Ansteckungen in der zweiten Hälfte der 14 Tage dauernden Inkubationszeit sehr selten sind.

Hammer-und-Tanz-Konzept

Der „Hammer" ist der Lockdown und wird bei einem unkontrollierten Infektionsgeschehen angewandt oder wenn man nicht weiß, wie viele infiziert sind und die Gefahr einer Überlastung des Gesundheitssystems bestünde. In der Folge, wenn man die Übertragungswege besser kennt, hofft man gezielter, weniger drastisch und lokaler Beschränkungen im Wechsel mit Lockerungen durchzuführen: der „Tanz".

Japan verfolgt ein Konzept, das der Gesundheitsexperte der SPD und Epidemiologe Karl Lauterbach unterstützt. Dabei wird weniger Fokus auf die Kontaktnachverfolgung einer jeden infizierten Person gelegt, sondern es werden gezielt solche Personen identifiziert, die sich auf Superspreader-Events befanden, wie bei einer Chorprobe, bei einer Sportveranstaltung oder Feier in geschlossenen Räumen. Alle Teilnehmer/innen dieses Events werden dann unter Quarantäne gestellt, die jedoch nur sieben Tage dauert. Herr Lauterbach begründet es damit, dass Studien Superspreader als die Haupttreiber der Pandemie identifizierten. So wären die Gesundheitsämter weniger überlastet und könnten schneller die Kontakte von potentiellen Superspreadern aufspüren.

Der Epidemiologe Gabriel Leung der Universität Hong Kong meint, dass häufiges Testen hilft, Kontaktmaßnahmen weniger drastisch durchzuführen. Außerdem warnt er vor der Überinterpretation des R-Wertes, genauso wichtig seien die absoluten Zahlen von Neuinfektionen. Sind diese Zahlen (z. B. pro Tag) sehr niedrig, kann man sich auch einen höheren R-Wert „leisten". Weiterhin meint er zu der Frage eines weiteren Lockdowns: „Der totale Lockdown ist nur notwendig, wenn eine Epidemie völlig aus dem Ruder läuft." Da das im März in Italien der Fall war, setzte die deutsche Regierung damals bundeweite Maßnahmen ein. Einen totalen Lockdown gab es bei uns jedoch nicht in dem Ausmaß wie in vielen anderen Ländern.

In einer Studie zu Unterschieden zwischen negativ und positiv getesteten Verdachtsfällen von COVID-19 fiel bei einer anschließenden Befragung auf, dass weder Kirchenbesuche, Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel oder Besuch von Fitnessstudios gehäuft im Vorfeld einer Infektion berichtet wurden. Signifikant war jedoch der Unterschied bei Restaurantbesuchen und auch in Bars und Cafés. Besonders gefährlich war es offensichtlich, wenn nur wenige Gäste eine Maske trugen (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6936a5.htm?s_cid=mm6936a5_x, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116572). Es muss jedoch betont werden, dass es sich nur um Korrelationen einer Infektion mit bestimmten Verhaltensweisen handelt und kein Nachweis Ursächlichkeiten darstellen.

Die britische Regierung stellte im September eine ganz andersartige Strategie vor: sie planten bis Anfang 2021 die Testkapazitäten auf 10 Millionen pro Tag aufzustocken (Deutschland derzeit 200.000 pro Tag). Im Verbund mit Immunitätsausweisen wollten sie ein möglichst „normales" wirtschaftliches und privates Leben ermöglichen. Dieser Vorschlag, der weitgehend ohne Expert/innen ausgearbeitet worden war, wurde jedoch wegen der Kosten und schweren Umsetzbarkeit stark kritisiert. Außerdem würde auch diese Strategie nicht alle Übertragungen verhindern und die Testungenauigkeiten (z. B. falsch positive Tests) würden bei den Massentests zu erheblichen Problemen führen.

In einer mathematisch basierten Studie konnten Forscher/innen aus Zürich zeigen, dass Europa deutlich zu spät mit Grenzschließungen reagierte. Eine frühzeitige drastische Eindämmung, besonders am Ursprungsort in der chinesischen Region Hubei, hätte vermutlich eine deutliche Wirkung erzeugt. Der erste lokale Ausbruch in Deutschland konnte aufgrund vorliegender Virusgenomdaten komplett eingedämmt werden. Der Hauptausgangspunkt für die erste Welle in Deutschland war sehr wahrscheinlich Italien

(https://www.pnas.org/content/118/9/e2012008118, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121171).

In Köln wird ein von der EU gefördertes Impfstoffforschungsnetzwerk „Vaccelerate" koordiniert. Dieses vernetzt Institutionen in ganz Europa. Ziel ist es, Impfstoffe möglichst schnell und effektiv zu testen. Dafür soll auch ein Freiwilligenregister erstellt werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121392).

Können immer wieder Infektionswellen stattfinden?

Damit ist leider zu rechnen, jedoch ist die Impfung vermutlich der „game changer". Durch häufiges Testen hofft man aber, früher und wirksamer, sowie lokaler, gegensteuern zu können. Eine sehr bedeutende Gegenmaßnahme ist das individuelle Kontakt- und Hygieneverhalten. Wenn viele Menschen geimpft sind, hofft man, dass weitere Infektionswellen ausbleiben.

Wie lange wird die Pandemie noch dauern?

Die folgenden Absätze behandeln Erörterungen wie sie zum Zeitraum vor der verfügbaren Impfung diskutiert wurden.

Diese Frage kann momentan niemand seriös beantworten, auch aufgrund der neuen Virusvarianten. Je besser die Maßnahmen wirken und die Infektionsraten sinken, desto länger dauert es, bis eine Durchseuchung erreicht ist. Das zeigt das Dilemma der Maßnahmen, darf aber nicht über deren Notwendigkeit hinwegtäuschen. Die beste Begründung für die möglichst umfangreiche Eindämmung des Virus sind die bereits angelaufenen Impfkampagnen. Bei ungehinderter Ausbreitung käme es zu einer starken Zunahme an Todesfällen mit massiver Überlastung des Gesundheitssystems. Es besteht jedoch die Hoffnung, dass es künftig nur noch lokale und Zielgruppen-orientierte Maßnahmen geben wird.

Die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie spricht sich gegen die Idee einer gezielten Durchseuchung bestimmter Altersgruppen, z. B. von jungen Menschen mit geringem Sterberisiko, aus. Sie betonen, dass die Übertragung auf Risikogruppen nicht ausreichend gesichert werden kann.

Eine Studie, die in Science veröffentlicht wurde, projiziert den Verlauf der Pandemie mit verschiedenen Gegenmaßnahmen und bezieht sich auf historische Interventionen zum Infektionsschutz, wie sie bei der Spanischen Grippe vor über 100 Jahren vorgenommen wurden. Dabei haben einzelne Städte in den USA wenig reagiert (Philadelphia) oder konsequent und schnell Gegenmaßnahmen eingeleitet (St. Louis). Die erste Erkrankungswelle war in Philadelphia deutlich heftiger, eine zweite Welle nach Lockerungen in beiden Städten verlief jedoch ausgeprägter in St. Louis. Das entspricht auch den prognostizierten Berechnungen bei der aktuellen Pandemie. Wird die Reproduktionszahl (wie viele von einem Infizierten infiziert werden) sehr stark gesenkt, wird eine zweite Welle stärker ausfallen. Insgesamt hatte St. Louis aber deutlich weniger Tote zu beklagen. Interessanterweise war der wirtschaftliche Schaden in den Regionen größer, die weniger restriktiv handelten. Es zeigt sich,

dass wirtschaftliche Schäden nicht zwangsläufig gegen Gesundheit aufgewogen werden sollten, sondern Infektionsschutzmaßnahmen und Aufrechterhaltung des Wirtschaftslebens sich ergänzen. Die Übertragbarkeit dieser historischen Ereignisse und die Prognosen sind aber mit Vorsicht zu betrachten (https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/24/science.abb5793, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=112007).
Persönliche Einschätzung: Solche historischen Vergleiche sind auch deshalb schwer zu übertragen, da es heute möglich sein könnte, unkontrollierte Ausbreitungen besser zu verhindern als damals. Die Nachweismöglichkeiten einer Infektion gab es bei keiner Pandemie zuvor und auch die überregionale Überwachung war damals nicht möglich. Aber langfristig ist eine solche „Epidemie auf niedriger Flamme" vermutlich nur mit einer erfolgreichen Impfung möglich. Wir haben diese Situation nun erreicht, damit ging diese Strategie auf. Es besteht sehr berechtigte Hoffnung, dass die Impfung die Pandemielage grundlegend weltweit verbessern wird.

Die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene schlug vor einiger Zeit einen vierstufigen Prozess für die Bewältigung der Pandemie vor. Phase 1 ist die Quarantänisierung der Bevölkerung (Lockdown). Dadurch konnte die Infektionsrate im Frühjahr effektiv vermindert werden. Weitere Superspreader-Events wurden dadurch verhindert. Allerdings sind die neuen „Hot Spots" bei Bedingungen zu finden wie sie in Schlachthöfen herrschen, enge familiäre Verhältnisse und v. a. Alten- und Pflegeheime. Die Fachgesellschaft plädiert daher für eine ausreichende Versorgung dieser Einrichtungen mit Schutzausrüstung. Der Übergang in Phase 2 hängt nicht nur mit der Rate der Neuinfizierten zusammen, sondern insbesondere mit der Anzahl schwerer Verläufe und der Belastung des Gesundheitssystems. Auch der Nachweis von Immunität (mit zuverlässigen Tests) dürfte entscheidend sein. In Phase 2 würden öffentliche Einrichtungen wie Schulen und Universitäten wieder öffnen, allerdings unter weiterhin strenger Einhaltung der Kontaktreduzierung und Hygiene und unter deutlichem Schutz von Risikogruppen. Hier könnte es eine „Pandemiestrategie mit zwei Geschwindigkeiten" für Nichtrisikogruppen und Angehörige mit größerem Risiko geben. Insbesondere Mitarbeiter/innen des Gesundheitssystems, in zentralen Versorgungsstrukturen, sowie Alten- und Pflegeheimen sollen verstärkt getestet werden, damit ein Schutz vulnerabler Gruppen möglich ist. Pool-Testungen, also gleichzeitige Tests ganzer Gruppen, könnten hilfreich sein. In Phase 3 können auch große Veranstaltungen wieder stattfinden, allerdings unter Auflagen. Phase 4 würde, insbesondere mit einem verfügbaren Impfstoff, das Ende der Pandemie einläuten (sehr lesenswert: https://www.krankenhaushygiene.de/ccUpload/upload/files/2020_03_31_DGKH_Einladug_Lageeinschaetzung.pdf; https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=111526).

Sehr wertvoll sind epidemiologische Daten: Anzahl der tatsächlich Infizierten (aktuelle Infektionen durch hohe Testkapazitäten; durchgemachte Infektionen durch Antikörpertests), Anteil der Erkrankten pro Infizierte, Verhältnis von leichten und schweren Fällen, Todesfälle pro Infizierte und zeitgleich Erkrankte in Relation zur Kapazität des Gesundheitssystems. Diese Daten zeigen die Wirksamkeit der Maßnahmen, die Gefährlichkeit der Erkrankung und die Qualität der Gesundheitsversorgung. Weiterhin helfen Apps, lokale Infektionsherde zu

identifizieren und die Wahrscheinlichkeit des Kontakts mit einem Infizierten oder Infektionsketten besser nachzuvollziehen.

Mittlerweile veraltet, aber lesenswert: In einem Artikel des Ärzteblatts wird über eine Stellungnahme des Ethikrates während des ersten Lockdowns berichtet, der betont, dass die aktuellen Maßnahmen notwendig sind, aber Öffnungsperspektiven diskutiert werden sollten, auch um das Durchhalten der aktuellen Maßnahmen zu fördern. Sie betonen weiterhin, dass jede Form der staatlicherseits empfohlenen Behandlung oder Nichtbehandlung von Patienten bei Überlastung des Gesundheitssystems vermieden werden soll: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=111783.

Wichtig wird aber auch insbesondere das langfristige individuelle Verhalten sein, hier gilt insbesondere das Einhalten von Hygienemaßnahmen (siehe „Schutz- und Hygienemaßnahmen"). Auch die schnelle Verfügbarkeit der Impfstoffe für alle Menschen weltweit und die globale Entwicklung der Pandemie wird sich auf die Dauer der Krise auswirken.

Warum sind so weitreichende Maßnahmen notwendig?

Kurzantwort: SARS-CoV-2 ist so schwer zu kontrollieren, da die Infektiosität hoch ist und es oft Übertragungen vor Symptombeginn gibt (präsymptomatische Übertragung). Bei vielen, gerade jungen Menschen verläuft die Krankheit milde. Infizieren sich jedoch auf Ältere und Menschen mit bestimmten Vorerkrankungen, ist die Sterblichkeit sehr hoch.

Das neue Coronavirus hat einige Eigenschaften, die umfangreiche Maßnahmen notwendig machen. Ich werde einige davon im Folgenden aufzählen: 1.) Das Virus ist sehr infektiös. 2.) Auch Menschen ohne Symptome oder bevor sie krank werden, können das Virus übertragen. 3.) Neben Tröpfcheninfektionen, kann es auch zu Infektionen in schlecht belüfteten Räumen (Aerosole) über größere Distanzen kommen, v. a. bei gemeinsamen Singen oder Sport – Superspreader-Events sind möglich. 4.) Es bestand keine Immunität in der Bevölkerung – man rechnet mit einer Eindämmung der Pandemie ohne Maßnahmen erst, wenn mehr als die Hälfte der Bevölkerung nach Infektion Immunität entwickelt hätte (und es ist auch nicht sicher, ob jeder nach der Infektion immun ist). 5.) Optimale Therapien sind nur unzureichend bekannt, eine Impfung noch nicht für jeden verfügbar. 6.) viele Erkrankten müssen im Krankenhaus versorgt werden – bei einer unkontrollierten Ausbreitung wären Kliniken und Intensivstationen überlastet. Damit würden manche COVID-19-Patienten nicht mehr adäquat behandelt werden können, wie in Italien zweitweise, oder andere Patienten und Klinikpersonal gefährdet werden. Die Behandlungsdauern und Sterberaten sind höher als bei sonstigen Atemwegsinfektionen wie der Grippe. 7.) In Deutschland starben circa 2,4 % der bestätigten Fälle (Mai 2021), mehr als 88.000 Menschen bisher. Man hätte ohne Gegenmaßnahmen ansonsten bisher mit Todeszahlen in Deutschland in sechs- oder sogar siebenstelliger Höhe gerechnet. Besonders eindrücklich sind Zahlen von Ländern oder Städten, die ebenfalls eine vergleichbare Gesundheitsversorgung haben, wo die Maßnahmen jedoch verspätet vorgenommen wurden. Die Sterblichkeit war in Italien zeitweise 50 %, in manchen Städten wie New York oder Madrid um mehr als 100 % erhöht (Übersterblichkeit). Die Sterblichkeit war Mitte Mai in Europa dreieinhalb Mal so hoch wie im Vorjahreszeitraum. 8.) Mehrere Obduktionsstudien zeigten,

dass mehr als 90 % der Verstorbenen mit/an COVID-19 an der Infektion und dessen Folgen verstarben, nicht an den Vorerkrankungen. Eine italienische Studie an 5.000 Verstorbenen fand bei einem Drittel keinerlei Vorerkrankungen. Verstorbene verlieren im Schnitt mindestens zehn Lebensjahre. Wenn man sie mit einer Gruppe von Menschen mit gleichen Eigenschaften, aber ohne COVID-19 vergleicht. 9.) Ein Teil der Patienten zeigt auch nach Monaten noch Langzeitbeschwerden. Auch dauerhafte Folgen wie Organschäden sind bereits beschrieben.

In einer Metaanalyse der Cochrane-Collaboration, die die Ergebnisse von vielen Studien berücksichtigt und auf Modellberechnungen beruht, konnte gezeigt werden, dass Temperaturscreening oder Befragen von Symptomen z. B. bei der Einreise keine wirkungsvollen Maßnahmen sind, Infektionen zu entdecken oder zu verhindern. Anders ist das beim PCR-Test, der immerhin 80 % der Fälle entdecken würde. Am effektivsten war die Quarantäne, die bis zu 96 % der Erkrankungen und 76 % der Todesfälle verhindern konnte. Auch die Reproduktionszahl konnte damit effektiv gesenkt werden. Reisebeschränkungen seien wirksam. Die Kombination mehrere Maßnahmen könne die Wirkung sogar noch verstärken (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116593).

Wie kann ich mit Ängsten zur Pandemie umgehen?

Eine solche Situation ist für uns alle neuartig und geht natürlicherweise mit Sorgen oder sogar Angst einher, da die Zukunft ungewiss und bedrohlich erscheint. Ein sehr lesenswerter Artikel für sowohl Medizinpersonal im Umgang mit Ängsten von Patienten und auch für Laien, wie man mit der Situation besser umgehen kann, findet man hier: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&aid=213283.

Das Meinungsforschungsinstitut forsa befragte Menschen im Mai zu ihrem psychischen Befinden. Die Hälfte fühlte sich gestresst, über 60-Jährige kamen mit der Situation besser zurecht. Jeder Fünfte litt an Einsamkeit und mehr als die Hälfte machte sich Sorgen um Angehörige. Durch die Schließung der Kitas und Schulen waren Eltern im Homeoffice mehr gestresst. Auch war die Hälfte der Befragten besorgt über einen Zusammenbruch der Wirtschaft und empfinden die Arbeit stressiger als vor der Pandemie. In einer Schweizer Umfrage während und nach dem dortigen Lockdown wurde ein weiterhin hohes Stressniveau auch nach den Lockerungen festgestellt, auch depressive Stimmungen scheinen nach wie vor erhöht. Es kam außerdem zu einer deutlichen Zunahme häuslicher Gewalt gegen Kinder und Frauen während des Lockdowns. Auch bei jüngeren Menschen fanden Forscher/innen des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit bei mehr als der Hälfte Zeichen einer zusätzlichen Belastung. Laut einer Umfrage unter Kinderärzten beobachteten neun von zehn Ärzten seelische Probleme bei Kindern. Eine Umfrage des Bundesinstituts für Risikobewertung ergab, dass jüngere Menschen Angst um die Aufrechterhaltung der sozialen Kontakte während der ersten Welle hatten, ab 40 Jahren mehrten sich wirtschaftliche Sorgen und ab 60 Jahren dominierten die Bedenken wegen der Gesundheit.

Eine Analyse von internationalen Studien zur psychischen Gesundheit ergab, dass Menschen vermehrt psychisch belastet sind durch die Pandemie, was sich in Ängsten, Depressionen, posttraumatischen Belastungssymptomen und Schlafstörungen äußern kann. Auch in

Deutschland sah man eine Zunahme dieser Beschwerden. Soziale Unterstützung und geringes subjektives Infektionsrisiko wirkten schützend. Interessant war, dass sich Frauen belasteter fühlten und Ältere sich resilienter einschätzten als Jüngere – vermutlich weil sie durch ihre Lebenserfahrung schon einige Krisen überwanden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=215264).

Eine in Deutschland durchgeführte Studie mit 25.000 Personen konnte aufzeigen, dass besonders Menschen mit psychischen Erkrankungen eine deutliche Verschlechterung ihres Zustands angaben. Menschen mit körperlichen Krankheiten schienen nicht auffällig ängstlicher oder depressiver. Interessant war insbesondere, dass eine gute Informiertheit und Vertrauen in die Politik deutlich positive Effekte auf die Psyche hat (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120385).

Sollte es im Verlauf der Pandemie zu einer Situation kommen, dass mehr Patienten Behandlung benötigen als das Gesundheitssystem zur Verfügung hat, obliegt es nach derzeitigem Recht der/dem behandelnden Arzt/Ärztin, welcher Patient vorrangig behandelt werden soll. Die Vorgabe ist, dass sich diese komplexe Entscheidung nach der Überlebenswahrscheinlichkeit richtet, nicht nach dem Alter oder anderen Faktoren. Jedoch wurde kritisiert und vor dem Bundesverfassungsgericht geklagt, dass damit Menschen mit Behinderungen oder Vorerkrankungen diskriminiert wurden. Bisher wurden diese Klagen abgewiesen. In Deutschland gab es diese Situation einer „Triage auf Leben und Tod" bisher nicht, jedoch zeigten Berichte aus Spanien und Italien, dass es passieren kann. Eine Stellungnahme des Deutschen Ethikrats betont ausdrücklich die Gleichwertigkeit allen menschlichen Lebens, auch in der Krisensituation. Dies müsse Maßgabe bei allen medizinischen Entscheidungen sein, auch bei der Zuweisung von Ressourcen im Gesundheitssystem. Daher muss man eine ausbleibende medizinische Versorgung nicht fürchten. Auch mehrere medizinische Fachgesellschaften äußerten sich in gleicher Weise: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&nid=111469, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=213384.

Gibt es eine Spaltung der Gesellschaft in Hinblick auf die Einschätzung und Maßnahmen gegen die Pandemie?

Teilweise **Persönliche Einschätzung:** Als vor einigen Monaten die Pandemie in Deutschland beherrschbar schien und die öffentlichen Pandemiemaßnahmen reduziert wurden, mehrten sich Stimmen, die die Maßnahmen überzogen oder unnötig fanden. Es wurde scharfe Kritik an Politikern/innen und Experten/innen geäußert, besonders in sozialen Medien und öffentlichen Demonstrationen. Dazu mischten sich Stimmen, die vermuteten, dass manche fachlichen Einschätzungen zur Pandemie gesteuert und dramatisiert wurden, um beispielsweise unsere Freiheitsrechte einzuschränken. Diese Stimmen sind eine Minderheit, aber sehr lautstark. Es würde zu weit führen all diese Punkte aufzuführen und zu überprüfen. Jedoch besteht die Gefahr einer Spaltung der Gesellschaft. Statt die Erfolge bei der ersten Infektionswelle positiv zu beurteilen, wurden die Vorgänge nachträglich zum Teil skandalisiert. Deutschland wurde im Ausland und auch von internationalen Experten/innen in einer Vorbildrolle gesehen und der Verlauf und die Maßnahmen als sehr positiv bewertet (im Verlauf der zweiten und dritten

Welle könnte sich das jedoch auch schon geändert haben). Zu Beginn der Pandemie waren die Zustimmungswerte in der Bevölkerung für die Maßnahmen außerordentlich hoch. Ich finde, es ist ein Erfolg aller, die versucht haben die Vorgaben einzuhalten. Es zeigte eine erfreulich hohe Bereitschaft, rationalen Argumenten zu folgen und ist Ausdruck von Solidarität, dass man sich eingeschränkt und dadurch anderen geholfen hat. Der Erfolg der Maßnahmen zeigte sich in der erfolgreichen Eindämmung der ersten Infektionswelle. Das deutsche Gesundheitssystem war nicht überlastet, was allen COVID-19-Patienten und sonstigen Kranken zu Gute kam. Es ist absolut verständlich, dass diese Maßnahmen „nerven" und es ist eine Tatsache, dass manche Menschen mit schwereren Konsequenzen für ihr Leben mit der Pandemie und den Maßnahmen zurechtkommen müssen. Das muss umfassend diskutiert werden, die Gesellschaft und Politik sollte hier für Ausgleich der Last sorgen! Es dürfen und sollen auch unterschiedliche Meinungen geäußert werden, wie am besten zu verfahren ist und es dürfen auch Maßnahmen rückwirkend kritisiert werden. Sicherlich würde man mit dem Wissen von heute präziser reagieren. Eine kritische Aufarbeitung der Maßnahmen bei der ersten Welle wurde auch von Gesundheitsminister Jens Spahn angestoßen und von Vertreter/innen der Ärzteschaft unterstützt. Jedoch würde ich folgende Punkte anführen: Man sollte hinterfragen, auf welcher Basis die Argumente bei Kritik aufbauen. Gibt es Argumente, die meine These stützen oder will ich nur etwas so sehen, weil es mir nützt oder Erleichterung verschafft? Ich kenne dieses Phänomen sehr gut bei mir selbst und beobachtete es auch beim Umgang während der Pandemie. Es wäre gefährlich, wenn es dazu führt, dass insgesamt die wissenschaftlich-medizinische Einschätzung und auch die Maßnahmen in Frage gestellt werden. Dafür gibt es kein reales Argument. Natürlich gibt es schlechte Wissenschaftler/innen und manipulative Politiker/innen, aber welche Hinweise gibt es in Deutschland, dass dies überwiegend so ist? Dass viele von uns keine schweren Verläufe bei sich oder Bekannten erlebt haben, ist kein Zeichen, dass alles übertrieben war, sondern dass die Maßnahmen griffen. In allen ähnlich entwickelten Ländern, wo dies verspätet stattfand, die Pandemie später beachtet wurde, verlief die Pandemie wesentlich heftiger. Wir lernen zu wenig, wenn wir nur das für wahrnehmen oder als Gefahr annehmen, wenn es uns selbst oder unserem Umfeld erst passieren muss. Zahlen zu Übersterblichkeit und Anteil schwerer und lebensbedrohlicher Verläufe sind in allen Ländern ähnlich und sprechen für sich. Dass die erste Welle Deutschland bisher weniger schlimm traf, liegt aber auch daran, dass in unserem hochentwickelten System COVID-19-Kranke von Angehörigen des Gesundheitssystems (Gesundheitsämter, ambulante Versorgung, Kliniken mit den Intensivstationen) mit Risiko für die Mitarbeiter/innen erfolgreich behandelt wurden. Es darf auch gesagt werden, dass eine solche extreme Sicht der Leugnung dieser Tatsachen eine Zumutung ist für alle, die mithalfen. Das gilt ebenso für alle, die in der Hochphase der ersten Welle ihre Gesundheit solidarisch aufs Spiel setzten so, dass wir alle gut versorgt waren, beispielsweise das Personal von Supermärkten und im Bereich der Logistik und Produktion. Auch alle Helfer/innen, die in so vielfältiger Weise mithalfen, haben das nicht grundlos getan. Mehrere Millionen Menschen, ergaben Umfragen, halfen anderen während der ersten Welle, auch nun in der zweiten Welle. Es gibt auch konkrete Zahlen, die dieses erhöhte Risiko belegen: Weltweit machten bis September circa 14 % der nachgewiesenen Infektionen Pflegende oder ärztliches Personal aus. In Großbritannien ist das Risiko für einen schweren Verlauf 7-fach höher in Berufsgruppen aus dem Gesundheitswesen als in Berufsgruppen, die als nicht essentiell eingestuft wurden. 600 Pflegende waren damals an COVID-19 verstorben, insgesamt rechnet Amnesty International mit mindestens 3.000

verstorbenen Gesundheitsfachkräften bis Sommer 2020. Catton, der Geschäftsführer des Internationalen Rates der Krankenpflegenden, meinte „Pflege scheint momentan einer der gefährlichsten Berufe der Welt zu sein." In manchen Ländern müssen diese Personen mit Repressalien rechnen, wenn sie auf Missstände im Gesundheitswesen hinweisen. Eine Untersuchung bei Pflegeheimmitarbeiter/innen in Großbritannien und Italien ergab, dass fast die Hälfte an einer Angststörung oder posttraumatischen Belastungsstörung leiden könnten. Eine bemerkenswerte Studie aus England zeigte, dass nicht die Mitarbeiter/innen der Intensivstationen, die mit schwer kranken COVID-19-Patienten beschäftigt waren, am häufigsten eine abgelaufene Infektion (Antikörper gegen SARS-CoV-2) zeigten, sondern Akutmediziner/innen, Internist/innen und besonders Reinigungskräfte. Wo die Ansteckungen stattfanden, ist jedoch unbekannt. Eine Untersuchung in Deutschland konnte zeigen, dass bei der zweiten Infektionswelle besonders solche Berufsgruppen gefährdet sind, die nicht ins Home Office gehen können: Erzieher/innen und Lehrer/innen, Medizinische Fachangestellte und Pfleger/innen. Vermutlich waren Erzieher/innen die sogar am stärksten betroffenen Berufsgruppe im Jahr 2020 überhaupt.

Wir wissen bereits viel über das Virus. Es wird am Ende dazu führen, dass COVID-19 die vielleicht bestverstandene Infektionskrankheit sein wird. Aber Wissenschaft ist lebendig, muss sich immer wieder selbst korrigieren und kann sich der Wahrheit nur nähern, nie alles wissen. Und doch liefert sie die Basis für die Bewältigung dieser Krise. Dass wir das aber tatsächlich schaffen, hängt davon ab, ob wir deren Erkenntnisse auch umsetzen. Dabei ist jeder einzelne gefragt. Unerträglich sind Hassparolen und Androhung von Gewalt gegen Akteure der Pandemiemaßnahmen, ebenso die Verquickung mit rechts- oder linksradikalen Gedankengut. Immerhin 15 % der Bevölkerung in Deutschland bezweifeln gar die Existenz des neuen Coronavirus. Das Vertrauen in die Wissenschaft oder Medizin ist aber sogar noch gestiegen.

Ein Viertel aller Youtube-Beiträge zum Thema Corona sind einer Studie zufolge falsch! Eine lesenswerte Einschätzung zur Lage von Fehlinformationen findet sich hier: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=112975). Eine sehr gute Zusammenstellung von Hinweisen, wie man verlässliche Informationen erkennt: https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/basisinformationen/verlaessliche-informationen-erkennen.html. CORRECTIV, eine Plattform, die Fakten für die Gesellschaft recherchiert, spürt Falschnachrichten zum Thema Coronavirus auf: https://correctiv.org/faktencheck/coronavirus/. Ein internationales Team von Forscher/innen sichtete 2.300 Berichte aus über 80 Ländern. 82 % davon stellten sich als falsch heraus. Viele der vor allem in sozialen Medien verbreiteten Informationen zur Bekämpfung von SARS-CoV-2 seien sogar gesundheitsgefährdend oder lebensbedrohlich. Beispielsweise kostete der Konsum von hochkonzentriertem Alkohol und Methanol mehreren Hundert Menschen das Leben. Urin verschiedener Tierarten wurde im Nahen Osten oder Indien als Heilmittel verwendet. Auch kam es zu Stigmatisierungen Infizierter und von Menschen asiatischer Herkunft. Sie betonen, dass die Regierungen aktiver werden sollten im Vorgehen gegen Falschinformationen (http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0812;jsessionid=jaBtZ7kHJL526UJSjb3geObz.ip-10-241-1-122,https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115501).

Mehrere Fachgesellschaften für Psychologie mahnten an, dass das vermehrte Auftreten von Verschwörungstheorien und Sorglosigkeit für einen Stimmungswandel sprechen. Die psychologische Gesundheit und Erkenntnisse der Psychologie, welche Maßnahmen gut akzeptiert werden, sollen mehr berücksichtigt werden. Auch die Kommunikation der Maßnahmen könnte davon profitieren. Verschwörungstheorien, besonders wenn es um die Idee geht, dass die Pandemie von einer kleinen Gruppe von Akteuren gesteuert oder erfunden wird, gehen häufig mit antisemitischen und rechtsradikalen Gedankengut einher. Die QAnon-Bewegung ist ein Beispiel einer solchen antisemitischen Corona-Verschwörungsideologie.

Wissenschaftler/innen von 24 Fachgesellschaften fordern, dass künftige Maßnahmen wertschätzend und ermutigend kommuniziert werden, dass aber alle Menschen dafür Verantwortung übernehmen müssen. Regionale Maßnahmen können verwirrend sein. Sollten sie nötig sein, müssen sie auf wissenschaftlichen Daten beruhen und begründet vermittelt werden. **Persönliche Einschätzung:** Es wird immer einige nicht unmittelbar verständliche Aspekte dieser Regelungen geben, das heißt aber nicht, dass sie grundsätzlich falsch sind. Es wäre kaum möglich und unüberschaubar, würde man für jede Alltagssituation eine individuelle Regel aufstellen. Einen meiner Meinung nach guten Beitrag vom stellvertretenden Chefredakteur des Deutschen Ärzteblatt: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=215437.

Ermutigend finde ich weiterhin, dass Umfrageergebnisse zeigten, dass das Vertrauen in die Mitmenschen und die Regierung während der Pandemie zunahm. Jedoch war dies nicht der Fall bei Menschen aus sozial schwächeren Schichten, Migranten und Alleinlebende/-erziehende. Es ist sehr wichtig, dass wir uns darauf konzentrieren, dass alle Menschen Solidarität erfahren. Umfragen vom September zeigten jedoch auch, dass die meisten Menschen die Maßnahmen der Regierung für angemessen hielten, nur 10-15 % lehnten sie ab. Alle Eingriffe in die Grundrechte, die dem Infektionsschutz dienen, dürfen nur temporär sein, sie müssen ständig bewertet und nachjustiert werden und ihre Fortsetzung begründet werden.

Was können wir aus der aktuellen Krise für diese und künftige Pandemien lernen?

In einem sehr lesenswerten Artikel (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=215918) beschäftigt sich Amelia Fiske der TU München mit syndemischen Folgen der Pandemie. Syndemisch meint in diesem Fall, wie die Verflechtung von vielen medizinischen und nicht-medizinischen (z. B. sozial, politisch) Faktoren sich gegenseitig beeinflussen. Diese Pandemie zeige, dass sich soziale Ungleichheiten häufig verschärft haben und auch für das Risiko bei COVID-19 ein entscheidender Faktor ist. So starben in den USA überdurchschnittlich häufig Menschen afrikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft. Sie warnt, dass innerhalb der Gesundheitssysteme die Behandlung anderer Gesundheitsgefahren nicht vernachlässigt wird, sondern Geo-, Sozial- und Geisteswissenschaften zu sozialen und ethischen Aspekten gehört werden sollten. Weitere Beispiele für komplexe Wechselspiele sind das Zurückgehen von Impfungen, Vorsorge- und Schwangerenuntersuchungen bei Menschen aus armen Gebieten. Auch Umweltgefahren wie Luftverschmutzung begünstigen einen schweren COVID-19-Verlauf. Auch müssen Lösungen

gefunden werden, damit ältere Menschen einerseits geschützt werden, andererseits sterbende Menschen einen menschenwürdigen Tod im Kreis ihrer nahestehenden Menschen haben können. Hierzulande zeigte sich, dass es zu vermehrter psychischer Belastung während des Lockdowns und einer Zunahme von häuslicher Gewalt kam. Sie betont außerdem, dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht die letzte Pandemie im 21. Jahrhundert war.

Informationen und Hilfe

Wie wird die Erhebung wissenschaftlicher Daten zu COVID-19 beschleunigt?

Kurantwort: Gewöhnlich werden medizinisch-wissenschaftliche Arbeiten einem Gutachterprozess unterzogen. Das ist auch bei COVID-19 der Fall. Allerdings ergab sich eine völlig neue Dynamik. Viele Arbeiten werden zunächst als „Preprints" veröffentlicht. Dieses Vorgehen soll dem schnelleren Austausch der Wissenschaftsgemeinde dienen. Jedoch müssen diese Ergebnisse sehr vorsichtig interpretiert werden, bis sie im Nachgang geprüft sind.

Wissenschaftliche Studien werden gewöhnlich einem mehrmonatigen Prozess der Begutachtung unterzogen. Dabei reicht man die Forschungsergebnisse bei einem geeigneten Journal ein, welches zusammen mit Experten/innen (Peer Review) die Studie auf Fehler oder Lücken überprüft. Es gab schon vor der Corona-Pandemie ein vorgeschaltetes Verfahren, das Ergebnisse schneller zugänglich machen soll, der sogenannte Preprint (auf Deutsch Vorabveröffentlichung). Zwar wird auch hier teilweise ein Peer-Review-Verfahren gestartet, die Ergebnisse aber vorab frei zugänglich gemacht. Dieser Prozess wird derzeit massiv genutzt, damit Ergebnisse früher zugänglich sind. Außerdem können in dieser Weise Forscher/innen bereits vor dem eigentlichen Gutachterprozess die Ergebnisse kritisch durchleuchten, was wiederum den späteren Veröffentlichungsprozess und die Qualität der Ergebnisse verbessern soll. Das ist der Idealfall. Jedoch besteht auch die Gefahr, dass Daten vorabveröffentlichter Studien überbewertet werden und es steckt aus meiner Sicht auch die begleitende Motivation dahinter, dass man durch die Vorabveröffentlichung der „erste" ist, der eine Neuheit herausbringt. Auch hier kann dann ein Interessenkonflikt mit der wissenschaftlichen Gründlichkeit bestehen. Es sei jedoch betont, dass viele Studien hohe Qualität haben und durch die massive weltweite Erforschung bestätigen sich viele Ergebnisse oder werden auch widerlegt, wenn die Vorgängerstudie mangelhaft war. Es stimmt wohl häufig der Satz „Eine Studie ist keine Studie". Es ist wichtig, die Interpretation vorsichtiger vorzunehmen und den Wahrheitsgehalt kritischer zu sehen, bevor eine Studie von Gutachter/innen geprüft wurde.

Weitere wichtige Aspekte zur Beurteilung der Gültigkeit oder Aussagekraft von klinischen Studien sind die sogenannten Evidenzklassen, die nach I (höchste Evidenz) bis V (niedrigste Evidenz) eingeteilt werden. Für Klasse I muss mindestens eine kontrollierte, randomisierte Studie signifikante Ergebnisse liefern. Bei diesem Studiendesign werden z. B. Patienten einer Medikamentenstudie zufällig einer Behandlungs- oder Placebogruppe zugeordnet werden. Oft sind Behandelte/r und Untersucher/in „verblindet" und wissen nichts von der Zuteilung zu einer der Gruppen bevor die Studie endet. Bei der untersten Klasse handelt es sich um Fallserien oder Aussagen mehrerer Experten/innen.

Das Informationszentrum Lebenswissenschaften hat einen neuen umfangreichen Server für Preprints zur Verfügung gestellt: https://preview.zbmed.de/.

Kann ich weiterhin Blut spenden?

Wer gesund ist, kann weiterhin Blut spenden. Kranke Menschen wurden auch zuvor schon zur Spende nicht zugelassen. Im Zweifelsfall mit dem Blutspendedienst in Kontakt treten. Kontaktpersonen sollten vier Wochen, Genesene der COVID-19-Krankheit acht Wochen lang nicht spenden. Hier die Stellungnahme des AK Blut (diese ist allerdings schon älter, jedoch wurde keine neuere auf der Homepage des RKI veröffentlicht): https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/COVID.pdf?__blob=publicationFile.

Besteht eine Gefahr bei Haustieren?

Das Friedrich-Löffler-Institut geht derzeit von keiner Gefahr für Mensch oder Tier aus. Jedoch können auch Hunde und Katzen infiziert werden. Übertragungen finden fast immer vom Mensch auf das Tier statt. Schwere Verläufe sind meines Wissens nach bei Tieren nicht beschrieben (https://www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/coronavirus/ https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125231).

Können wir Patienten aus anderen Ländern helfen?

Auch **Persönliche Einschätzung:** Es ist ein ethisches Gebot, zu helfen, wo es möglich ist. Das ist der Grundsatz ärztlich-ethischen Handelns. Deutschland kann auf vielen Ebenen als wirtschaftlich starkes Land helfen. Zusätzlich verfügen wir über eines der ressourcenstärksten Gesundheitssysteme der Welt und waren lange weniger stark betroffen von der Pandemie als insbesondere einige Nachbarländer. Es ist großartig, dass mehrere Kliniken sich bereit erklärt haben, Patienten aus dem Ausland intensivmedizinisch zu betreuen oder Medizinpersonal im Ausland tatkräftig mithilft. Eine weitere Initiative ist die Schnell Einsatzbare Expertengruppe Gesundheit (SEEG), die in anderen Ländern mit weniger entwickelten Gesundheitssystemen hilft, die Pandemie zu kontrollieren. Diese und weitere Hilfen werden vom Zentrum für Internationalen Gesundheitsschutz (ZIG) koordiniert (https://www.rki.de/DE/Content/Institut/Internationales/COVID_ZIG/COVID_ZIG_node.html). Ich hoffe, wir erweitern diese Hilfe, da Deutschland nach wie vor große intensivmedizinische Kapazitäten und infektiologische Expertise im Umgang mit Seuchen hat. Sicherlich ist es eine große Verantwortung und schwierig für die Entscheidungsträger/innen, die Ressourcen zu verteilen, aber die Maxime, jedes Menschenleben gleich zu werten, unabhängig von Nationalität, sollte überragend in der Bewertung sein. Wie viel wir helfen werden, wird maßgeblich von der Zustimmung der Bevölkerung abhängen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) sprach sich schon während der ersten Welle für eine verstärkte Hilfe aus, da wir die Kapazitäten dafür haben

(https://www.dgiin.de/allgemeines/pressemitteilungen/pm-leser/dgiin-wirbt-fuer-europaeische-solidaritaet-in-der-coronakrise.html).

Wie kann ich helfen?

Es gibt viele Möglichkeiten zu helfen: sich gut informieren, Hygiene- und Abstandsregeln beachten, Hilfe für Bedürftige anbieten oder direkt im Gesundheitssystem oder bei anderen gemeinnützigen Einrichtungen helfen.

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, im medizinischen und nicht-medizinischen Bereich zu helfen. Es gibt Webpages, die bundesweit oder in Baden-Württemberg Helfer/innen vermitteln. Hier nur eine kleine Auswahl von Seiten:

https://match4healthcare.de/

https://www.bvoegd.de/freiwilligenboerse.html

https://pflegereserve.de/#/bw

Viele halfen älteren Menschen während der ersten Welle beim Einkauf.

Die Gesundheitsämter stellten oder stellen Helfer/innen ein, die insbesondere bei der Nachverfolgung von Kontakten helfen und Informationen zur Verfügung stellen. Sogenannte Containment Scouts, meist Studierende von Gesundheitswissenschaften, die vom RKI ausgebildet wurden, unterstützen den Öffentlichen Gesundheitsdienst. Mobile Scouts unterstützen überlastete Gesundheitsämter.

Man kann sich online ebenfalls überlaufende Studien informieren, die nach Probanden/innen suchen. Es gibt auch Möglichkeiten für Medizin und Forschung zu spenden, hier ein beispielhafter Hinweis: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=112367. Wer die Krankheit durchgemacht hat, kann sich online informieren, ob er eine sogenannte Rekonvaleszenten-Plasmaspende macht. An einzelnen Kliniken wird das Serum Geheilter schwer kranken COVID-19-Patienten verabreicht. Die darin enthaltenen Antikörper sollen helfen, den Verlauf abzumildern.

Blutspenden sind bei guter Gesundheit und ohne kurz zurückliegendem Kontakt zu COVID-19-Patienten möglich. Siehe Frage: „Kann ich weiterhin Blut spenden?".

Wer sich aus vielfältigen Gründen nicht in dieser Weise beteiligen kann, da er weiterhin seiner Arbeit nachgeht, sich um andere im näheren Umfeld kümmert, oder sich und andere schützen will oder muss z. B. weil er oder das Umfeld einer Risikogruppe angehört, hilft eben auf diese Weise! Zudem kann man durch informiertes und achtendes Verhalten viel zur Bewältigung der Krise beitragen.

Ich würde bei Ideen zur Bewältigung der Krise (z. B. wissenschaftlich-medizinisch, journalistisch, gesellschaftlich, politisch) entsprechende Stellen direkt kontaktieren. So lange sie konstruktiv sind, kann es hoffentlich von Nutzen sein. Kontakte sind im Internet oder unter

„Quellen und weiterführende Informationen“ zu finden. Wer eine Idee hat, kann sich gerne zunächst an mich wenden und wir überlegen, an wen man sie am besten adressiert.

An wen kann mich bei Fragen wenden?

Primär sind es die behandelnden Ärzte/innen bei gesundheitlichen Fragen. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, die Gesundheitsministerien und -ämter geben Auskunft, auch alle anderen Körperschaften des Gesundheitssystems haben Bürger-Hotlines eingerichtet. Weitere Informationsquellen finden Sie am Ende des Dokuments (siehe „Quellen und weiterführende Informationen“). Gerne auch an mich☺: michael.schoen@uni-ulm.de.

Steckbrief zu COVID-19

(angelehnt an https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html, https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile), **Stand: Ende Mai 2021**

Erklärung: Zeitangaben sind, wenn nicht anders beschrieben, als Median angegeben – der Median ist ein ähnliches Maß wie der Mittelwert – nur, dass hier die Hälfte der Zeiten darüber, die andere darunterliegen.

Kurzsteckbrief

Erreger: SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2)

Krankheit: COVID-19 (corona virus disease 2019)

Hauptübertragungsweg: Tröpfcheninfektion / Aerosole

Inkubationszeit (Infektion bis Erkrankungsbeginn): Median 5-6 d (Spannweite 1-14 d)

Häufige Symptome: Husten, Fieber, Schnupfen, Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns, Pneumonie

Manifestationsindex (so viele Infizierte erkranken): 55-85 %

Altersmedian: 49 y (deutsche Fälle)

Risikogruppen: Ältere, Vorerkrankte

Basisreproduktionszahl R_0 (so viele werden von einer Person infiziert): 2,8-3,8 (ohne Maßnahmen, wie Einschränkung sozialer Kontakte); Delta-Variante: circa 6

Medikamente: monoklonale Antikörper, Remdesivir, Dexamethason

Impfung: verfügbar

Dauer Krankenhausaufenthalt: im Mittel 8-10 d

Anteil der Hospitalisierten mit Beatmung (in Deutschland): 17 %

Merkmale	Erläuterung
COVID-19	= corona virus disease 2019, ausgelöst durch SARS-CoV-2
Übertragung	Tröpfcheninfektion, Aerosole, selten: Schmierinfektion
Basisreproduktionszahl R_0 (Anzahl der von einer infizierten Person ausgehenden Infektionen ohne Gegenmaßnahmen und Immunität in der Bevölkerung	3,3-3,8 (die Delta-Variante hat einen geschätzten Wert von 6) Starke Überdispersion: von wenigen Infizierten gehen die meisten Infektionen aus (u. a. Superspreader-Events)
Nachweis der Infektion (Virusnachweise beweisen eine akute Infektion, Antikörper können in der Spätphase der akuten Infektion auftreten, verbleiben jedoch meist auch nach Ausheilung über Monate bis Jahre)	Abstrich für PCR-Analyse (Goldstandard), noch sensitiver in Sputum oder Stuhl; Abstrich für Antigen-Schnelltest (schnellstes Verfahren, weniger sensitiv) CT der Lunge (bei Verdacht auf COVID-19 bei negativem PCR-Ergebnis)

	Antikörper (ab der zweiten Krankheitswoche) nachweisbar über Monate, Antikörpermenge hängt mit Erkrankungsschwere zusammen
Inkubationszeit (Zeitraum zwischen Transmission und Symptomausbruch)	1-14 d (im Median 5-6 Tage), ansteckend ist man bereits 1-3 Tage vor Symptombeginn
Serielles Intervall (Symptombeginn des Quellfalls bis Symptombeginn des Kontaktes)	4 Tage (durch häufige präsymptomatische Infektionen)
Symptome	Zeichen einer Atemwegsinfektion jeder Schwere, auch Abgeschlagenheit, Durchfall, Bindehautentzündung, Geruchs- und Geschmacksstörungen
Verlauf	Asymptomatisch (circa 1/3, häufiger bei jüngeren Menschen) Milde bis moderat (80 % der Symptomatischen) Schwer (15 %, mit Sauerstoffbedarf) 5 % lebensbedrohlich 1-2 % versterben (Sterblichkeit ab 80 Jahre bei > 10 %)
Komplikationen	Lunge: Pneumonie, Lungenversagen Herz: Myokarditis, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen Kreislauf und Blut: Thrombosen, Embolien mit Verschluss der kleinsten Gefäße in Lunge und anderen Organen oder Infarkten des Herzens, des Gehirns, der Nieren u. a. Immunsystem: Zytokinsturm (überschießende Immunantwort) Niere: Nierenversagen Gehirn: neurologische / psychiatrische Symptome jeder Schwere
Risikogruppen	Menschen höheren Alters (besonders ab 70 Jahren) Männer, Raucher/innen, Adipöse Menschen mit Vorerkrankungen (Krankheiten des Herzens und der Gefäße, chronische Lungenkrankheiten, Leber- und Nierenkrankheiten, Krebserkrankungen, Immunschwäche (auch medikamentös)) Kinder gehören nicht zu den Risikogruppen, jedoch wurden auch bei ihnen schwere Verläufe beschrieben
Immunität	Re-Infektionen sind beschrieben, aber selten Immunität (reaktive B- und T-Zellen) vermutlich über mind. 6 Monate in den meisten Fällen Antikörper gegen das Spike-Protein gelten als neutralisierend
Nicht-pharmakologische Maßnahmen	AHA+C+L (Abstand, Hygiene, Alltagsmaske, Corona-Warn-App, Lüften), Kontaktreduzierung und Kontaktnachverfolgung
Therapie	Atmungsunterstützung bis Intubation, ECMO (extracorporal membrane oxygenation) als ultima ratio Pharmakologie: Gerinnungshemmung (bei allen klinischen Fällen und Thromboneigung), Remdesivir (Kann-Empfehlung in Frühphase eines schweren Verlaufs oder bei Risikogruppen), Dexamethason/Hydrocortison ggf. mit Tocilizumab (in Spätphase eines schweren Verlaufs), Antikörper/Serum (in Frühphase bei Risikogruppen)
Impfung (mit EU-Zulassung)	Comirnaty (Biontech/Pfizer): mRNA-basierter Impfstoff mit 95 % Risikoreduktion für eine COVID-19-Erkrankung, 2 Dosen 3-6 Wochen, ab 12 Jahre Spikevax (Moderna): mRNA-basierter Impfstoff mit ähnlicher Risikoreduktion für eine COVID-19-Erkrankung, 2 Dosen 4-6 Wochen, ab 18 Jahre Vaxzevria (Astrazeneca): vektorbasierter Impfstoff mit 82 % Risikoreduktion für eine COVID-19-Erkrankung, 2 Dosen 9-12 Wochen, empfohlen ab 60 Jahren) Janssen (Janssen-Cilag/Johnson & Johnson): vektorbasierter Impfstoff mit 66 % Risikoreduktion für eine COVID-19-Erkrankung, 1 Dosis, empfohlen ab 60 Jahren)

Ausführlicher Steckbrief

Erreger

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory snydrome coronavirus type 2) ist ein neuartiges Coronavirus und engverwandt mit den Erregern von MERS und SARS. Es hat auch eine weiter

entfernte Verwandtschaft zu harmlosen Coronaviren, die zu saisonalen Erkältungskrankheiten führen. Die Eintrittspforte in eine Zelle, der Rezeptor, ist das ACE2-Eiweiß, das in vielen Organen vorkommt.

Mutationen sind häufig in Viren. Seit Ende letzten Jahres wurde über einen in England erstmals aufgetretenen neuen Virusstamm berichtet (Name: Alpha-Variante, B.1.1.7 oder VOC202012/01). Weitere besorgniserregende Varianten (variants of concern = VOC) traten in Südafrika (Beta-Variante, B.1.351 oder 501Y.V2), in Brasilien (Gamma-Variante, P.1) und Indien (Delta-Variante, B.1.167.2) auf. Derzeit dominiert die Delta-Variante bei uns. Alle Stämme weisen Mutationen in der Bindungsstelle für den ACE2-Rezeptor auf. Sie verdrängten in diesen Ländern andere Virusstämme. Sowohl infektionsbezogene Daten als auch experimentelle Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass sie deutlich ansteckender sind. Ob sie auch die Effektivität der Impfung oder Immunität nach durchgemachter Infektion beeinflussen, ist Gegenstand derzeitiger Studien. Man geht auch davon aus, dass die Impfstoffe eine gewisse „Breitenwirkung" in Bezug auf neue Virusmutationen haben. Das Virus kann das Spike-Protein sehr wahrscheinlich nicht in großem Ausmaß ändern, da es sonst keine Zellen mehr infizieren kann (Negativselektion).

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die Alpha-Variante auch von den mRNA-Impfstoffen zuverlässig erkannt wird. Sowohl die Beta- als auch die Gamma-Variante zeigen Anzeichen eines Immune Escape, dass also die Impfwirkung nach Impfung reduziert ist. Das heißt jedoch nicht, dass sie unwirksam ist, da die Immunantwort aus mehreren Komponenten besteht (B-Zellen mit Antikörpern, spezifische T-Zellen).

Übertragungswege

Hauptübertragungswege: sind für SARS-CoV-2 die Aufnahme virushaltiger Flüssigkeitspartikel über die Atemluft. Dabei unterscheidet man zwischen Tröpfchen (> 5 µm) und kleineren Partikeln (Aerosole), der Übergang ist jedoch fließend. Letztere werden vermehrt bei lautem Sprechen, Singen oder intensivem Atmen (Sport) ausgeschieden. Tröpfchen gehen in der Regel schnell zu Boden (hier wirkt ein Abstand von 2 m bereits sehr deutlich), Aerosole verteilen sich jedoch in v. a. geschlossenen und wenig belüfteten Räumen. Neben der Partikelgröße ist für die Verbreitung und Beständigkeit der Aerosole die Luftfeuchtigkeit und Temperatur von Bedeutung. Die Abstandsregel hat nur begrenzten Einfluss. Lüften wirkt jedoch, als auch das Meiden von großen Menschenmengen in geschlossenen Räumen. Im Außenbereich kam es seltener zu Aerosol-Übertragungen. Sowohl für Tröpfchen als auch Aerosole gilt, dass sie insbesondere im Umkreis von ein bis zwei Metern um eine Person in hoher Menge auftreten, daher ist die Abstandsregel so wichtig. Wenn man im Freien die Abstandsregel einhält, sind Ansteckungsmöglichkeiten vermutlich sehr gering. Tröpfchen, die größer als 10 µm sind, verbleiben meist im oberen Respirationstrakt (v. a. Rachen), während Tröpfchen, die kleiner als 5 µm sind, in die Lunge gelangen. Dieser Übertragungsweg könnte also auch Schwere und Symptomatik beeinflussen, da es bedeutet, dass Aerosole schneller die Lunge infizieren und eine Lungenentzündung nach sich ziehen könnten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214832).

Tröpfcheninfektion: Tröpfchen entstehen v. a. beim Husten und Niesen, in geringerem Maße auch beim Sprechen – werden vom Gegenüber über die Schleimhäute von Mund, Nase und Augen aufgenommen. Hier helfen insbesondere die Abstandsregel und das Tragen von Masken

Aerosole: sind in der Luft schwebende, sehr kleine Flüssigkeitströpfchen, die wir z. B. beim Atmen erzeugen: So ist selbst der Atem eines COVID-19-Patienten infektiös (ohne Husten / Niesen) und die Abstandsregel reicht in geschlossenen Räumen nicht aus. Die Konzentration von Tröpfchen als auch von Aerosolen sind im Umkreis einer Person von 1-2 m höher. Man stellt sich vor, dass insbesondere Menschen, die keine oder noch keine Symptome haben über Aerosole andere anstecken, denn sie husten und niesen nicht und verteilen durch den Atem (oder beim Singen, Sport) die Viren. Infizierte sind bereits ansteckend ein bis drei Tage bevor sie selber krank sind. Superspreader-Events, bei denen eine oder wenige Menschen viele andere ansteckten, passierten auffällig oft in Situationen, in denen es zu einer vermehrten Produktion von Aerosolen kommt, wie beim Singen, lautem Sprechen, Schreien oder gemeinsamen Sport treiben oder bei körperlicher Arbeit (fleischverarbeitende Betriebe). Dabei ist wohl auch entscheidend, dass die Nicht-Infizierten ebenfalls tiefe Atemzüge nehmen. Jedoch ist die individuelle Voraussetzung für die Menge an produzierten Aerosolen unterschiedlich. Wenige Menschen produzieren hohe Aerosolmengen (Superspreader). Eine Studie konnte zeigen, dass bereits chirurgische Masken, nicht nur FFP2/3-Masken die Ausbreitung von Coronaviren als Aerosol teilweise verhindern können. Infektionen im Außenbereich sind bei Wahrung des Mindestabstands sehr selten und tragen insgesamt sehr gering zum Infektionsgeschehen bei.

Eine Studie mit professionellen Sänger/innen zeigte, dass die Menge an Aerosol entscheidend von der Lautstärke abhängt. Dabei spielt es keine Rolle, ob man singt oder in gleicher Lautstärke spricht (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115849).

Als deutlicher Beweis für virushaltige Aerosole wird eine im August 2020 veröffentlichte Studie gesehen: Hier wurden virushaltige Partikel in über vier Metern Entfernung des Patienten gemessen. Diese Viren waren potentiell infektiös, da sie im Labor Zellen infizieren konnten (Zytopathogenität). Es verblieben sogar Viren in der Luft, wenn die Raumluft ausgetauscht und durch Filter oder UV-Bestrahlung gereinigt wurde (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.03.20167395v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115568).

Bindehaut: 5 % der Personen mit COVID-19-Pneumonie hatten das Virus in der Bindehaut, was eventuell bedeuten kann, dass hierüber eine Infektion möglich ist – ein Beweis ist es nicht. Gefährdet wäre in diesem Fall medizinisches Personal, z. B. beim Rachenabstrich, daher werden in der Klinik bei solchen Maßnahmen Schutzbrillen getragen.

Kontaktübertragung (Schmierinfektion): Könnte bedeutsam sein in der Umgebung von COVID-19-Patienten, jedoch bisher keine sicheren Hinweise für Übertragung von kontaminierten Oberflächen, auch nicht über Lebensmittel oder Trinkwasser. Das Virus überlebt auf verschiedenen Oberflächen – Handhygiene ist daher wichtig. Der Erreger konnte auch im Stuhl nachgewiesen werden, allerdings waren diese Viren nur selten

vermehrungsfähig (Voraussetzung für eine Übertragung). Eine chinesische Studie wies aber auch nach Ausheilung und Entlassung aus dem Krankenhaus bei einzelnen Personen weiterhin Virusmaterial im Auswurf und Stuhl nach – ob diese nach wie vor infektiös waren, ist nicht bekannt. Interessant ist ein epidemiologischer Ansatz. Es wurde gezeigt, dass COVID-19-Patienten das Virus länger im Stuhl als in Atemwegssekreten aufwiesen. Meines Wissens nach wurde nur in vereinzelten Fällen vermehrungsfähige Viren gefunden.

Vertikale Übertragung (von Mutter auf Kind, vor / während / nach Geburt / Muttermilch): Eine Übertragung auf das Kind vor der Geburt kann nicht ausgeschlossen werden, allerdings zeigen Neugeborene von COVID-19-erkrankten Müttern meist keine Krankheitszeichen, obwohl laut einer Studie circa 3 % infiziert werden. Bei Infektionen von Neugeborenen könnte die Übertragung auch nach der Geburt stattgefunden haben. Bisher gibt es nur eine gesicherte Übertragung, die im Mutterleib stattfand. In der Muttermilch wurde das Virus in einer aktuellen Studie aus Ulm bei einer Mutter nachgewiesen (die einzige mir bekannte Studie). Das Neugeborene war ebenfalls infiziert, aber die Infektion könnte auch über Tröpfcheninfektion erfolgt sein. Die Datenlage ist unzureichend.

Medizinischer Sektor: Im medizinischen Bereich sind alle beschrieben Übertragungswege von Bedeutung und müssen durch Maßnahmen begegnet werden. Hochrisikoeingriffe sind aerosolproduzierende Vorgänge wie Intubation (Beatmung über einen Schlauch in die Luftröhre), Bronchoskopie (Spiegelung der Atemwege) oder zahnärztliche Eingriffe: bei diesen Eingriffen werden spezielle Atemschutzmasken (FFP-Masken = filtering face piece) und ggf. weitere Schutzausrüstung getragen.

Zusammenfassung: Die wichtigsten Maßnahmen zum Infektionsschutz sind Händewaschen, Distanz bei Sozialkontanten (1-2 m), Mund-Nasen-Schutz (v. a. bei Unterschreitung der 1-2 m), Verringerung von Sozialkontakten, besonders bei großen Menschenmengen. Das gilt insbesondere für gefährdete Personengruppen. Um Aerosol-Übertragungen zu vermeiden sollten enge, schlecht belüftete Räume mit vielen Menschen gemieden werden, besonders wenn gesungen oder Sport getrieben wird. Auch lautes Sprechen erhöht die Aerosolproduktion. Derzeitige Hygienemaßnahmen in Krankenhäusern zielen darauf ab, eine solche Übertragung zu vermeiden: Isolierung der Kranken, weniger Besuche, Maskenpflicht. Studien konnte zeigen, dass chirurgische Masken (Mund-Nasen-Schutz) und FFP2-Masken bei korrektem Sitz die Ausbreitung von Aerosolen vermindern.

Übertragung durch asymptomatisch / präsymptomatisch und symptomatisch Infizierte

Symptomatisch Infizierte machen einen wesentlichen Anteil an Überträger/innen aus. Dabei können die ersten Krankheitszeichen subtil sein, z. B. Schnupfen oder Kopfschmerzen und den „typischeren" Symptomen (Fieber, Husten) um ein bis zwei Tage vorausgehen. Daher sollte man sehr aufmerksam sein und sich frühzeitig isolieren. Auch wegen den eher milden und unspezifischen ersten Krankheitszeichen (z. B. Kopfschmerzen, Halsschmerzen) ist der Anteil der präsymptomatischen Überträger (sind schon ansteckend vor den ersten Krankheitszeichen) schwer zu beziffern, da der Übergang von keinen oder leichten Symptomen vor den typischen Symptomen (z. B. Fieber und Husten) fließend ist und von der subjektiven Wahrnehmung der Betroffenen abhängt. Es gehen bis zu 50 % der Infektionen durch

präsymptomatisch Infizierte aus. Dies zeigt die schwierige Kontrolle des Virus und die extrem wichtige Rolle der Kontaktreduzierung und Schutz- und Hygienemaßnahmen, insbesondere das Tragen einer Maske, Abstand, Hygiene, Warn-App und Lüften (AHA-C-L-Regel). Übertragung von asymptomatisch Infizierten (die keinerlei Krankheitszeichen haben) wurden beschrieben, machen aber vermutlich eher einen kleinen Anteil aus. Es ist sogar möglich, dass man eine andere Person am gleichen Tag oder am Tag nach der Infektion ansteckt. Insgesamt ist die Zeit von Infektion bis Symptombeginn sehr variabel, ebenso die Dauer, bis man ansteckend ist. Daher sind eine Isolierung einer positiv getesteten Person sowie eine schnelle Kontaktnachverfolgung und Quarantänisierung sehr wirksam.

Superspreading

Die Reproduktionszahl gibt die durchschnittliche Anzahl an Infektionen an, die von einem Infizierten ausgehen, im Schnitt sind es bei SARS-CoV-2 drei bis vier Personen. Tatsächlich kann dieser Wert aber individuell sehr unterschiedlich sein. So mehren sich die Hinweise, dass bei COVID-19 von wenigen Fällen die Mehrzahl aller Infektionen ausgehen, zu Beginn der Pandemie häufig in Superspreading-Events. Man nennt dieses Phänomen auch Überdispersion. Dabei können Dutzende Infektionen von einer Person ausgehen. Solche Ereignisse wurden bei Chorproben und bei einem Fitnesskurs wissenschaftlich aufgearbeitet. Es gibt Studien, die z. B. für Hong Kong annehmen, dass 20 % der Fälle für 80 % der Infektionen verantwortlich waren. Dieses Verhältnis könnte sogar noch extremer sein. Eine Ende September veröffentlichte Studie zu Kontaktuntersuchungen in Indien – die bisher größte Untersuchung – lieferte weitere Daten, die die bedeutende Rolle von Superspreadern im Infektionsgeschehen unterstreichen. Bei 70 % der bestätigten Fälle (mehr als 80.000) konnten keine von diesen ausgehende Infektionen nachgewiesen werden, wohingegen 8 % der Fälle für 60 % aller Infektionen verantwortlich gemacht werden konnten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117059). Diese Geschehen sind extrem wichtig für die getroffenen Infektionsschutzmaßnahmen. So ist das präzise Verhindern von Superspreading-Settings (gemeinsames Singen oder Sport in schlecht belüfteten Räumen) eine der wichtigsten Maßnahmen. Die Absage von Großveranstaltungen hatte in Deutschland, passend dazu, einen starken Effekt auf die Reproduktionszahl.

Es gibt viele mögliche Gründe, weshalb manche Menschen unterschiedlich viele andere Menschen infizieren: es kann an der Schwere der Krankheit, die mit der Viruslast korreliert, der individuellen Emission von Tröpfchen oder Aerosolen, der Zahl der sozialen Kontakte, insbesondere zu Vorerkrankten, Besuch von Settings, die für Superspreading prädestinieren, liegen. Ein aufschlussreiches Superspreading-Event ereignete sich im Januar in der Nähe von Wuhan. Ein Passagier (Indexfall) wurde am Folgetag einer Busfahrt symptomatisch und später positiv getestet. Insgesamt infizierten sich weitere 23 von 68 Passagieren. Die Infizierten verteilten sich auf den gesamten Bus, was für eine Aerosolübertragung spricht, die vermutlich durch die Klimaanlage verteilt wurde. So kam es an den Eingängen und in Bereichen, an denen Fenster offen waren, zu keinen Infektionen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116191).
Grundsätzlich sind drei Faktoren bedeutsam für ein Superspreading-Ereignis: 1) Anwesenheit eines Super-Emitters (manche Menschen produzieren sehr viel Aerosole), Setting (schlecht

belüftete Räume, körperliche Anstrengung, lautes Reden oder Singen – beschrieben in Chören, Pubs, Hotels, Fitnesskursen, religiöse Veranstaltung, Jugendcamps, Bussen, Fleischverarbeitung), 3) Anwesenheit vulnerabler Gruppen (z. B. stecken sich ältere Personen leichter an). Das Meiden der 3 Gs ist entscheidend, um diese begünstigenden Faktoren zu verhindern: 1) geschlossene Räume mit schlechter Belüftung, 2) Gruppen und Gedränge, 3) Gespräche in lebhafter Atmosphäre und engem Kontakt mit anderen.

Übertragungsereignisse

Der R_0-Wert der Übertragung mit SARS-CoV-2 beträgt circa 3,5. Eine infektiöse Person (rot) steckt ohne Gegenmaßnahmen (Abstand, Maske, Hygiene, Lüften) im Schnitt 3,5 Personen (orange) an (rechts). Diese Situation ist aber eher die Ausnahme. Die meisten Infektionen gehen von nur wenigen Infizierten aus. So stecken manche Menschen (oben) keine Person an. Besonders Superspreading-Ereignisse (links unten) tragen dazu bei, dass manche Infizierte sehr viele andere infizieren. Eine solche Situation ist insbesondere begünstigt durch 1) einen Super-emitter (hohe Viruskonzentration, hohe Tröpfchenproduktion – besonders beim Singen oder Sport treiben, individuell hohe Aerosolproduktion), 2) das Setting (geschlossener, enger Raum) und 3) viele Personen, die suszeptibel sind (nicht immunisierte, insbesondere ältere Personen).

Erregernachweis

Der Goldstandard ist die RT-PCR (= Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion; Nachweis des viralen Erbgutes) meist von einem Abstrich der oberen Atemwege (im Verlauf auch nur noch in den unteren Atemwegen oder Stuhl positiv), eventuell gleichzeitig auch Test auf Influenza und RSV (zwei andere virale Erreger von Atemwegserkrankungen). Ein Test läuft

vier bis fünf Stunden (reine Laborzeit), allerdings dauert es oft ein bis zwei Tage vom Rachenabstrich bis zur Ergebnismitteilung. Im Juli wurde ein neues PCR-Verfahren vorgestellt, bei dem laut Hersteller kostengünstiger innerhalb von 16 min ein Testergebnis vorliegt. Meines Wissens nach hat es sich jedoch nicht durchgesetzt

Quelle: gesundheitsinformation.de

Rachenabstrich

Der Rachen ist mit weißen Sternchen markiert. Häufig wird im Mundrachen (mittlerer Stern) oder im Nasenrachen (oberer Stern) abgestrichen. Nicht zum Rachen gehören der Gaumen mit dem Zäpfchen in der Mitte (rechtes Bild) und die Mandeln seitlich. Links im Bild sieht man ein Rachenabstrich-Set.

Ein negatives PCR-Ergebnis schließt eine Infektion nicht aus. Ursachen könnten sein: fehlerhafte Entnahme, Schädigung der Probe beim Transport, ungünstiger Zeitpunkt: z. B. können Rachenabstriche bei COVID-19-Lungenentzündung negativ sein – die Infektion ist abgestiegen. Bei begründetem Verdacht kann erneut getestet werden oder eine Stuhlprobe auf das Virus untersucht werden. Ist die Infektion fortgeschritten, kann es nötig sein, dass man tiefe Atemwegssekrete untersucht (z. B. Auswurf = Sputum).

Es gibt bereits positive Erfahrungen mit gepoolten PCRs. Dabei werden die Abstriche mehrerer getesteter Personen vereint und dann getestet: ist das Ergebnis negativ, ist die ganze Gruppe als negativ zu werten. Damit können Testkapazitäten erhöht werden, gerade bei großen Screening-Testreihen zur Erfassung asymptomatisch Infizierter. Ein solches Verfahren haben wir in einer Infektionsstudie mit Studierenden im Wintersemester angewandt. Über 400 Teilnehmer/innen wurden in Pools a zehn Abstriche getestet. Nur wenn ein Pool positiv war, wurde er vereinzelt und die infizierte Person identifiziert.

Seit Herbst sind flächendeckend Antigen-Schnelltests verfügbar, was sehr wichtig war mit Beginn der Erkältungs- und Grippesaison. Das Testergebnis ist innerhalb von Minuten verfügbar und man kann sie vor Ort durchführen. Meist müssen die Tests von geschulten Personal durchgeführt werden. Obwohl die Tests mittlerweile sehr gut sind, sind sie weniger empfindlich (weniger sensitiv) und genau (weniger spezifisch) wie die PCR. Bei Antigentests

wird nicht das Viruserbgut, sondern die Eiweiße des Virus nachgewiesen (meist das Nukleokapsid).

Selbsttests können mittlerweile auch über den Speichel oder durch einen Selbstabstrich der Nasenhöhle vorgenommen werden. Die Qualität der Tests ist jedoch sehr unterschiedlich. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut informieren über die Tests: https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:13198420550494::::&tz=2:00.

Auch speziell trainierte Hunde scheinen sich für das Aufspüren Infizierter an öffentlichen Orten, wie Flughäfen, zu eignen. In einigen Studien erkannten Hunde am Geruch der Socken Infizierter in bis zu über 90 % Infizierte, auch wenn sie keine Symptome zeigten. Auch am Urin, Speichel oder Schweiß können trainierte Hunde Infizierte entdecken (https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06411-1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124077, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126586). In einem französischen Altenheim „arbeitet" ein Golden Retriever namens Pokaa als Spürhund. Die Bewohner/innen reiben sich Tücher unter die Achseln, die dann dem Hund präsentiert werden.

Fachinformationen: Es gab Überlegungen, ob bei schweren Fällen mit Lungenentzündung zum Nachweis von COVID-19 ein Computertomogramm (CT) hilfreich ist. Es gibt detaillierte Fachempfehlungen, die COVID-19-typische Veränderungen beschreiben. Eventuell ist ein CT bei Krankenhauseinweisung sogar sensitiver als der Rachenabstrich oder kann im Verlauf der Heilung als Verlaufsparameter verwendet werden. Allerdings können auch andere Erreger hinter ähnlichen Auffälligkeiten stecken. Ein CT wird mittlerweile empfohlen, wenn die Krankheit bereits fortschritten ist: dann kann der Rachenabstrich negativ sein, weil das Virus abgestiegen ist. Oder zur Überbrückung, wenn das PCR-Ergebnis noch aussteht (nähere Informationen: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214164, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214102).

Quelle: link.springer.com

COVID-19-typisches Computertomogramm der Lunge

Man sieht basal betonte, bilaterale, subpleurale Milchglastrübungen und Konsolidierung von Lungenabschnitten.

Nachweis einer abgelaufenen Infektion

Derzeit eher im Einzelfall oder in Studien angewandt. Sie werden jedoch wichtiger, da immer mehr Erkenntnisse vorliegen, ab welchen Antikörpermengen man vor COVID-19 geschützt sind. Künftig könnten sie evtl. nach der Impfung eingesetzt werden, wie bei Hepatitis B, um ggf. nachzuimpfen. Die Qualität der Labortests ist sehr hoch (sehr empfindlich und sehr genau). Es wird empfohlen, dass Serumproben in der Akutphase aufbewahrt werden, um die Serokonversion (Nachweis spezifischer Antikörper, die zu Beginn der Infektion nicht vorhanden waren) im späteren Verlauf zeigen zu können. Antikörper können auch schon im Verlauf der Infektion auftreten, jedoch regelmäßig erst ein bis zwei Wochen nach Symptombeginn.

Starke Hinweise auf eine Infektion sind dann neben der Symptomatik und Kontakt zu einem Infizierten eine Serokonversion, dafür sollte aber zu Symptombeginn eine Serumprobe abgenommen worden sein. Diese muss dann negativ sein. Treten in der Folge zuerst IgM („frühe" Antikörper) und später IgG („späte" Antikörper) auf mit steigenden Antikörpermengen (Titer), ist dies ein sehr sicherer Hinweis auf eine kürzlich stattgehabte Infektion.

Basisfall-Reproduktionszahl

= Anzahl der Infizierten, die von einem anderen infiziert werden, wenn keine Maßnahmen ergriffen worden sind und keine Immunität in der Bevölkerung existiert. Diese liegt bei 2,8-3,8 (bei Delta geschätzt 6). Bei den neuen Varianten ist der Wert teils deutlich erhöht. Der Wert kann jedoch auch überschätzt worden sein, da er nur zu Beginn der Pandemie ohne Gegenmaßnahmen erhoben werden kann und durch einzelne Personen mit sehr vielen Kontakten verzerrt sein kann. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass mehr als zwei Drittel aller Infektionen unterbunden werden müssen (Herdenimmunität), damit die Epidemie zum Stillstand kommt (siehe Grafik). Mathematiker haben jedoch errechnet, dass eventuell auch eine deutlich niedrigere Durchseuchung von gut 40 % ausreichen könnte, um die Pandemie zu beenden. Regionen, in denen eine sehr hohe Durchseuchung nachgewiesen wurde, z. B. die brasilianische Stadt Manaus, deuten jedoch darauf hin, dass auch bei mehr als 70 % Genesenen das Infektionsgeschehen noch nicht endet. Die hohe Basisfall-Reproduktionszahl im Gegensatz zur Influenza verdeutlichte sich auch in den sprunghaft zunehmende Infizierten- und Erkranktenzahlen, wenn zu wenig Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Quelle: wikipedia.com

Herdenimmunität

Zu Beginn der Pandemie bei fehlender Immunität stecken infizierte Menschen viele andere an (oben). Im Verlauf nimmt die R-Zahl ab, da einige bereits immun sind (Mitte) bis die Ausbreitung zum Stillstand kommt (unten). Herdenimmunität ist entstanden. Erkrankte treffen nur noch selten auf gesunde, nicht immune Menschen.

Deutschland konnte durch die Kontaktreduzierungen und weitere Maßnahmen wie Masken zweitweise eine effektive (oder Netto-)Reproduktionszahl ($R_{(t)}$) um 1 oder unter 1 erreicht (z. B. Ende Juni). Ziel ist die Zahl dauerhaft auf unter 1 zu reduzieren, nur dann kommt es zu einer Reduktion der Neuinfiziertenzahl pro gleicher Zeiteinheit.

R kann bei niedriger Neuinfektionsrate durch einzelne Ausbruchsgeschehen mit vielen Infizierten verzerrt sein, daher wird häufig eine robustere, weniger schwankende Berechnung durchgeführt, z. B. 7-Tage-R.

Während R_0 eine konstante Größe ist (jedoch abhängig von z. B. der Bevölkerungsdichte, Anzahl der Kontakte in einer Bevölkerung etc.), die zu Beginn einer Pandemie mit einem neuen Erreger von Bedeutung ist, ändert sich die Nettoreproduktionszahl R_t (auch R_{eff} genannt) im Verlauf durch Infektionsschutzmaßnahmen (z. B. Kontaktreduzierungen, Isolierung Infizierter, Quarantäne von Kontakten, Maske) und später durch die Herdenimmunität (auch durch die Impfung), da dadurch die Zahl der infektionsanfälligen Menschen (Suszeptibilität) sinkt. Die Zahl der Kontakte pro Zeiteinheit spielt dabei eine bedeutende Rolle (siehe Grafik) und damit könnten auch kulturelle Unterschiede Einfluss nehmen auf das Infektionsgeschehen. Während (immune) Ältere versterben, sind Neugeborene empfänglich für eine Infektion. Dieser Effekt ist umso bedeutsamer je höher R_0 ist. Das konnte man bei Masern beobachten (R_0 = 15-18). So kam es zu alle zwei Jahren auftretenden Masernepidemien, die erst mit der verfügbaren Impfung abnahmen. Wegen zu geringer Impfbereitschaft kam es in den letzten Jahren immer wieder zu schweren Masernausbrüchen.

Inkubationszeit

= Zeit von Ansteckung bis Beginn der Erkrankung. Sie liegt bei fünf bis sechs Tagen im Mittel (Median), kann aber im Extrem zwischen einem und 14 Tagen dauern. Besonders in den ersten sieben Tagen nach Infektion beginnen meist die Erkrankungen.

Serielles Intervall

= Beginn der Erkrankung bei einem Fall bis zum Beginn der Erkrankung eines von diesem infizierten Falls. Im Mittel drei bis fünf Tage, damit ist das Virus bereits vor Erkrankungsbeginn übertragbar durch sogenannte präsymptomatische Infektionen (vergleiche mit der längeren Inkubationszeit). Daher erklärt sich auch, dass eine Kontaktperson bereits als solche gilt, wenn sie zwei Tage vor Symptombeginn oder Virusnachweis mit einem bestätigten COVID-19-Fall zusammentraf. Aber auch diese Zahl ist keine Konstante, sondern z. B. abhängig von Eigenschaften der Gesellschaft.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität)

Die Datenlage lässt keine genaue Aussage zu, auch wenn es viele Studien dazu gibt, die aber jeweils unterschiedliche Ergebnisse lieferten. Die PCR nach Abstrich kann jedoch deutlich länger positiv bleiben auch nach Ende der ansteckenden Phase, da durch die hohe

Empfindlichkeit auch Virustrümmer detektiert werden. Die höchste Infektiosität ist um den Symptombeginn. Generell gilt, dass im Verlauf die Infektiosität bei normalem Immunstatus abnimmt. Die Dauer korreliert aber mit der Ausprägung der Symptome. Es gilt: je stärker und länger dauernd die Symptome, desto länger die Infektiosität. Vermutlich haben Kinder und asymptomatische Infizierte kürzere Zeiträume, in denen sie infektiös sind.

Daten zur Kontagiosität beruhen auf epidemiologischen Studien durch Kontaktnachverfolgung. Da jedoch symptomatisch Personen schnell isoliert werden, kann die Ansteckungsfähigkeit dann nur unzureichend eingeschätzt werden. Solche Studien zeigten, dass die Ansteckungsfähigkeit bereits vor dem Symptombeginn hoch ist und in der frühen Krankheitsphase. Circa die Hälfte aller Infektionen gehen von präsymptomatischen oder asymptomatisch Infizierten aus. Eine individuell genauere Methodik liefern virologische Studien, bei denen durch Virusanzucht vermehrungsfähiges Virus nachgewiesen und mit der Erkrankungsphase in Bezug gebracht wird. So konnten vereinzelt Personen gefunden werden, bei denen sechs Tage vor Symptombeginn solche Viren nachweisbar waren. Es kann sein, dass aber der Beginn der Erkrankung individuell unterschiedlich wahrgenommen wird. In der ersten Woche nach Symptombeginn sinkt die Menge vermehrungsfähiger Viren. Jedoch kann diese Periode deutlich länger sein bei schwerer Krankheit oder besonders bei immungeschwächten Menschen. Ältere Menschen scheiden das Virus länger aus, es ist jedoch unklar, ob sie auch deutlich länger infektiös sind. Das ist gerade in Alten- und Pflegeheimen sehr bedeutsam.

Der Beginn der Infektiosität ist genauer als das Ende festzulegen, und im Mittel liegt er bei 2 Tagen vor Symptombeginn (1–4 Tage Spannbreite) mit einer geschätzten höchsten Infektiosität ein Tag vor Symptombeginn. Vermehrungsfähige Viren scheidet man circa bis zu 10 d nach Symptombeginn bei milden bis moderaten Verläufen über die Atemwege aus, bei schweren Verläufen jedoch auch länger als 10 Tage. Es gibt Berichte, dass vermehrungsfähige Viren schon 6 d vor Symptombeginn nachweisbar sein können und bis länger als 9 d danach im Nase/Mund/Rachen nachweisbar sind. Eine andere Studie zeigte vermehrungsfähige Viren 4 Tage (im Rachen) und bis 8 Tage (Auswurf aus den tieferen Atemwegen) nach Beginn der Erkrankung. Es zeigt die Tendenz, dass das Virus „absteigt", was wichtig ist bei der Beurteilung eines negativen Abstrichs im später Verlauf einer Atemwegserkrankung. Allerdings ist es nach wie vor nicht genau bekannt, wie lange solche abgestiegenen Infektionen ansteckend sind. In einer Studie aus Deutschland konnte auch 28 d nach Symptombeginn virale RNA nachgewiesen werden, allerdings nicht vermehrungsfähig. Weder im Stuhl noch Urin fanden sich vermehrungsfähige Viren. Eine Studie aus Hong Kong wies Viren auch 20 Tage nach Erkrankungsbeginn bei schwer Erkrankten nach. Die Viruslast war im Rachen zu Beginn der Erkrankung am höchsten. Ältere Patienten hatten eine höhere Virusmenge. Immungeschwächte Menschen können infektiöse Viren auch monatelang ausscheiden.

Grundsätzlich muss man den Virusnachweis von Infektiosität unterscheiden. Viruserbgut (Abstrich mit PCR) ist meist deutlich länger nachweisbar als vermehrungsfähige Viren. Auf vermehrungsfähige Viren wird jedoch nur selten, meist in Studien, getestet. Als Surrogat für die Ansteckungsfähigkeit gilt die erfolgreiche Anzucht der Viren in Zellkulturen in einem Hochsicherheitslabor. Jedoch kann bei der PCR die Menge an nachgewiesenen Viren sehr genau errechnet werden und dadurch die Infektiosität eingeschätzt werden. So geht man bei einem Ct-Wert unter 27 meist von Infektiosität aus. Bis 32 oder 34 herrscht ein Graubereich.

Der Cycle threshold (Ct-Wert) ist die Anzahl der notwendigen Vermehrungszyklen der PCR bis der Test positiv wird. Je kleiner der Wert, desto weniger Viren.

Quelle: Robert Koch-Institut

Verlauf von Infektiosität und Nachweis der Infektion

Die Zeitdauer der Infektiosität ist mit roten Pfeilen um den Symptombeginn dargestellt., die nicht-infektiösen Tage in grün. Die blauen Bereiche stellen die Zeiträume des positiven RNA-Nachweis per PCR dar. Der indirekte Infektnachweis per Antikörper ist meist erst in der zweiten Woche nach Symptombeginn möglich (orange).

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass man 2-3 d vor Symptombeginn und bis 10 d danach (außer bei langen oder schweren Verläufen – dann länger, jedoch sehr selten länger als 20 d) infektiös ist.

Es ist wichtig, dass man symptomfrei ist und 48 h nach den letzten Krankheitszeichen wird meist davon ausgegangen werden, dass man nicht mehr infektiös ist. Für verschiedene Krankheitsverläufe gibt es verschiedene Kriterien, wer als genesen gilt: www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien.

Manifestationsindex

= Anteil der Infizierten, die auch tatsächlich erkrankt sind. Derzeit nicht vollständig bekannt, da es sehr abhängig ist, wann die Untersuchung während des Infektionsgeschehens in einer Population stattfindet und welche Personen untersucht werden (Jüngere, Ältere, Vorerkrankte). Dieser Anteil ändert sich ebenfalls durch die Infektionsschutzmaßnahmen, z. B. durch das

Tragen einer Maske, da dann weniger Viren bei einer Infektion übertragen werden. Symptomatische Infektionen sind dann seltener. In einer Studie aus Japan wurde dieser Anteil mit 58 % angegeben, also mehr als jeder zweite Infizierte zeigte Symptome. In anderen Studien waren es 57 % (Bevölkerung in einem italienischen Dorf), 69 % (evakuierte Reiserückkehrer), 82 % (Kreuzfahrtschiff), bzw. 86 % (Pflegeheim). Diese Daten decken sich mit Kohortenstudien, in denen der Anteil der asymptomatisch Infizierten (die keine Symptome entwickeln) auf ein Viertel bis ein Drittel aller Infizierten beziffert wurde (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116777).

Krankheitsverlauf, Symptome und demografische Einflüsse

Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig von einer Infektion betroffen, Männer erkranken jedoch häufiger schwer und versterben etwa doppelt so häufig. Die Krankheitsverläufe sind unspezifisch, vielfältig, variieren stark; von symptomlos bis schwere Pneumonien mit Lungenversagen und Tod (derzeit in Deutschland circa 2,6 % der bestätigten Fälle). Einen „typischen" Verlauf gibt es nicht. In China wurde am häufigsten Fieber und Husten beobachtet, bei vier von fünf Erkrankten verlief die Krankheit milde (keine Pneumonie) bis moderat (leichte Pneumonie). Aber bei 50-60 % aller Erkrankten, inklusive den milden Fällen, finden sich Veränderungen in den Lungen, die im konventionellen Röntgenbild sichtbar sind, durch eine CT-Aufnahme sogar bei 85 %. Damit zeigten sich auch bei vielen ohne oder mit milden Symptomen Veränderungen. Bei 20 % aller Erkrankten kommt es zu einer klinischen Verschlechterung mit Entwicklung von Dyspnoe (Luftnot) und / oder Sauerstoffmangel im Blut (Hypoxämie), häufig 7-10 d nach Symptombeginn. Auf diese verzögerte Verschlechterung eines zuvor milden Verlaufs muss sorgfältig geachtet werden, weil Patienten häufig zu diesem Zeitpunkt noch nicht im Krankenhaus sind. Nicht selten beobachtet man bei diesen Patienten eine stille Hypoxämie, bei der trotz starkem Sauerstoffmangel wenig subjektive Atemprobleme bestehen. Die Ursache dieser stillen Sauerstoffarmut ist unbekannt. Diskutiert wird die Infektion des Atemzentrums im Hirnstamm. Das Virus wurde dort bei Verstorbenen gefunden. Von diesen 20 % aller Erkrankten verlaufen Dreiviertel schwer (mit Atemnot, Sauerstoffsättigung unter 94 %, Lungeninfiltrate in mehr als der Hälfte der Lunge, nicht lebensbedrohlich). Bei den restlichen Fällen (circa 5 % aller Erkrankten, ein Viertel der schweren Verläufe) verläuft die Krankheit lebensbedrohlich und muss intensivmedizinisch behandelt werden, häufig mit invasiver Beatmung. Es kann zu Lungenversagen, septischem Schock und Multiorganversagen kommen. Wobei auch an Superinfektionen gedacht werden sollte.

Symptomatik in Deutschland (Mai 2021): 41 % Husten, 26 % Fieber, 30 % Schnupfen, 20 % Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns (in internationalen Studien eher bei 50-80 %, in Deutschland wurde dieses Symptom im Meldewesen erst spät erfasst; teils tritt es vor den anderen Symptomen auf und auch bei milden Verläufen – daher ist es wichtig, darauf zu achten, weil es vermutlich das COVID-19-spezifischste Symptom ist), 1 % Pneumonie; weitere Symptome: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Bindehautentzündung, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz (Schläfrigkeit). Auch andere zentralnervöse Symptome traten einer chinesischen Studie zufolge zu Beginn der Erkrankung auf (u. a. Schwindel, Kopfschmerzen). Es kann außerdem zu thromboembolischen Ereignissen

(Blutgerinnsel) kommen, unabhängig von Alter und Erkrankungszeitpunkt. Weitere Symptome unter „Manifestationen, Komplikationen und Langzeitfolgen".

Geschlechts- und Altersverteilung in Deutschland: Altersmedian 49 Jahre, 52 % weiblich; < zehn Jahre 2,3 %, zehn bis 19 Jahre 4,6 %, 20-49 Jahre 43 %, 50-69 Jahre 31 %, 70-89 Jahre 16 %, 90 Jahre und älter 2,9 %. 17 % der in Deutschland gemeldeten Fälle wurden klinisch-stationär behandelt.

Die Symptome ähneln der Grippe, daher ist es zusätzlich sinnvoll, dass man realistisch einschätzt wie hoch die Gefahr ist, dass es COVID-19 sein kann (z. B. Kontakt mit Infizierten, Aufenthalt in Gebieten mit aktuell hoher Infektionsrate). Im Zweifel bei Krankheitszeichen Kontakt mit dem/r Hausarzt/ärztin aufnehmen. Initial am besten telefonisch, um nicht andere Menschen zu gefährden. Viele Hausarzt/ärztinnen haben Fieberambulanzen oder Ähnliches eingerichtet. Verdachtsfälle werden hier untersucht, ohne andere Patienten anstecken zu können. Zu Beginn klagen Betroffene häufig über Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, trockenen Husten und Halskratzen, Schnupfen und Abgeschlagenheit, Atemprobleme, Schüttelfrost, teils Übelkeit und Durchfall. Häufig kommen Geruchs- und Geschmacksstörungen vor.

Schwere Verläufe, Komplikationen und Langzeitfolgen

Verläufe

Circa ein Viertel der Infektionen verläuft asymptomatisch, alle anderen erkranken an COVID-19. Die meisten Erkrankungen verlaufen milde bis moderat (80 %). Ein Fünftel erleiden einen schweren Verlauf, wovon ein Viertel lebensbedrohlich verläuft (Blitzsymbol; 5 % aller COVID-19-Erkrankungen). 20-50 % dieser Menschen versterben trotz Intensivtherapie (Kreuzsymbol; 1-2 % aller Infizierten). Bei der Delta-Variante gibt es circa doppelt so viele schwere Verläufe und Todesfälle.

81 % der bestätigten Fälle verlaufen milde, 14 % schwer, 5 % kritisch (bei der Delta-Variante gibt es mehr schwere Verläufe und Todesfälle). SARS-CoV-2 befällt nicht nur die Atemwege und Lunge, sondern kann auch andere Organe infizieren. Die Manifestationsorte hängen von der Menge an ACE2-Rezeptoren ab, da diese die Eintrittspforte des Erregers darstellen. Forscher/innen fanden eine Gruppe von 28 Genen, die bei starker zellspezifischer Expression eine SARS-CoV-2-Infektion begünstigen. Besondere Hotspots waren dabei nicht überraschend die Atemwegsepithelien, aber auch die Darmschleimhaut, die Nieren und die Leber. Auch die Plazenta ist gefährdet, vermutlich aber nicht Zellen eines Embryos, was sich mit der Beobachtung deckt, dass das Virus sehr selten im Mutterleib auf das Ungeborene übertragen wurde. Auch Gliazellen des Gehirns sind anfällig. Es gibt auch schützende Faktoren, jedoch ändert sich der „Cocktail" der Genexpression im Alter tendenziell in Richtung Infektionsförderung mit Abnahme der zelleigenen viralen Schutzmechanismen (https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(20)31164-5.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116286). Aber jenseits der direkten Zellschädigung des Virus kann es zu einer überschießenden Immunreaktion (bis hin zum Zytokinsturm) oder zu einer zu starken Gerinnungsneigung (Hyperkoagulopathie) kommen.

Folgeschäden durch die Krankheit bzw. die Behandlung (wie z. B. bei Langzeitbeatmung) sind wegen der Neuartigkeit der Krankheit schwer abzuschätzen. Italienische Ärzte veröffentlichten in einer Fallserie mit über 100 aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten, dass fast 90 % 60 Tage nach Entlassung weiterhin eines oder mehrere Krankheitszeichen aufwiesen, obwohl das Virus nicht mehr nachweisbar war und kein Fieber mehr festzustellen war. Besonders häufig kam es zu einer persistierenden Müdigkeit (Fatigue) bei circa der Hälfte, Atembeschwerden und Gelenkschmerzen (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=114585). Dieses Phänomen länger persistierender Allgemeinbeschwerden ist auch bei anderen Viruserkrankungen und Lungenentzündungen bekannt. Jedoch scheinen diese postinfektiösen Beschwerden bei COVID-19 sehr häufig aufzutreten: je nach Studie bei bis zu mehr als 50 % und auch bei zuvor milden Krankheitsverläufen. Es ist bis heute nicht klar, welche Ursachen einige dieser Langzeitbeschwerden haben. Häufig wird dieses klinische Bild als long COVID bezeichnet. Es könnte sein, dass sich das Virus einnistet und immer wieder begrenzt ausbricht, oder Organe wurden (dauerhaft) durch die Infektion und die nachfolgende Immunreaktion (und Behandlung) geschädigt. Eine häufig von Expert/innen vertretene Hypothese ist eine autoimmune Reaktion. Dabei greift das Immunsystem fälschlicherweise den eigenen Körper an. Für manche Infektionskrankheiten ist diese Pathogenese bekannt und verursacht manchmal Typ-I-Diabetes. Ein Berliner Forscher/innenteam fand möglicherweise Hinweise, die diese These bestätigt: Sie fanden in zehn COVID-19-Patienten mehrere Hundert verschiedene Antikörper gegen SARS-CoV-2, 40 waren in der Lage, das Virus zu neutralisieren. Es gab aber auch Antikörper, die körpereigene Zellstrukturen im Sinne einer Autoimmunreaktion banden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116815).

Pulmonale Schäden: Atemwegsbeteiligung ist häufig, meist in der zweiten Woche kann es zu einer Pneumonie kommen, die sich zu einem ARDS (Lungenversagen) fortentwickeln kann. Sauerstofftherapie und in sehr schweren Fällen eine Sauerstoffaufsättigung des Blutes

außerhalb des Körpers (ECMO) kann erforderlich sein. Heidelberger Patholog/innen stellten eine Sequenz von Veränderungen in der Lunge Verstorbener dar, bei der es zunächst zu einer Blutgerinnselbildung (Thrombosierung) der Mikrozirkulation (feinste Blutgefäße) kommt, gefolgt von einer Fibrosierung der Alveolarwände. Diese Veränderungen könnten auch bei Genesenen eventuell zu dauerhaften Lungenschäden führen (Lungenfibrose). Die Thrombosierung würde die schwierige Beatmung bei intensivpflichtigen Fällen erklären. Eine im September veröffentlichte Studie zeigte detailliert, dass es bei COVID-19-Pneumonien im Gegensatz zur Influenza-Pneumonie zu einer Entzündung der Wände der kleinsten Gefäße kommt (Endothelitis), was zu einem Verschluss führt (Mikrothrombosierung). Anschließend kommt es zu einer massiven Neubildung von Blutgefäßen (Neoangiogenese) (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=215771).

Quelle: Yao et al., Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient, Cell Research (2020)

Histologie der SARS-CoV-2-Infektion der Atemwege und Lunge

Auf den elektronenmikroskopischen Bildern (schwarz-weiß Bilder; der weiße Balken jeweils rechts unten repräsentiert ein Fünftel eines Millionstel Meters = 200 nm) sind Viruspartikel mit roten Pfeilen markiert, in der oberflächlichen Zellschicht der Bronchien (a) und der Lunge (b).

Neurologische Symptome und Erkrankungen: 20-30 % aller im Krankenhaus behandelten Patienten zeigen neurologische Symptome. Etliche auch häufige Symptome könnten mit neuroinvasiven Eigenschaften des Virus zusammenhängen: Geruchs-/Geschmacksverlust, Kopfschmerzen, Schwindel. Es wurden auch Krampfanfälle, Psychosen, Verwirrtheitszustände

(Delir), kognitive Störungen, Schlaganfälle, Enzephalopathien, Enzephalitis, Meningitis, Miller-Fisher-/Guillain-Barré-Syndrom (einen Zusammenhang mit Letzterem, einer Autoimmunkrankheit, die die Nerven befällt, wurde durch eine britische Studie deutlich in Frage gestellt) beschrieben. Einige Patienten weisen ein neuroinflammatorisches Syndrom auf, das sich als akute disseminierte/demyelinisierende Enzephalomyelitis äußert. Es ähnelt dabei einem einmaligen Schub einer Multiplen Sklerose (MS). Neurologische Symptome könnten mit einer direkten Beteiligung von Nerven und des Gehirns zusammenhängen, die in manchen Studien postuliert wurden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=111644). In einer Studie mit über 500 COVID-19-Patienten an einer Universitätsklinik in den USA wiesen mehr als 30 % neurologische Symptome auf. Die meisten von ihnen zeigten schwere Funktionsstörungen des Gehirns (Enzephalopathie) auf, die auch bei Entlassung meist anhielt (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=216268). Neuropathologen aus Hamburg konnten in einer großen Fallserie in Gehirnen Verstorbener eine starke Aktivierung von Immunzellen im Gewebe feststellen. Sie gehen eher davon aus, dass die neurologischen Symptome von der Immunreaktion, nicht einer direkten Infektion durch das Virus ausgehen. Allerdings konnten sie einen Eintritt des Virus über die Hirnnerven in den Hirnstamm nachweisen (https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30308-2/fulltext). Britische Forscher/innen fanden jedoch in einer Fallserie, dass keiner der untersuchten 43 Patienten mit neurologischen Symptomen Viren im Liquor aufwies, daher vermuten sie indirekte Auswirkungen auf das Gehirn durch eine überschießende Immunreaktion (https://www.aerzteblatt.de/archiv/214815/Sehverlust-nach-assistierter-mechanischer-Beatmung-aufgrund-von-SARS-CoV-2-Eine-Fallserie). Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie gab im August eine Handlungsempfehlung für COVID-19-Erkrankte mit neurologischen Symptomen heraus. Der Generalsekretär Berlit weist darauf hin, dass „die Neurologie neben der Pneumologie und Intensivmedizin im Epizentrum der Pandemie steht". COVID-19-Erkrankte mit neurologischen Symptomen seien Notfallpatienten und bei beatmeten Patienten komme erschwerend hinzu, dass neurologische Symptome durch die Sedierung verschleiert sind.

Deutsche Ärzt/innen weisen in einer Fallserie auf Sehstörungen im Zusammenhang einer COVID-19-Infektion mit invasiver Beatmung hin. Woher diese stammt, ob Folge der Virusinfektion oder Behandlung, ist unbekannt.

Interessanterweise scheint eine neuere Studie die Annahme zu widerlegen, dass die häufigen Riechstörungen durch eine Infektion der neuronalen Riechepithelzellen herrühren. Die Forscher/innen konnten zeigen, dass Stützzellen im Riechepithel vom Virus befallen werden (https://advances.sciencemag.org/content/6/31/eabc5801,https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115001). Diese Ergebnisse werden auch von einer weiteren Studie unterstützt, in der die ACE2-Expression im Riechepithel betrachtet wurde. Sie konnten ACE2 in Stützzellen, nicht in den Riechsinneszellen nachweisen. Interessant war, dass die ACE2-Konzentration wesentlich höher war als im benachbarten Oberflächengewebe der Nase. Trotzdem weisen sie auf die Möglichkeit des indirekten Eindringens des Virus ins Gehirn über die Riechsinneszellen hin (https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/07/23/13993003.01948-2020#F1). Eine

neuere Studie aus Deutschland zeigte bei der Mehrzahl der Verstorbenen eine Infektion der Riechsinneszellen und einen Nachweis in anderen neuronalen Strukturen, die nichts mit der Riechbahn zu tun haben. Entweder das Virus wandert entlang von Nervenfasern ins Gehirn ein oder wird über die Blutbahn ins Gehirn gebracht. Sie fanden auch infizierte Gefäßinnenwände in den Gehirnen der Verstorbenen (https://www.nature.com/articles/s41593-020-00758-5, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118885). Forscher/innen aus den USA haben Gehirne von COVID-19-Verstorbenen mit MRT und unter dem Mikroskop untersucht. Sie fanden kleine Blutgerinnsel (Mikrothromben) mit Schädigungen der Gefäßwände sowie Entzündungsreaktionen in verschiedenen Teilen des Gehirns (https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2033369, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119840). Der Deutsche Berufsverband der HNO-Ärzte/innen vermutet, dass SARS-CoV-2 das Riechepithel befallen kann, was zum Geruchsverlust führt. Sobald diese Zellen regenerieren, können unangenehme Geruchs-Fehlwahrnehmungen auftreten.

Magen-Darm-Beschwerden: Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Appetitlosigkeit und Leberfunktionsstörungen.

Herz-Kreislauf-Symptome: Auch bei milden Verläufen und bei Kindern kann es zu einer Erhöhung der Herzenzyme kommen, was auf eine Herzschädigung schließen lässt. Bei schweren Verläufen kann es auch zu schwerwiegenden Herzerkrankungen kommen wie Herzinfarkt, Myokarditis, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. Die Gerinnungsneigung kann zu thromboembolischen Ereignissen führen, z. B. Beinvenenthrombosen, Lungenarterienembolie, zerebrovaskuläre Thrombosen und Embolien, die zum Schlaganfall führen.

Deutsche Forscher/innen fanden in mehr als der Hälfte von COVID-19-Verstorbenen Virus-RNA im Herzen und bei einigen auch Hinweise für eine Herzmuskelentzündung (https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768914, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115065). Bei einer Nachuntersuchung, die im Schnitt 71 Tage nach dem Infektnachweis durchgeführt wurde, fanden sich bei vielen Patienten Hinweise auf eine kardiale Symptomatik mit Brustschmerzen, Herzklopfen (Palpitationen), Luftnot und Erschöpfung. Bei mehr als zwei Drittel war Troponin (ein Herzenzym, das z. B. nach einem Herzinfarkt erhöht ist) weiter erhöht und im Kardio-MRT zeigten sich bei mehr als der Hälfte dieser Personen Hinweise auf eine Myokarditis. Es gab auch Hinweise für eine Langzeitschädigung des Herzens (https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768916). In einer Studie wurde die Expression von ACE2 und TMPRSS2, die Rezeptoren für das Virus auf den Zelloberflächen zwischen jungen und alten Menschen verglichen. Dabei konnte man eine Zunahme beider Eiweiße in den Herzen älterer Personen feststellen. Das mag die Ursache für die häufigeren Herzprobleme im Alter sein (https://www.jmmc-online.com/article/S0022-2828(20)30257-1/fulltext). Circa ein Drittel aller COVID-19-Todesfälle sind auf Thrombosen oder Embolien zurückzuführen. Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) empfiehlt, dass bei Menschen mit Abgeschlagenheit oder Luftnot eine Herzuntersuchung durchgeführt wird (https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768916, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118846).

Nierenerkrankungen: Akutes Nierenversagen wurde v. a. bei kritischen Verläufen beobachtet.

Dermatologische Erscheinungen: Diese sind insgesamt selten, bei bis zu 1,2 %. Die Manifestationen können vielfältig sein, wie z. B. ein Hautausschlag.

PIMS (paediatric inflammatory multisystem syndrome): Gefährliche überschießende Immunreaktion, kommt v. a. bei älteren Kindern und Jugendlichen vor. Insgesamt sehr selten im späten Krankheitsverlauf.

Hyperinflammationssyndrom: In der zweiten Krankheitswoche zeigen einige Patienten eine Verschlechterung im Sinne einer überschießenden Immunreaktion. Der dabei ablaufende „Zytokinsturm" ist durch Blutuntersuchungen nachweisbar. Es kann zu Multiorganversagen bis zum Tod führen.

Ko-Infektionen: Bei v. a. schweren Verläufen kann es zu weiteren Infektionen mit Bakterien oder Pilzen kommen: z. B. Mykoplasmen, Klebsiellen, Acinetobacter, Candida, Aspergillus. Ko-Infektionen gehen mit einer schlechteren Prognose einher.

Mögliche Langzeitfolgen oder -schäden: Bisher gibt es nur wenige Daten zu Langzeitschäden. Schäden sind sowohl durch das Virus selbst als auch die Intensivbehandlung möglich. Jedoch wurden häufig auch nach milderen Verläufen lang dauernde Symptome wie Kurzatmigkeit und Abgeschlagenheit sowie weitere Beschwerden beschrieben (englisch: long COVID oder post-acute COVID-19 syndrome). Wenn die Beschwerden mehr als vier Wochen nach der Infektion andauern, bezeichnet man es als long COVID. Länger als drei Monate als Post-COVID-Snydrom. Beim verwandten Erreger der SARS-Infektion vor knapp 20 Jahren gab es umfangreiche Beobachtungen über einen langen Zeitraum nach der Epidemie. Die genesenen Patienten hatten teils anhaltende Probleme mit der Lungenfunktion (bei COVID-19 gibt es ebenfalls Hinweise, dass manche Patienten dauerhafte Lungenschäden nach Genesung haben) und neuropsychiatrische Störungen, wie Depressionen und Angststörungen. Auch bei COVID-19 gibt es solche Hinweise einer direkten Beteiligung des Nervensystems. Die häufig beobachteten Geruchs- und Geschmacksstörungen weisen möglicherweise auf ein neuropathologisches Geschehen hin. Weitere Erkrankungen, die beobachtet wurden, sind Hirnfunktionsstörungen (Enzephalopathie), epileptische Anfälle, Schlaganfälle, aber auch Ausfälle von Nerven. Auch die schwierige Beatmung bei schweren Verläufen könnte durch eine Schädigung des Hirnstamms ausgelöst sein. Die Schwere und Häufigkeit neurologischer Auffälligkeiten nimmt mit der Schwere der Viruserkrankung zu. Neuroinvasives Potential wurde auch schon bei den Vorgängerviren, die SARS und MERS verursachten, beobachtet.

Da COVID-19 als Multiorgankrankheit viele Organe befallen kann, sind nach schweren Verläufen durchaus langfristige oder dauerhafte Schäden nicht unwahrscheinlich, z. B. Schäden der Lungen, Herz, Niere, Leber, Bauchspeicheldrüse und Gehirn.

Weiterhin wurde eine Gerinnungsstörung mit pathologisch erhöhter Neigung zu Thromben und Embolien (Klumpen geronnenen Blutes, der ein Gefäß verschließt; bei Embolien wandern diese im Gefäßsystem und verschließen ein Gefäß jenseits der Entstehung des Pfropfs) festgestellt. Bei schweren Verläufen kam es zu disseminierter intravasaler Gerinnung (entgleiste, schwerwiegende Gerinnungsstörung) bei mehr als 70 % (unter 1 % bei leichten Verläufen). In einigen Studien wies eine nicht unerhebliche Zahl bei schweren COVID-19-

Verläufen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien auf, manche fielen erst nach dem Tod auf. Es gibt auch Hinweise, dass das Virus die Innenschicht der Gefäße (Endothel) in vielen Organen angreift (Vaskulitis). Beides könnte miteinander zusammenhängen. Eine neuere Studie konnte zeigen, dass bei COVID-19 im Gegensatz zur Influenza mehr Mikrothromben (kleine Blutgerinnsel) in den kleinen Blutgefäßen der Lunge entstehen. Sie vermuten einen direkten Zusammenhang mit der Virusinfektion der Gefäßinnenschicht (Endothel). Es kommt außerdem zu einer ausgeprägten Gefäßneubildung. Mittlerweile wird eine nicht nur virusbekämpfende Therapie bei schweren Verläufen empfohlen, sondern auch Medikamente, die der überschießenden Immunreaktion und Blutgerinnungsneigung entgegenwirken (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214218). Auch die intensivmedizinische Therapie, wenngleich notwendig, kann Schäden verursachen, z. B. eine invasive Beatmung. Es fehlen auch Langzeitbeobachtungen.

Langfristige Symptome wie Abgeschlagenheit oder Atembeschwerden treten bei Infektionskrankheiten mit Lungenentzündung häufiger auf. Es gibt jedoch vermehrt Hinweise aus Studien, dass teilweise mehr als 50 % der Genesenen langfristig (mehr als vier Wochen, teils viele Monate) Symptome aufweisen, obwohl der Virusnachweis negativ ist. Auch Geruchs- und Geschmacksstörungen können länger auftreten. Dieses klinische Bild wird international als long COVID bezeichnet. Die Ursachen, die genaue Definition und Behandlung wird weiter intensiv erforscht. Ob diese Langzeitsymptome Zeichen einer vorübergehenden oder dauerhaften Organschädigung sind, ist ebenfalls unbekannt.

Risikogruppen für schwere Verläufe

Die Risikoeinschätzung ist sehr komplex und durch eine Vielfalt individueller Faktoren schwierig. Schwere und sogar tödliche Verläufe treten auch bei Personen ohne Vorerkrankungen und bei jungen Menschen auf, aber folgende Personen haben ein erhöhtes Risiko: ältere Personen (ab 50-60 Jahren, je älter desto höher), Männer, Raucher/innen (schwache Evidenz), Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21); eine oder mehrere der folgenden Vorerkrankungen: starke Adipositas, arterieller Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, chronische Lungenerkrankungen wie COPD, chronische Lebererkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes, Krebs, geschwächtes Immunsystem, z. B. bei Cortison-Einnahme.

Eine Studie aus den USA konnte zeigen, dass besonders das gemeinsame Auftreten von mehreren der oben genannten Risikofaktoren, die auch als Metabolisches Syndrom bezeichnet werden, mit einem circa vierfach erhöhten Risiko für eine Intensivpflichtigkeit, Lungenversagen und Tod einhergehen. Das Metabolische Syndrom setzt sich aus mindestens drei der folgenden Leiden zusammen: Adipositas, Diabetes, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, erniedrigte HDL-Werte („gute Fette") (https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/08/18/dc20-1714, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115973).

Im Alter ist das Immunsystem schwächer, daher können initiale Krankheitssymptome, die Ausdruck der Immunabwehr sind, schwächer ausfallen.

Eine Empfehlung im ärztlichen Umgang bei Patienten mit Begleiterkrankungen findet man unter: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&aid=213319 (könnte mittlerweile jedoch nicht mehr aktuell sein).

Fachinformation: In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Rauchen und COPD die Menge an ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2; Rezeptor, über den das Virus in die Zellen eindringt) erhöht (https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/03/26/13993003.00688-2020).

Persönliche Einschätzung: Für Allergiker kann es gerade momentan schwer sein, einzuschätzen, ob die Atemwegssymptome wie Schnupfen oder Niesen oder eine allgemeine Schwäche mit der Allergie oder einem Infekt zusammenhängen. Im Zweifel soll man sich testen lassen.

Spezielle Gruppen

Schwangere: In den meisten Fällen kommt es zu keiner Gefahr für Mutter und Kind und auf eine nur vereinzelt stattfindende Übertragung auf das ungeborene Kind. Eine im Oktober veröffentlichte Studie mit fast 600 Schwangeren in den USA zeigte, dass COVID-19 im Schnitt milder verläuft, aber die Heilung länger dauert (https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/9900/Clinical_Presentation_of_Coronavirus_Disease_2019.2.aspx, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117291). Eine im Dezember veröffentliche Studie zu Schwangerschaften in Deutschland zeigte eine geringe Anzahl schwerer Verläufe bei den Schwangeren und nur wenige Übertragungen auf das ungeborene Kind (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=216698). Es gibt jedoch Studien, die im Vergleich zu Gleichaltrigen vermehrt schwere Verläufe bei Schwangeren feststellen konnten. Jüngere, gesunde Frauen haben aber mit oder ohne Schwangerschaft insgesamt selten schwere Verläufe und eine sehr niedrige Sterblichkeit bei Infektion mit SARS-CoV-2. Die Wahrscheinlichkeit eines schweren Verlaufs steigt mit dem mütterlichen Alter, Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes u. a. Eine Studie aus den USA, in denen mehrere Zehntausend Schwangerschaften untersucht wurden, kommt zu dem Schluss, dass zwar insgesamt wenige Schwangere schwer an COVID-19 erkranken oder versterben. Wenn man diese Gruppe jedoch mit nicht schwangeren Frauen gleichen Alters vergleicht, zeigt sich eine Häufung von Intensivstationsaufenthalten und eine erhöhte Sterblichkeit durch COVID-19. Es wird auch empfohlen, dass Schwangere eine Grippeschutzimpfung erhalten (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117999).

Das RKI empfiehlt bei einer COVID-19-Erkrankung während der Schwangerschaft eine sorgfältige Prüfung, ob ein Gerinnungsschutz notwendig ist. COVID-19 während der Schwangerschaft geht mit erhöhter Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität) einher.

Hier eine aktualisierte Empfehlung für Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett als Konsens mehrerer gynäkologischer und perinataler Fachgesellschaften:

https://www.dggg.de/news/covid-19-kreisssaalempfehlungen-der-dggg-faq-fuer-schwangere-und-weitere-informationen-1192/ (auf Aktualität prüfen).

Amerikanische Ärzt/innen empfehlen aufgrund einer Studie, bei der Neugeborene bei den COVID-19-erkrankten Müttern im Zimmer blieben, dass man Mutter und Kind nicht trennen muss. Wichtig seien jedoch Handhygiene vor dem Stillen und ein Mundschutz währenddessen (https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30235-2/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115000). Eine Studie aus der Lombardei bestätigt die weitgehende Sicherheit durch das sogenannte Rooming-In: infizierte Mütter tragen Maske beim Stillen, desinfizieren ihre Hände zuvor und schlafen in getrennten Betten mit Abstand (https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2773311, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=217924).

Ungeborene: Hierzu gibt es nur unzureichende Daten, jedoch ist Fieber im ersten Schwangerschaftsdrittel generell ein Risiko für das Ungeborene. Neugeborene von COVID-19-erkrankten Müttern zeigen nur selten Symptome. Kürzlich wurde eine Übertragung des Virus über den Mutterkuchen im letzten Schwangerschaftsdrittel gezeigt. Man geht jedoch davon aus, dass dies selten passiert und dann meist nur milde Verläufe nach sich zieht. In einer großen Untersuchung von Schwangerschaften und Geburten von SARS-CoV-2-infizierten Müttern in den USA waren nur 16 von 610 Neugeborenen, die auf SARS-CoV-2 getestet wurden, im Abstrich positiv. Bei 14 d hatten sich die Mütter in den letzten 14 Tagen der Schwangerschaft infiziert (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e2.htm). Insgesamt scheinen Frühgeburten bei COVID-19-erkrankten Müttern häufiger.

Kinder und Jugendliche: Die Studienlage ist nicht einheitlich und dadurch verzerrt, dass Kinder durch den Lockdown vermutlich mehr als Erwachsene in ihrem Alltagsverhalten verändert waren. Kinder sind vermutlich ähnlich ansteckend wie Erwachsene, abnehmend mit dem Alter. An die Schutz- und Hygienemaßnahmen sollten sie sich wenn möglich genauso halten. Kinder sind vermutlich weniger empfänglich für eine Infektion als Erwachsene, im Kindergartenalter geringer als im Schulalter. Sie erkranken auch etwas seltener als Erwachsene (niedrigerer Manifestationsindex), Kindergartenkinder seltener als Kinder im Schulalter. Die Verläufe scheinen im Vergleich zu Erwachsenen häufig milder und unspezifisch zu sein, aber auch bei Kindern gibt es schwere Verläufe, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern oder wenn das Kind bestimmte Vorerkrankungen hat. Außerdem zeigen Kinder häufiger Magen-Darm-Symptome, teils auch ohne Zeichen einer Atemwegserkrankung.

Es wurde ein seltenes neues Syndrom definiert, bei dem es zu einer gefährlichen überschießenden Immunreaktion kommt: paediatric inflammatory multisystem syndrome – toxic shock syndrome (PIMS-TSS). Die WHO bezeichnet das Krankheitsbild als multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Es ähnelt einer bekannten Immunreaktionsstörung nach Infekten, dem sogenannten Kawasaki-Syndrom. MIS-C tritt aber eher bei älteren Kindern auf. Eine Folgestudie zeigte, dass Kinder, die an MIS-C litten, zum Teil schwere Herzschäden erleiden. Diese Kinder müssen intensivmedizinisch behandelt werden, jedoch ist es meist gut behandelbar. Es versterben aber bis zu 3,5 % daran.

Eine Studie aus England beschrieb den Verlauf von circa 250 Kindern mit MIS. Alle Kinder überlebten die schwere Krankheit, allerdings leiden noch viele an Erschöpfungszuständen. Bei MIS-C erkranken Kinder typischer zwei bis sechs Wochen nach der Infektion, die oft milde oder asymptomatisch verlief, an hohem Fieber. Auch Hautausschlag, Konjunktivitis und Magen-Darmbeschwerden treten auf. Die Herzfunktion war teilweile beträchtlich eingeschränkt. Weiterhin traten Nierenfunktionsstörungen und Gerinnungsneigungen auf. Nur wenige Kinder hatten Monate nach der Krankheit noch nachweisbare Spätschäden, jedoch litten nicht wenige an emotionaler Instabilität und Muskelschwäche (https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00138-3/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124124).

Säuglinge und Kleinkinder haben vergleichsweise häufiger schwere Verläufe. Todesfälle bei Kindern sind jedoch sehr selten. MIS-C verläuft schwerer, wenn die Kinder älter sind. Standardtherapie bei MIS-C ist neben der Intensivmedizin eine Unterdrückung der Immunreaktion mit Steroiden sowie die Gabe von Immunglobulinen (https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2778429, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122784). Schwere Verläufe kommen häufiger vor, wenn Kinder Vorerkrankungen des Herzens oder der Lunge haben, allerdings waren die Fallzahlen schwer erkrankter Kinder zu gering, um allgemeine Aussagen zu treffen.

Eine amerikanische Studie konnte einige mögliche Pathomechanismen, die dem MIS-C zugrunde liegen aufklären. Mittlerweile wurde auch eine Erwachsenenvariante (MIS-A) beschrieben. Beim MIS-C kommt es nach vermuteter Ausheilung des Infekts nach 3-4 Wochen zu erneut hohem Fieber und Organversagen, v. a. des Herzens, was intensivmedizinische Behandlung erfordert. Entzündungsparameter sind massiv erhöht. Amerikanische Forscher/innen um Laura Vella verglichen gut ein Dutzend Kinder mit MIS-C mit Kindern, die eine übliche milde Erkrankung durchmachten. Dabei stellten sie fest, dass bei MIS-C vermehrt T-Zellen vorherrschen, die einen bestimmten Rezeptor (CX3CR1) aufweisen. Dieser erleichtert, wenn er auf der Gefäßinnenwand vorhanden ist, den Austritt von Immunzellen aus dem Blut und damit die Immunabwehr. Das passt zu der beobachteten Beteiligung der Gefäßinnenwand bei Erwachsenen mit schwerem Verlauf. Auch beim dem MIS-C verwandten Kawasaki-Syndrom, das bei Kindern auftritt, kommt es zu einer Entzündung von Gefäßen, die zu lebensbedrohlichen Erweiterungen (Aneurysmen) der Herzkrankgefäße führen können. Da bei Erwachsenen mit schwerem Verlauf SARS-CoV-2 selbst die Vaskulitis auslöst, liegt die Vermutung nahe, dass dies auch bei MIS-C der Fall ist. Zwar tritt MIS-C zeitlich verzögert auf, doch konnte in der Studie gezeigt werden, dass diese Kinder häufiger noch geringe Virusmengen im Rachen aufweisen – das könnte möglichweise künftig für eine bessere Therapie wichtig sind (https://immunology.sciencemag.org/content/6/57/eabf7570, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121721).

Untererfassung

= Anteil der nicht nachgewiesenen Infizierten an allen Infizierten. Diese Zahl ist unbekannt und kann nur grob geschätzt werden. Man geht in China davon aus, dass nur circa 5-9 % der

tatsächlich Infizierten detektiert wurden – dies bedeutet, dass der Anteil tatsächlich Infizierter elf bis 20 Mal größer ist als die gesicherten Fälle. Antikörperstudien sind ein hilfreiches Mittel, die Untererfassung zu ermitteln, jedoch stellen auch sie vermutlich eine Unterschätzung dar, da nicht alle Menschen nach Infektion Antikörper bilden (teilweise jedoch effektive T-Zellen – ob das für eine Immunität ausreicht, ist unklar) oder nach Monaten wieder antikörpernegativ werden. Diese Studien zeigten eine große Spannbreite an Unterfassung weltweit: zwischen Faktor zwei und 34, im Mittel vermutlich Faktor zehn, also ähnlich wie in China. In Deutschland liegt die Untererfassung gemäß Antikörpernachweis bei Faktor fünf bis zehn (Heinsbergstudie, RKI Monitoring Studien lokal in Regionen mit einem starken Ausbruch). Jedoch kann auch der Antikörpernachweis besonders bei asymptomatischen oder milden Verläufen eine Unterschätzung darstellen. So wurde in einer schwedischen Studie gezeigt, dass mehr solche Fälle erfasst wurden, wenn man die SARS-CoV-2-reaktiven T-Zellen untersucht hat, was aber in den wenigsten Studien als Nachweis für zurückliegende Infekte durchgeführt wurde. **Persönliche Einschätzung:** Im Verlauf der zweiten Welle dürfte die Untererfassung vermutlich deutlich gesunken sein. Ein guter Indikator dafür ist der Fall-Verstorbenen-Anteil. In vielen Ländern mit guten Gesundheitssystemen liegt dieser bei 2-3 %, d. h. das dieser Anteil der nachgewiesenen Fälle verstorben ist. Die Sterblichkeit bei COVID-19 wird mittlerweile auf etwas mehr als 1 % geschätzt. Damit würde man „nur" noch jeden zweiten Infektionsfall nicht erfassen. Vermutlich sind diese verborgenen Fälle sehr schwer zu ermitteln, da sie sehr wenige oder teils keine Symptome haben und damit einhergehend vermutlich nur wenige Tage positiv zu testen wären.

In einer statistischen Studie (basierend auf hypothetischen Berechnungen), die im Ärzteblatt zusammengefasst wurde, wird ebenfalls von einer hohen Dunkelziffer in der Mitte der ersten Welle ausgegangen: so könnten bereits Ende März in Deutschland 0,5 Mio infiziert gewesen sein, nur 15 % waren identifiziert (in USA 10 Mio / 1,6 %; Spanien 5 Mio / 1,7 %; Italien 3 Mio / 3,5 %). Südkorea habe durch die hohen Testraten bis zu 50 % alle Infektionen nachweisen können (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=111854). Eine Studie in Spanien, in der Antikörper gegen das Virus in einer größeren Bevölkerungsgruppe untersucht wurden, ergab hochgerechnet, dass vermutlich 2,3 Millionen Spanier infiziert wurden im Verlauf der ersten Welle. Jedoch könnten die Hochrechnungen durch starke regionale Unterschiede beeinflusst sein.

Fall-Verstorbenen-Anteil

= case fatality rate; Anteil der gemeldeten Verstorbenen an allen nachgewiesenen Infektionen - man nennt diesen Faktor auch Fallsterblichkeit): Diese Zahlen sieht man meist online für die jeweiligen Länder (z. B. https://interaktiv.morgenpost.de/corona-virus-karte-infektionen-deutschland-weltweit/). Dieser Wert wird unterschätzt, wenn man ihn zu einem gegebenen Zeitpunkt während einer Pandemie berechnet, da einige der zu dem Zeitpunkt gemeldeten Fälle noch versterben. Dieser Wert kann aber auch nach Vorliegen der Endpunkte (Tod, Genesung) überschätzt werden, wenn die Todesraten z. B. besser erfasst werden als z. B. die Informationen zur Genesung. Dieser Anteil ist nicht zu verwechseln mit der Sterblichkeit = Letalität (siehe unten). Würde man alle Infizierten entdecken und alle Todesfälle, die durch COVID-19 bedingt sind, wäre die Fallsterblichkeit gleich der Infiziertensterblichkeit. Auf der

Diamond Princess (Kreuzfahrtschiff) lag der Wert bei 2,3 %. Der aktuelle Wert (Ende Mai 2021) in Europa liegt bei 2,2 %, in Deutschland bei 2,4 %. Bei SARS lag dieser jedoch bei 17 %. Es ist zu beachten, dass gerade zu Beginn einer Welle der Wert falsch zu tief berechnet ist, da Todesfälle im Schnitt erst in der dritten Krankheitswoche auftreten. Der Anteil ist auch stark abhängig vom Alter: < 50 Jahre unter 0,1 %, > 80 Jahre > 10 %.

Letalität

= infection fatality rate; Anzahl der Verstorbenen an allen tatsächlich erkrankten Fällen. Die Infiziertensterblichkeit ist niedriger als die Erkranktensterblichkeit, da nicht jeder Infizierte Symptome entwickelt und ebenfalls niedriger als der zuvor beschriebene Fall-Verstorbenen-Anteil (Fallsterblichkeit). Aber weder den einen noch den anderen Wert kann man ganz genau ermitteln. Durch viele Studien, in denen in verschiedenen Regionen weltweit umfangreiche Abstrich-PCR-Analysen oder Antikörperbestimmungen durchgeführt wurden und mit den lokalen Todeszahlen verglichen wurden, lässt sich die Sterblichkeit ziemlich sicher auf 1-1,5 % aller Infizierten ermitteln (bei Delta möglicherweise. Zum Vergleich lag die Letalität bei SARS (severe acute respiratory syndrome) bei 9,6 %, allerdings waren hier die Fallzahlen viel niedriger (**Persönliche Anmerkung:** Ich würde diesen Wert bei SARS aber auch nicht als allzu sicher sehen. Wer weiß, ob wir im Rückblick tatsächlich alle SARS-CoV-1-Infizierten sicher erfassten, wenn man bedenkt, wie schwer das bei SARS-CoV-2 ist.) Die Grippe weist eine Letalität von geschätzt 0,1 % auf und verläuft auch ohne Gegenmaßnahmen wegen der geringeren Infektiosität über einen längeren Zeitraum und belastet daher das Gesundheitssystem weniger.

Gemäß einer Metaanalyse verdoppelt sich die Letalität alle acht Altersjahre. So sterben circa vier von 1.000 Infizierten, die zwischen 50 und 54 Jahre alt sind. Bei über 90-Jährigen sind es 174.

Eine Studie aus NRW untersuchte in der besonders betroffenen Gemeinde Gangelt (die Heinsberg-Studie) eine Stichprobe der Bevölkerung (Quelle: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=111867). Sie konnten Antikörper bei circa 15 % der Bevölkerung nachweisen. Die Letalität lag bei circa 0,35 %, also deutlich unter der aktuell (Mai 2021) geschätzten Sterblichkeit. Die Anzahl der Personen mit positiven Antikörpertest war um ein Vielfaches höher als die erkannten Infizierten. Jedoch wurde kritisiert, dass in der Stichprobe zu wenig Teilnehmer/innen waren. Es starben sieben Personen, was zu der Letalität von 0,35 % führte. Schon einige Tote mehr oder weniger hätten die Statistik stark beeinflusst, auch ein Ausbruch in einem Altenheim. Das erklärt vermutlich die Diskrepanz zu den 1-1,5 % und zeigt, dass nur große und mehrfach durchgeführte Studien zu solche wichtigen Fragen Antworten liefern können. Kleine Studien neigen zu Verzerrungen. Auch das RKI startete große Antikörperstudien. In Heinsberg läuft nun eine Folgestudie an, die untersuchen soll, wie sich die hohe Anzahl an bereits Infizierten auf das weitere Pandemiegeschehen auswirkt in Hinblick auf Herdenimmunität und fraglicher Immunität der Genesenen.

In einer chinesischen Studie mit circa 1.000 Erkrankten wurde bei leichter Erkrankung eine Letalität von 0,1 % (das ist der Wert wie bei einer Grippe mit der ganzen Spannbreite an milden

bis schweren Verläufen), bei schweren Verläufen (Beatmung und Sepsis) von 8 % beschrieben, bei sehr schweren Verläufen (Intensivstation, Lungenversagen) verstarb fast jeder Vierte.

Die Zahlen zur Sterblichkeit weichen zwischen den Ländern teilweise auseinander. Das kann an vielerlei Gründen liegen und die Interpretationen der Ländervergleiche sind sehr vorsichtig vorzunehmen. Hier einige Erklärungsmöglichkeiten: Die Länder befinden sich in unterschiedlichen Phasen der Pandemie und ergreifen unterschiedliche Infektionsschutzmaßnehmen. Die Testsysteme und Testraten sind unterschiedlich und auch die Überwachung durch den öffentlichen Gesundheitsdienst, die Gesundheitssysteme sind lokal oder national mal ausreichend / mal überfordert (Verstorbene hätten bei verfügbarer Maximalversorgung überleben können). Auch andere Faktoren wie die Anzahl der durchschnittlichen Kontakte, Bevölkerungsdichte, medizinische Versorgungsstruktur (ambulantes / stationäres System; Anzahl der Intensivbetten) und Häufigkeit von Übertragungen in medizinischen Einrichtungen (nosokomiale Infektionen) können eine Rolle spielen. In Afrika und Indien scheint v. a. das wärmere Klima, das Durchschnittsalter (mehr Jüngere) und die Bevölkerungsgesundheit (weniger Menschen in einer Risikogruppe) mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden zu sein. Um den Einfluss des Gesundheitssystems besser herauszufinden, sollte man also Länder mit ansonsten ähnlicher Bevölkerungsstruktur und auch sonst ähnlichen Bedingungen vergleichen. Man ahnt, wie schwer das ist und für einen genauen Vergleich der Systeme ist es geradezu unmöglich. Zu Beginn der Pandemie gab es die Vermutung, dass Deutschland einen deutlich niedrigeren Fall-Verstorbenen-Anteil hat, weil unser Gesundheitssystem so gut ist. Das mag zu einem Teil stimmen, jedoch haben wir vermutlich das Infektionsgeschehen schneller umfangreich erfasst als viele andere westliche Länder. Diese Ansicht einer genaueren Erfassung der Infiziertenzahl hierzulande während der ersten Welle wurde vom Virologen Drosten vertreten. Wir hatten damals aber auch „Glück", da wir unser Gesundheitssystem und Testlabore durch die Vorwarnungen aus Nachbarländern vorbereiten konnten. Auch die Bezugnahme auf die Bevölkerungsgröße ist relevant. Wenn beispielsweise in den USA 4.000 Menschen täglich an COVID-19 sterben, entspräche das in Deutschland 1.000 Toten.

Unabhängig von der Genauigkeit der Erfassung der Infizierten und COVID-19-bedingten Todesfälle gibt die Übersterblichkeit (mehr Tote im Vergleich zu einem gleichen Zeitabschnitt in den Vorjahren) sehr wichtige Aufschlüsse über die Gefährlichkeit des Erregers. Sie kann einen wichtigen Hinweis für eine Untererfassung (Diskrepanz zwischen bestätigten COVID-19-Verstorbenen und Übersterblichkeit) geben. Wenn das Gesundheitssystem jedoch überlastet ist oder Menschen Angst haben, ins Krankenhaus zu gehen, sterben Menschen aber auch an anderen behandelbaren Krankheiten vermehrt und tragen so zur Übersterblichkeit. Forscher/innen konnten jedoch zeigen, dass die Übersterblichkeit in Deutschland weitgehend auf die COVID-19-Todesfälle zurückgeführt werden kann.

Eine sehr interessante Studie erklärt die verschiedenen Maßzahlen und deren Wertigkeit, um den Verlauf einer Epidemie zwischen den Ländern zu vergleichen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=213644). Es wird vorgeschlagen, den Fall-Verstorbenen-Anteil nach Alter anzupassen. Es ist wichtig, dass das Vorgehen, wie ein COVID-19-Todesfall definiert ist, ebenfalls ähnlich sein muss, wenn man diese Zahlen zwischen verschiedenen Ländern vergleicht. Auch die Phase der Epidemie ist

entscheidend. Zu Beginn sind die Zunahmen der Fallzahlen und deren Dynamik mehr abhängig von Eigenschaften des Erregers (Reproduktionszahl) als von der Größe der Gesamtbevölkerung. Im weiteren Verlauf der Pandemie spielt die Bevölkerungsgröße jedoch eine entscheidende Rolle.

Derzeit werden COVID-19-Todesfälle definiert als solche, die unmittelbar an COVID-19 verstarben (verstorben an) oder solche, bei denen nicht sicher COVID-19 die Todesursache war (verstorben mit), da z. B. viele Vorerkrankungen vorlagen. Ein Virusnachweis liegt in beiden Fällen vor. Es ist aber zu betonen, dass das Virus gerade deshalb bei Vorerkrankungen aggressiver ist, weil es diese häufig verschlimmert oder der Körper dadurch zu geschwächt ist, das Virus zu bekämpfen. Obduktionsbefunde aus Deutschland und anderen Ländern zeigten unabhängig, dass die meisten Menschen mit einer COVID-19-Diagnose aufgrund der Viruserkrankung verstarben, nicht unmittelbar an den Vorerkrankungen. Das RKI weist aktuell darauf hin, dass auf den meisten Todesbescheinigungen von ärztlicher Seite „verstorben an" vermerkt ist. Es gibt keine öffentliche Stelle oder Vorgabe, die einen Einfluss auf die ärztliche Einschätzung der Feststellung der Todesursache nimmt.

Therapie

Therapiemaßnahmen sind insbesondere bei schweren Verläufen notwendig. Unterstützende Maßnahmen sind Sauerstoffgabe, Infusionen, ggf. Antibiotika, wenn bakterielle Infektionen vorliegen. Es laufen Tausende Studien mit Hunderten Medikamenten (https://clinicaltrials.gov/). Weiterführende Informationen zur Therapie in Deutschland finden sich hier: https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html und https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html;jsessionid=EB84BB96C796AD6A45F9ED70FEBD88B3.internet101?nn=13490888.

In Deutschland zugelassen ist das antivirale Mittel Remdesivir im frühen Verlauf bei Hochrisikogruppen oder sich abzeichnender schwerer Erkrankung. Ebenfalls im frühen Verlauf können monoklonale Antikörper eingesetzt werden. Bei schweren Verläufen wird Dexamethason, auch in Kombination mit dem Immunmodulator Tocilizumab angewendet.

Siehe ebenfalls die Kapitel „Therapie" und therapiebezogene Themen in „Fragen und Antworten" und da im Themenbereich „Weitere aktuelle Fragen".

Impfung

Derzeit sind vier Impfstoffe zugelassen: zwei mRNA- und zwei Vektorimpfstoffe.

Siehe auch weiterführende Informationen in den Kapiteln „Fragen und Antworten" zu Beginn und unter „Therapie".

Immunität

Studien zeigen, dass Genesene spezifische Antikörper entwickeln, die gegen das S- oder N-Protein gerichtet sind (5-14 Tage nach Symptombeginn). In weiteren Studien konnte die Bildung neutralisierender Antikörper am Ende der zweiten Woche nach Symptombeginn nachgewiesen werden. Solche Antikörper werden als sehr starker Hinweis für Immunität gewertet. Legt man die Erfahrungen mit SARS und MERS zu Grunde, könnte die Immunität bis zu drei Jahre anhalten. Re-Infektionen sind bisher eher selten berichtet worden, jedoch zeigen immunologische Werte (Abfall der Antikörper oder erneute Seronegativität), dass die Immunität über die Zeit abnimmt. In Ländern mit den neuen besorgniserregenden Varianten (wie Brasilien) kam es häufiger zu erneuten Infektionen, da die Immunität gegen die mutierten Viren herabgesetzt war. Die Immunantwort ist schwächer und fällt stärker ab, wenn die Erkrankung milde oder asymptomatisch verlief. Das ist aber grundsätzlich nicht unüblich bei Infektionskrankheiten. Für sicherere Annahmen sind allerdings serologische Langzeitstudien (Antikörperbestimmungen lange nach der Infektion) notwendig. Erste solche Studien zeigen, dass die Antikörper bei den meisten Genesenen auch nach sechs Monaten noch nachweisbar sind. Auch die SARS-CoV-2-reaktiven T-Zellen waren noch vorhanden, wenn auch häufig schon deutlich reduziert. Für einige Zeit gilt eine Immunität vermutlich für die meisten Genesenen, aber wie lange diese anhält und für welche Virusvarianten, ist nicht bekannt. Hier ein interessanter Artikel zum Nachweis von SARS-CoV-2 oder Antikörpern im Serum: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=213661.

Neutralisationstests sind der beste Hinweis für eine Immunität. Patientenserum wird dabei auf eine effektive Neutralisierung lebender SARS-CoV-2-Viren getestet. Das ist aufwendig und nur in Sicherheitslabors möglich. Schweizerischen und deutschen Forscher/innen ist es gelungen, einen Neutralisationstest zu entwickeln, der ein Ergebnis in weniger als einem Tag liefert. Dabei wurde das Spikeprotein in harmlose Viren eingebaut und das Serum auf Neutralisation gegen diese harmlosen Viren getestet. Daher braucht man für dieses Verfahren auch kein Hochsicherheitslabor. Es gibt auch Studien, die bei manchen COVID-19-Patienten keine neutralisierenden Antikörper fanden zu Zeitpunkten, an denen man es erwarten würde. Meist korreliert das Auftreten solcher Antikörper mit T-Zellen, die eine Reaktivität gegen das Spike-Protein aufweisen. Diese wurden auch bei Menschen gefunden, die keine Antikörper aufwiesen. Man weiß aber nicht, ob diese Konstellation für eine Immunität ausreicht. Bei schweren Krankheitsverläufen ist möglicherweise auch eine fehlerhafte Immunantwort mit verantwortlich. Erneute Infektionen sind bisher nur in Einzelfällen beschrieben, diese Berichte mehren sich jedoch seit Ende 2020. Das hängt vermutlich mit der abnehmenden Immunität der Menschen zusammen, die im Frühjahr 2020 infiziert waren. Außerdem ist die Immunität nach Infektion mit früheren Virusvarianten bei einer erneuten Infektion mit einer neueren Variante (z. B. die Delta-Variante) vermindert. Re-Infizierte haben außerdem hohe Mengen an Viren, so dass sie vermutlich wieder ansteckend sind.

Eine frühere Infektion mit einem der harmlosen saisonalen Coronaviren könnte ebenso schützend wirken (Kreuzreaktivität). Insgesamt scheint die Immunität von vielen Faktoren und deren Zusammenspiel zusammenzuhängen und ist nur durch eine komplexe Analyse erfassbar, jedoch selbst dann nicht eindeutig interpretierbar. Neben den Antikörpern (insbesondere neutralisierende) sind reaktive T-Zellen und die Menge an B- und T-Zellen

bedeutend. Außerdem wurde gezeigt, dass die Chemokinliganden CCL3 und 4 zu Beginn von schweren Verläufen stark ansteigen. Schwer Erkrankte zeigen außerdem zum Teil eine Störung der B-Zell-Reifung. Interferone spielen ebenfalls eine Rolle, da circa jede/r Zehnte mit schwerem Verlauf eine autoimmune Reaktion gegen Interferone aufwies. Die Immunantwort zwischen Mann und Frau ist ebenfalls unterschiedlich.

Das RKI geht davon aus, dass aufgrund der 1.) Erfahrungen mit anderen Coronaviren, 2.) von Tierexperimenten, 3.) der beschriebenen Serokonversionen bei Genesenen und 4.) aufgrund von Plausibilitätsannahmen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer Immunität nach Ausheilung über einige Monate ausgegangen werden kann.

Der Organismus bildet unterschiedliche so genannte Klassen von Antikörpern als Reaktion auf eine Infektion. IgM werden als erste gebildet, später kommen IgG hinzu, die auch länger im Körper verbleiben und für die dauerhafte Immunität wichtig sind. Eine weitere Klasse, die von manchen Tests nachgewiesen werden, sind IgA. Man findet sie auf Schleimhäuten und in der Muttermilch. Auch spezielle B-Zellen und T-Zellen können länger im Körper verbleiben und vermitteln ein „Gedächtnis" des Immunsystems. Bisher haben nur wenige Studien die T-Zell-vermittelte Immunität untersucht. Es gibt hoffnungsvolle Hinweise, dass darüber vermittelt circa ein Drittel aller nicht infizierten Menschen eine Hintergrundimmunität aufweisen, nachdem sie zuvor Kontakt mit endemischen, harmlosen Coronaviren hatten. Diese T-Zellen könnten den Krankheitsverlauf abschwächen.

Hintergrundinformationen zu Antikörpertests und Immunität: Das Virus besteht aus 16 Nicht-Strukturproteinen und 4 Strukturproteinen. Die häufigsten Antikörper werden gegen das Nukleokapsidprotein gebildet, jedoch sind Antikörper gegen das Spike-Protein, das dem Virus das strahlenkranzartige Äußere verleiht, die vielversprechendsten Kandidaten für zuverlässige Antikörpertests, die Immunität anzeigen. Dieses Protein ist das am meisten SARS-CoV-2-spezifische, andere Proteine haben höhere Ähnlichkeiten mit denen anderer Coronaviren, z. B. mit den saisonalen, harmlosen Varianten. Das Spike-Protein ist auch für die Bindung an ACE2 der Zielzelle verantwortlich und man weiß, dass Antikörper gegen dieses Eiweiß zumindest teilweise neutralisierend sind. Aber auch die Menge der Antikörper (Virustiter) dürfte eine Rolle spielen, ein Grenzwert ist bisher jedoch nicht bekannt.

Quelle: www.siemens-healthineers.com

Antikörperwirkung

Antikörper sind kleine von Immunzellen produzierte, sehr spezifische Eiweiße, die sich im Blut und auf Schleimhäuten (auch in der Muttermilch) befinden. Sie werden von unseren Abwehrzellen sehr zielgenau gegen verschiedene Erreger gebildet. Bildet der Körper spezifische Antikörper (nach Heilung oder nach einer Impfung) gegen das S-Protein, ist der Schlüssel (= Spike-Eiweiß) zum Schloss (ACE2-Rezeptor) blockiert. Solche Antikörper sind neutralisierend und werden mit Immunität in Verbindung gebracht. Ein immunologisches Gedächtnis kann über Monate oder Jahre vor einer Re-Infektion (erneute Ansteckung) schützen oder bei einer erneuten Infektion den Krankheitsverlauf abmildern.

Tenazität

= Überleben des Virus auf unbelebten Oberflächen. Die Angaben zur Tenazität sind sehr unterschiedlich und hängen stark von der Methodik ab, wie viele Viren aufgetragen werden, welche Umweltbedingungen herrschen. Wesentlich ist der Nachweis vermehrungsfähiger Viren, ein alleiniger PCR-Test ist nicht ausreichend, da er auch bei Fragmenten des Erregers schon positiv wird. Dieses Überdauern könnte circa sechs bis neun Tage (in einem Experiment sogar 28 Tage) dauern, je nach Oberflächen auch kürzer sein (allerdings unter Laborbedingungen – im Alltag dürften die Überlebenszeiten des Virus kürzer sein; mehr Informationen finden sich hier: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=213413). Das bedeutet nicht gleichermaßen eine ähnlich lange Infektiosität, da auch die Virusmenge eine Rolle spielt und die Menge replikationsfähiger (vermehrungsfähiger) Viren über die Zeit abnimmt. Die Rolle von Schmierinfektionen ist bis jetzt nicht geklärt, spielt aber sehr wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle. Desinfektion kann mit Mitteln erfolgen, die folgende Zusätze tragen: „begrenzt viruzid", „begrenzt viruzid PLUS" und „viruzid" (steht auf den Packungen).

Für das Virus günstige Bedingungen sind 20 °C, Dunkelheit, glatte Oberfläche, geringe Luftfeuchtigkeit, hohe Virusmengen. In optimalen Bedingungen kann SARS-CoV-2 bis zu vier Wochen infektiös bleiben. In experimentell erzeugten Virus-Aerosolen waren vermehrungsfähige Viren bis zu 3 h nachweisbar. Auf Kupferoberflächen bis zu 4 h, 24 h auf Karton, 2-3 d auf Edelstahl oder Plastik. Generell scheint das Virus auf glatten Oberflächen und niedrigen Temperaturen beständiger. Bei hohen Titern konnten die Viren länger überleben. Behüllte Viren wie SARS-CoV-2 sind sensibel gegenüber Seifen und werden bei Waschmaschinen- und Geschirrspülgängen ab 60 °C inaktiviert. Auch spielt die Temperatur und Luftfeuchtigkeit eine Rolle. Sonnenlicht kann laut einer Studie Viren auf Oberflächen effektiv und schnell neutralisieren (jedoch nicht im Körper, wie Donald Trump vorschlug). Eine Studie vom Oktober 2020 zeigte, dass das Virus bis einen Monat auf glatten Oberflächen wie Glas, Metall oder Kunststoff überleben kann, besonders, wenn diese sonnenlichtgeschützt sind (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117308).

Das Virus ist empfindlich gegen UV- und Sonnenlicht. In Flüssigkeiten kann SARS-CoV-2 zum Teil sehr lange überleben. Bei Kühlschranktemperatur war es in Nährmedium 14 Tage vermehrungsfähig, der reine Auswurf oder Speichel war bei gleicher Temperatur max. 7 h, bei Raumtemperatur für ca. 3,5 h infektiös. Bei 70 °C war das Virus jedoch schon nach 5 min inaktiviert.

Es gilt als sehr unwahrscheinlich, dass z. B. von gelieferten Gegenständen oder sonstigen Waren eine Gefahr ausgeht. Bisher ist eine Infektion über kontaminierte Oberflächen außerhalb des Gesundheitswesens nicht beschrieben. Allerdings sollten vor allem Personen, die in einem Haushalt eines COVID-19-Patienten leben oder Medizinpersonal diese Möglichkeit wegen hoher Virusdosen in Betracht ziehen.

Fachinformation zu Zeitintervallen bei Krankenhausfällen

Quelle: Robert Koch-Institut

Zeitintervalle der Erkrankung und Behandlung

Mittlere Zeiträume (Median) für verschiedene Endpunkte und stationäre Aufenthaltsdauern (ITS = Intensivstation).

Zeit von Erkrankungsbeginn bis Krankenhauseinweisung: Vier Tage im Mittel. Abhängig von Unterschieden im Gesundheitssystem und Informationsstand zur Krankheit in der Bevölkerung. Sehr schwere Verläufe kommen im Schnitt später ins Krankenhaus. Das spricht für eine höhere Wahrscheinlichkeit schwerer Verläufe bei verspäteter Krankenhauseinweisung.

Zeit von Erkrankungsbeginn bis Pneumonie (China): Zwei bis sieben Tage.

Zeit von Erkrankungsbeginn bis Akutes Lungenversagen (China): Im Mittel 8 Tage.

Zeit von Erkrankungsbeginn bis Intensivstation (China): Im Mittel zehn Tage (in Deutschland bei Patienten mit Lungenversagen ähnlich).

Zeit von Krankenhauseinweisung bis Intensivstation: Im Mittel ein Tag oder am Tag der Aufnahme ins Krankenhaus.

Zeit von Symptombeginn bis Tod: 16-18 Tage im Mittel. Während der ersten Welle in Deutschland im Mittel elf Tage.

Angaben zu COVID-19-Erkrankten im Krankenhaus:

Dauer des Krankenhausaufenthaltes: International im Mittel acht Tage, in Deutschland neun bis zehn Tage, bei Intensivbehandlung 16 Tage, ohne Intensivbehandlung sieben Tage. Die Beatmungsdauer liegt in Deutschland im Schnitt zwischen zehn und 13,5 Tagen.

Anteil der im Krankenhaus Behandelten unter den Erkrankten: Dieser Anteil ist wichtig, da er einzuordnen hilft, wie groß der Anteil schwerer Verläufe ist. Leider ist der Anteil schwer einschätzbar, da auch Personen, die nicht schwer erkrankt sind oder aufgrund von Risikofaktoren stationär werden, aber zur Isolation teils im Krankenhaus bleiben. In Deutschland werden circa 10 % der gemeldeten Fälle hospitalisiert.

Anteil der auf der Intensivstation Behandelten aller im Krankenhaus Eingewiesenen: Sehr unterschiedliche Zahlen, innerhalb der Region Hubei (China) mehr als 20 %, außerhalb in China 2 %. In einer New Yorker Fallserie waren es 14 %, in Deutschland sehr ähnlich. 70 % waren männlich.

Anteil der Beatmeten an allen im Krankenhaus behandelten Patienten: 2-6 % in Gesamtchina, in Hubei bis 25 %. In einer deutschen Studie mit 50 Patienten lag dieser Anteil bei knapp 50 % aller intensivmedizinisch behandelten Fälle. In einer großen Studie mit mehr als 10.000 Erkrankten lag der Anteil aller im Krankenhaus behandelten Fälle bei 17 %, wobei das Risiko für eine Beatmung für Männer doppelt so hoch war. Gemäß DIVI-Intensivregister Anfang Oktober werden derzeit über die Hälfte der intensivmedizinisch behandelten Patienten beatmet.

Anteil der invasiv Beatmeten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO; vorübergehende technische Lungenersatz-Therapie): Unterschiedliche Daten, Studien berichten von 10 % aller beatmeten Patienten in den USA, in Deutschland waren es in einer Fallserie 16 % aller im Krankenhaus behandelten Patienten.

Anteil Verstorbener unter im Krankenhaus behandelten Patienten: In New York verstarben 21 % aller im Krankenhaus behandelten Patienten, international verstarben circa ein Drittel aller intensivpflichtigen COVID-19 Erkrankten. In einer großen Studie bei in Deutschland behandelten Patienten verstarben 22 % der im Krankenhaus behandelten Patienten, aber über die Hälfte der beatmeten Patienten. In der ersten Welle überlebten in Deutschland circa die Hälfte aller intensivpflichtigen Fälle die Erkrankung nicht.

Hintergründe zum Virus und zum Ursprung der Krankheit

Coronaviren führen zu Erkältungskrankheiten. In der Vergangenheit kam es zu schweren, von Coronaviren verursachten Ausbrüchen (SARS 2002/03 und MERS 2012), diese waren aber lokaler und weniger infektiös. SARS = severe acute respiratory syndrome, MERS = middle east respiratory syndrome. Insgesamt sind mit SARS-CoV-2 sieben humanpathogene Viren bekannt, vier davon verursachen eher milde verlaufende Erkältungskrankheiten. SARS und MERS waren bereits schwer verlaufende Erkrankungen, die wie bei COVID-19 zu einem Multiorganbefall führten. Viele der folgenden Ausarbeitungen sind Fachinformationen mit entsprechendem Vokabular.

Basisdaten zum Virus

Coronaviren sind bei Säugetieren und Vögeln weit verbreitet. SARS-CoV-2 gehört zu den Beta-Coronaviren innerhalb der Coronaviridae. Da sie zur homologen Rekombination fähig sind, können sie Artgrenzen leicht überspringen. Es gibt sieben bekannte humanpathogene Coronaviren (HCoV). Vier davon zirkulieren weltweit endemisch und sind Auslöser von vorwiegend milden Erkältungskrankheiten. Erst vor wenigen Jahren sind SARS-CoV und MERS-CoV von tierischen Reservoirs auf den Menschen übergetreten, wie es bei SARS-CoV-2 auch der Fall war. Coronaviren sind umhüllt und 80-140 nm groß. Das einzelsträngige RNA-Genom umfasst circa 30.000 Basen. Dieses kodiert für nicht-strukturelle Proteine, die für die Replikation des Genoms notwendig sind und für vier strukturelle Proteine. Drei davon sind in die Virusmembran eingelagert (S-, E- und M-Protein). Das N-Protein bildet mit dem Genom das Nukleokapsid. Das S-Protein (Spike) enthält die receptor binding domain (RBD) (S1-Untereinheit) für ACE2 und vermittelt die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran (S2-Untereinheit). Gegen das Spike-Protein gerichtete Antikörper wirken „neutralisierend", daher stehen sie im Hauptfokus für den Nachweis von Immunität und der neuen Impfstoffe. Mutationen im Spike-Protein haben Auswirkungen auf die Eigenschaften der dadurch entstehenden Viruslinien und können folglich die Infektiosität und die Erkennung durch Antikörper beeinflussen. Der Rezeptor von SARS-CoV-2 auf den menschlichen Körperzellen ist das transmembranäre Enzym angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). Die Protease transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) wird ebenfalls für den Eintritt benötigt. Beide Proteine werden in den Atemwegsepithelien in hoher Menge gefunden. Jedoch sind auch Darmepithel, Gefäßendothel, Niere, Herz reich an ACE2. Dies dürfte den Multiorganbefall (Organtropismus) von SARS-CoV-2 erklären. Neben einer interstitiellen Pneumonie, die mit einem Lungenversagen (ARDS) einhergehen kann, kann es zu extrapulmonalen Manifestationen kommen. Als Pathomechanismen werden angenommen: 1) direkte Schädigung der Wirtszelle, 2) fehlgesteuerte, überschießende Immunantwort mit lebensbedrohlichem Zytokinsturm, 2) Endothelschaden mit Gerinnungsstörung (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html).

Zusammensetzung des Virus und Infektion von Zellen

Das Virus besitzt einen Envelope (Membranhülle), Kapsidprotein mit RNA (einzelsträngiges RNA-ß-Virus). Das Nukleokapsid ist eine „verbackene" Struktur aus der RNA und dem N-Protein, die Hülle „nimmt" sich das Virus von zelleigenen Membranen. In der Hülle befindet sich das S-Protein (keulenförmige Spikes – verleihen dem Virus einen im Elektronenmikroskop sichtbaren Kranz = Corona; siehe Abbildung, in rot) – dieses ist stark immunogen. Gegen dieses Eiweiß wurden und werden die meisten Impfstoffe entwickelt, wie auch schon beim MERS-Coronavirus geschehen.

Die Infektion der Zelle mit SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 bindet mit dem S-Protein (Spike) an ACE2 der Wirtszelle (1), die Aktivierung durch TMPRSS2 ist die Voraussetzung, dass das Virus in die Zelle eindringt (3). Das Virus setzt sein Erbgut frei (4). Die Zelle werden parasitär gezwungen, virale Eiweiße herzustellen (5) und die virale RNA zu vermehren (6). Neue Virionen werden zusammengebaut, in dem das Nukleokapsid eine Hülle mit Spike-Eiweißen erhält (7), und freigesetzt (8 und 9). Beim Virusabstrich wird versucht, das virale Erbgut (Genom-RNA) künstlich zu vervielfältigen (sogenannte Polymerasekettenreaktion, PCR), daher sind nur sehr wenige Viruspartikel nötig.

Der Eintritt in Zellen erfolgt mittels Bindung an ACE2 und TMPPRS2. Diese beiden Proteine kommen in den Schleimhäuten des Rachens vor. Eine kürzlich veröffentlichte Studie in Nature Medicine untersuchte das Vorhandensein der beiden Eiweiße in verschiedenen Organen anhand eines bereits existierenden Zellatlas. Sie fanden eine Co-Expression in nur einem kleinen Teil der Lungenzellen. Das legt nahe, dass nicht alleine die Infektion bei schweren Lungenentzündungen verantwortlich für die Schwere ist, sondern insbesondere die Immunantwort. Daher wird in therapeutischen Ansätzen versucht, die Immunantwort zu unterdrücken oder zu modulieren (siehe Kapitel „Therapie"). Die beiden Eiweiße, die das neuartige Coronavirus zum Eintritt nutzt, finden sich auch in Bindehautzellen und in der Darmschleimhaut. Das könnte die Grundlage sein für den Darm und das Auge als Infektionspforten, die aber nicht bewiesen sind. Symptome bei COVID-19 wie Durchfall oder Bindehautentzündung wären zumindest damit vereinbar. Auch das Herz und andere Organe weisen diese beiden Eiweiße auf und sind dadurch direkte Angriffsorte für das Virus (https://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=112274). Erst im Oktober veröffentlichten Forscher eine mögliche weitere Eintrittspforte für das Virus: Neuropilin 1. Neuropilin 1 findet man in vielen Organen, auch im Gehirn und besonders im Riechepithel. Da SARS-CoV nur ACE2 nutzte, könnte es erklären, weshalb das neue Coronavirus SARS-CoV2-2 nicht nur die Atemwege befällt (https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/19/science.abd2985, https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/19/science.abd3072, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117616).

SARS-CoV-2 Virion

Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Viruspartikels (links), dreidimensionale Rekonstruktion rechts. Der Strahlenkranz aus S-Proteinen (Spikes) ist rötlich markiert, er dient dem Virus zum Andocken an den ACE2-Rezeptor der Zielzellen. Die Spikes sitzen in einer Membranhülle, die das Nukloekapsid umgibt. Darin eingebettet befindet sich das virale Genom (RNA). Die virale RNA wird zum Virusnachweis beim Rachenabstrich verwendet. Proteinstrukturen des Nukleokapsids werden meist bei Antigen-Schnelltests nachgewiesen.

Mutationen von SARS-CoV-2

Allgemeine Betrachtungen

Wie alle Viren unterliegen auch Coronaviren einem Selektionsdruck, der zu einer Veränderung der Eigenschaften des Virus führen kann. Forscher/innen haben Mutationen in SARS-CoV-2 nachgewiesen, die vermutlich die Schädlichkeit des Virus maßgeblich beeinflussen (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20060160v2). Häufig führen solche evolutionären Mechanismen zu einem Überlebensvorteil von weniger tödlichen Virus-Varianten, allerdings ist auch das Gegenteil möglich. Außerdem könnten bei einer Abschwächung der Pathogenität (Schädlichkeit) Immunität und Impferfolg abnehmen. Die umfangreichen Analysen des Viren-Erbgutes und die Menge und Häufigkeit von Mutationen lassen den Schluss zu, dass es zur ersten Infektion eines Menschen Mitte November bis Dezember 2019 kam.

Einige Mutationen betrafen die Bindungsstelle des Virus an die Zielzelle (Spike-Protein) oder Eiweiße, die die Immunantwort beeinflussen. Tritt eine Mutation mehrfach unabhängig auf, so hat sie vermutlich einen Selektionsvorteil für das Virus. Eine früh in der Pandemie aufgetretene Mutation hat vermutlich zu einer Variante geführt, die besser an den ACE2-Rezeptor bindet, dadurch beständiger ist und Übertragungen erleichtert (Bezeichnung D614). Auf einer Webseite wird die Verbreitung von Varianten weltweit gesammelt und dargestellt. Mehrere Zehntausend Genome von SARS-CoV-2 sind bereits eingespeist: https://nextstrain.org/ncov/global?c=region. SARS-CoV-2 mutierte zu Beginn der Pandemie um mehrere Faktoren langsamer als Influenzaviren. Das lag vermutlich am geringen Mutationsdruck, da das Virus auf eine kaum immune Bevölkerung traf. Mit wirksameren Medikamenten und einer Impfung könnte sich die Mutationsrate beschleunigen. Weitere Einflussfaktoren für die Mutation sind Flugrouten, Lockdown oder manchmal auch der Zufall.

Die neuen infektiöseren Virusstämme

Die aktuellen Daten zur Einschätzung der neuen Virus-Varianten finden sich unter „Fragen und Antworten" bei „Was weiß man über die neuen Virus-Mutationen?" Mutationen sind die Treiber der Evolution. Da Viren sich milliardenfach in einem einzelnen Organismus vermehren können und Fehler bei der Erbgut-Verdoppelung immer wieder auftreten, sind Mutationen häufig. Die meisten sind schädlich für die Virusfunktionalität. Wird der Selektionsdruck auf das Virus erhöht (mehr immune Menschen oder bei einer insuffizienten langandauernden Infektion bei z. B. Immungeschwächten) oder schlicht bei hohen Inzidenzen, entstehen häufiger Varianten, die ansteckender sind oder sich der Immunantwort entziehen (immune escape). Treten Mutationen in bestimmten geografischen Zusammenhängen auf, spricht man

von Varianten. Aufgrund der Mutationsmuster kann sogar die Ausbreitung und das Alter eines neuen Stamms ermittelt werden. Werden solche Varianten als bedrohlich angesehen, nennt man sie variants of concern (VOC). Drei problematische Varianten (die britische B.1.1.7 – auch Alpha-Variante, die südafrikanische B.1.351 Beta-Variante und die brasilianische P.1 Gamma-Variante) haben die Mutation N501Y, die das Virus ansteckender macht, die letzteren beiden E484K, die einen immune escape erzeugen. Eine ähnliche Mutation findet sich auch bei der indischen B.1.167.2 Delta-Variante. Die Namensgebung ist nicht einheitlich, entweder wird nach Aminosäureaustausch in der Eiweißsequenz benannt (z. B. E484K) oder aufsteigend nach dem Ursprungsstamm A.1 aus Wuhan (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=217935).

Eine seit Ende letzten Jahres bekannte Virusvariante, die vermutlich im Süden Englands ihren Ausgang nahm (VOC202012/01, auch B.1.1.7 genannt, mittlerweile als Alpha-Variante bezeichnet), weist mehrere Mutationen im Bereich des Spike-Proteins auf. Dadurch ist dieser Stamm vermutlich um bis zu 70 % infektiöser und eventuell mit einer erhöhten Sterblichkeit als die Wildtypstämme verknüpft. Die neuen Impfstoffe sind auch bei dieser Variante wirksam. Eine südafrikanische Variante (Beta-Variante oder B.1.351) und brasilianische Variante (Gamma-Variante, P.1 oder B.1.1.28) weisen hohe Ähnlichkeiten mit Alpha mit Mutationen ebenfalls im Bereich des Spike-Proteins auf. Diese Viren sind ebenfalls ansteckender und könnten die Immunität nach Impfung beeinflussen. Impfstoffhersteller versuchen bereits angepasste Impfstoffe zu entwickeln. Der Virologe Drosten und viele andere Expert/innen sahen bereits früh eine große Gefahr für die Ausbreitung neuer ansteckenderer Varianten, besonders durch die Alpha-Variante wegen der geografischen Nähe zu Deutschland. Ende Januar vermutete Drosten, dass die Verbreitung dieses Stamms in Deutschland erst begonnen hat. Da dieser Stamm in England andere Virusvarianten schnell verdrängt hatte, und vermutlich verantwortlich war für einen starken Anstieg der Infektionszahlen, sah er zu Jahresbeginn die einmalige Gelegenheit, die Ausbreitung unter einem Schwellenwert zu halten, ab der die Verbreitung nicht mehr einzudämmen wäre. Damit könnte Zeit gewonnen werden, bis saisonale Effekte stärker werden (wobei Drosten hier auch stark bezweifelte, dass es wird wie im letzten Sommer, da die Infektionsmasse deutlich höher ist als letztes Frühjahr, außerdem seien saisonale Effekte überschätzt) und breite Teile der Bevölkerung geimpft wären. Er befürchtete sonst bei einer Reduktion der Infektionsschutzmaßnahmen eine rasante Ausbreitung in der jüngeren Bevölkerung, die auch dann gefährlich wäre, wenn bis dahin Ältere und Vorerkrankte geimpft wären. Bei Hundertausenden Infizierten täglich, die Nicht-Risikogruppen angehörten, würde das Gesundheitssystem an die Grenzen kommen. Drosten schätzt ein, dass es „besser" wäre, wenn ein neuer Virusstamm zu schwereren Verläufen führt als wenn er, wie die neuen Varianten ansteckender ist. In letzterem Fall ist die Pandemie deutlich schwerer zu kontrollieren. Nachtrag: Ende Mai finden in Deutschland die meisten Infektionen mit der Alpha-Variante statt.

Die vier besonders im Fokus stehenden Varianten (variants of concern = VOC) haben alle mehrere Mutationen im Spike-Protein, die die Viren ansteckender machen. Unabhängig von einander haben diese Stämme die Mutation mit dem Namen E484K entwickelt, die vermutlich zu einer Immunflucht (immune escape) führt. Dabei kann es sein, dass Antikörper nicht mehr ausreichend an das Virus binden, obwohl man zuvor schon infiziert war oder geimpft wurde.

Klinische Daten liegen noch nicht vor, aber in Laborversuchen wurden die Effekte untersucht. So gab Moderna wie auch Biontech/Pfizer eine hohe Wirksamkeit gegen die Alpha-Variante bekannt, jedoch war die Wirkung um das Sechsfache (Moderna) bzw. Dreifache (Biontech) vermindert. Laut Autor/innen gehen sie aber immer noch von ausreichendem Schutz aus, da die Impfung hohe Antikörpermengen induziert. Biontech schlussfolgert, dass Comirnaty gegen alle Varianten ausreichend wirksam sein sollte. Astrazeneca konnte zeigen, dass der Impfstoff wirksam ist gegen Alpha-Variante, jedoch Schwächen bei der Beta-Variante aufweist. Alpha- und Beta-Variante weisen beide die N501Y-Mutation, die die Bindungsfähigkeit an den ACE2-Rezeptor erhöht auf (Ansteckungsfähigkeit erhöht). Die Alpha-Variante weist zwei weitere Mutationen im Spike-Eiweiß auf, die vermutlich die Bindungsfähigkeit von Antikörpern verringern kann. Eine Studie aus Südafrika zeigte bei einer Gruppe jüngerer Erwachsener, dass das Vakzin von Astrazeneca eventuell nicht mehr wirkt. Jedoch ist die Aussagekraft vermindert, da junge Menschen nur sehr selten schwere Verläufe aufweisen und insgesamt war die Gruppe der Untersuchten klein. Expert/innen vermuten aber trotzdem, dass Impfungen auch mit Astrazeneca vor schweren Verläufen schützen. Es sei daher außerordentlich wichtig mit den bisher zur Verfügung stehenden Vakzinen zu impfen. Die Impfstoffhersteller rüsten daher auf. Astrazeneca entwickelte bereits einen Impfstoff der zweiten Generation, der in der zweiten Jahreshälfte verfügbar sein soll. Moderna setzt auf eine dritte Boosterimpfung, um die Antikörpermengen zu erhöhen, bzw. einen angepassten Booster-Impfstoff (eine neue angepasste mRNA). Biontech sieht derzeit keinen Bedarf bei Comirnaty, will jedoch vorsorglich an neuen Impfstoffen forschen. Curevac arbeitet mit Glaxosmithkline an multivalente Impfstoffen, die gegen verschiedene Varianten wirksam sein sollen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=217935).

Mittlerweile werden in Deutschland mindestens 5 % der positiven Abstriche vollsequenziert, um Ausbreitungsmuster von neuen Varianten zu erkennen und um möglichst frühzeitig neue Mutationen zu identifizieren. Deutschland war hier spät dran im Gegensatz zu z. B. Großbritannien (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=218112).

Fachinformation zum Ausbruch in China

Die Erkrankung wurde erstmals im Dezember 2019 in Wuhan nachgewiesen; aufgrund von morphologischen und funktionalen Ähnlichkeiten wurde das Virus in eine SARS-Variante umbenannt (daher SARS-CoV-2). Die Codon-Nutzung von SARS-CoV-2 zeigt eine hohe Übereinstimmung mit bestimmten Tierarten, die alle auf dem Tiermarkt Wuhans vorkommen (Schlangen, Katzenarten). Es könnte sein, dass es zu einer Kreuzung des letaleren SARS-Virus mit Viren in Schlangen, Fledermäusen und anderen Tieren als Zwischenwirte kam. Allerdings könnte es auch einfach eine Neumutation des SARS-Virus sein. Auch eine Expert/innenkommission, die Anfang 2021 ihren Untersuchungsbericht nach Forschungen vor Ort in Wuhan vorlegte, konnte den ursprünglichen Wirt des neuartigen Coronavirus nicht identifizieren. Jedoch halten sie es sehr wahrscheinlich, dass das Virus von Fledermäusen über einen Zwischenwirt (z. B. auf einem Tiermarkt) auf den Menschen übersprang.

Der Bericht der WHO im März 2021 nach einer Mission in China kann die Ursache der Pandemie nicht sicher identifizieren. Stattdessen sprechen sie mit verschieden hohen Wahrscheinlichkeit von bestimmten Szenarien. Am wahrscheinlichsten ist eine Übertragung über einen Zwischenwirt. Weder ist diese Tierart bekannt noch das ursprüngliche Reservoir. Als letztere werden u. a. Pangoline oder Fledermäuse verdächtigt, die dem SARS-CoV-2 ähnliche Viren tragen. Jedoch sind die nächsten Verwandten evolutionär immer noch Jahre auseinander. As Zwischenwirte kommen Nutztiere wie Nerze oder Katzen in Betracht, jedoch wurden bisher nur Infektionen vom Mensch auf Tier beobachtet. Verschwörungstheoretiker/innen vermuten, dass das Virus z. B. durch einen Unfall aus dem Hochsicherheits-Virenlabor in Wuhan ausbrach. Dieses Szenario finden die WHO-Expert/innen das unwahrscheinlichste (https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122563).

Wenige Länder waren einer epidemiologischen Studie zufolge die Haupttreiber der Pandemie zu Beginn: neben China, Italien und Iran (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115228).

In einer Berechnung amerikanischer Forscher/innen, die auf die „molekulare Uhr" zurückgreifen, mutmaßen die Autor/innen, dass SARS-CoV-2 möglicherweise schon deutlich früher als im Dezember 2019 auf den Menschen übertragen wurde. Passend dazu gab es möglicherweise COVID-19-Fälle auch schon außerhalb Europas vor Beginn der offiziell bekannten Fälle (Frankreich im Dezember 2019, Kalifornien im Januar 2020). Auch im November liegen Berichte in China über mögliche Fälle vor. Über die Mutationen des Viruserbguts („molekulare Uhr") kann auf das „Geburtsdatum" geschlossen werden. Auf Grundlage der Genomuntersuchungen bei Infizierten aus Wuhan vom Beginn der Pandemie kann die erste Übertragung zwischen 17. November und 20. Dezember stattgefunden haben. Allerdings sei es auch schon deutlich früher möglich. Der Grund ist die deutlich geringe Infektiosität des Wuhan-Virusstamms. Durch D614G im Frühjahr 2020 und später N501Y (wie sie in den drei Varianten aus England, Südafrika und Brasilien zu finden ist) wurde das Virus deutlich ansteckender. So könnte es anfangs zu einzelnen Übertragungen von Tier auf Mensch gekommen sein, die jedoch wieder endeten aus Mangel an Kontakten. Erst durch das Einbringen in die Großstadt Wuhan änderte sich die Situation (https://science.sciencemag.org/content/372/6540/412, https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009620, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122239, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=125001).

Der Weg des Virus nach Europa und Nordamerika

Zwei interessante Studien aus den USA werfen ein anderes Licht auf die Ausbreitung des Virus in Europa und Nordamerika. Die erste nachgewiesene Infektion in den USA ereignete sich im Bundesstaat Washington (19. Januar, Indexfall am 15. Januar aus China eingereist), die Epidemie in Nordamerika ereignete sich jedoch erst sechs Wochen später. Ähnlich in Europa: bisher wurde davon ausgegangen, dass der erste Patient, der am 28. Januar in Bayern entdeckt wurde, eine „kryptische" Epidemie auslöste, die dann zum Ausbruch in der Lombardei führte.

Das gilt mittlerweile jedoch als sehr unwahrscheinlich. Vermutlich kam zu einer Eindämmung dieser „ersten" Fälle und unabhängigen erneuten Einschleppungen des Virus. Dafür sprechen sowohl Abstriche, die vor und zu Beginn der Pandemie bei Menschen mit Atemwegssymptomen gemacht wurden. Erst kurz vor dem epidemischen Ausbruch ab dem 21. Februar in den USA konnte SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. Auch Genomanalysen der Viren sprechen dafür (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116456).

Übertragungen zwischen Tier und Mensch

SARS-CoV-2 kann auch andere Tiere infizieren, u. a. Katzen, Hunde, Tiger und Löwen. Eine Rückübertragung auf den Menschen wurde bisher nur bei Nerzen gezeigt. In den Niederlanden und Dänemark kam es zu massenhaften Übertragungen zwischen Tieren und Farmern. In der Folge wurden Millionen Nerze getötet. Es besteht die Gefahr, dass sich ein zweites Reservoir des Virus bildet und das Virus durch Anpassungsdruck Mutationen aufweist, die der Immunität entfliehen bzw. einen Impfstoff unwirksam machen könnten. Eine in Nerzen nachgewiesen Mutation von SARS-CoV-2 machte den Forschern Sorgen, da sie die Wirkung von Vakzinen reduzieren könnte (https://science.sciencemag.org/content/early/2020/11/09/science.abe5901, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118245).

Historische Bezüge zu früheren Pandemien

Ende des 19. Jahrhunderts kam es zur sogenannten Russischen Grippe. Die Pandemie breitete sich ebenfalls weltweit aus, Hunderttausende oder vielleicht sogar mehr als eine Million Menschen starben. Einige Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass es sich um ein heute harmloses, damals neuartiges Coronavirus handelte. Zu jener Zeit wies die Bevölkerung keine Immunität auf. Man kann davon ableiten, dass es historisch nicht ungewöhnlich ist, dass der Mensch immer wieder mit neuen Krankheiten konfrontiert wird, durch die Umweltzerstörung scheint es aber starke Zusammenhänge mit einer Beschleunigung dieser Übertragungen von Tieren auf den Menschen zu geben.

Die Umweltzerstörung als wesentliche Ursache für Pandemien

Der internationale Biodiversitätsrat IPBES warnt, dass Pandemien künftig immer häufiger auftreten werden. Die gleichen menschlichen Aktivitäten, die die Artenvielfalt und das Klima bereits massiv schädigen, würden auch Pandemien stark begünstigen. Sie nennen die exzessive Rodung von Wäldern, Landnutzung und Handel mit Wildtieren, auch den vermehrten Kontakt von Wild- und Nutztieren. Jährlich komme es bereits zu durchschnittlich fünf neuartigen Krankheiten durch Übertragungen von Tieren auf den Menschen. Bereits jetzt sind drei Viertel der Landflächen schwer geschädigt durch den Menschen. Eine Studie an der auch das Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung beteiligt war, konnte zeigen, dass sich als

Folge des Klimawandels, Fledermausarten massiv in der Region Chinas verbreiten konnten, die als Ursprungsregion der Pandemie gelten. Fledermäuse gelten als das wichtigste Reservoir für Coronaviren, jede Art beherbergt mehrere Coronavirus-Varianten (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969721004812?, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120923). Während das Virus für diese Tiere meist unschädlich sind, können manche von ihnen, wie es höchstwahrscheinlich bei SARS-CoV-2 der Fall war, auf den Menschen überspringen.

Persönliche Einschätzung: Zur Verhinderung künftiger Pandemien wäre es notwendig, den Handel mit exotischen Tieren zu verbieten. Zudem sollten alle Märkte, bei denen Menschen und Tiere in engen Kontakt kommen, verboten werden. Dies war zuvor schon aus tierethischen Gründen geboten – nun zeigt es sich nicht zum ersten Mal, dass es sich um gigantische „Freiluftlabore" für hochgefährliche Virusstämme handelt. Die meisten großen Pandemien seit jeher gingen von Übertragungen vom Tier auf den Menschen aus, sogenannte Zoonosen: inklusive Spanische Grippe, Vogelgrippe, Ebola, SARS, MERS, HIV. Circa 70 % menschlicher Infektionserreger stammen aus dem Tierreich. Auf keinen Fall sind aber die Tiere schuld, sondern unser Umgang mit der Natur. Es sei darauf hingewiesen, dass es auch bei der Tierhaltung in der westlichen Welt zu schweren Zoonosen kam. Auch hier müssen wir kritisch unser Verhalten überdenken.

Die Bundesumweltministerin Svenja Schulze geht noch weiter. Sie sieht die Ursache der Pandemie in der dramatischen Zerstörung ökologischer Systeme und der damit einhergehende Verlust an Artenvielfalt (Biodiversität). Dadurch kommt es zu einem engen Kontakt zwischen Menschen und Wildtieren, bei dem es zu raschen Mutationen von Erregern kommt.

Virolog/inneen mahnen ein Frühwarnsystem für virale Zoonosen an. So könnten Tiermärkte und Tierfarmen systematisch auf Corona- oder Influenzaviren untersucht werden. Eine Studie aus Vietnam zeigte auf, dass viele von der ostasiatischen Bevölkerung verzehrten Tiere Coronaviren aufweisen. Zu den untersuchten Tieren gehörten Fledermäuse, Stachelschweine und Feldratten, die dort auch in Farmen gehalten werden.

Wer wird getestet?

Bestätigte Fälle müssen beim Gesundheitsamt gemeldet werden (auch bei begründeten Verdachtsfällen).

Expert/innen empfehlen, dass bei begründetem Verdacht auf COVID-19, aber negativem Rachenabstrich, auch andere Körpersekrete (z. B. tiefe Rachensekrete, Stuhlproben) auf Virus untersucht werden.

Genaue Informationen zum Management bei Kontakt mit einem COVID-19-Fall finden sich hier und werden laufend aktualisiert: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html.

Testkriterien

Hinweis: Diese werden laufend angepasst.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Massnahmen_Verdachtsfall_Infografik_DINA3.pdf?__blob=publicationFile (Flyer Testkriterien)

1. Schwere respiratorische Symptome (z. B. akute Bronchitis, Pneumonie, Atemnot oder Fieber)

ODER

2. Störung des Geruchs- und Geschmackssinns

ODER

3. Symptome und Kontakt mit einem bestätigten COVID-19-Fall (Verdacht bereits meldepflichtig!)

ODER

4. Verschlechterung des klinischen Bildes nach anhaltenden akuten respiratorischen Symptomen

ODER

5. Akute respiratorische Symptome jeder Schwere UND

Zugehörigkeit zu Risikogruppe ODER

Tätigkeit in Pflege, Arztpraxis, Krankenhaus ODER

nach Exposition, bspw. Veranstaltungen mit unzureichender Einhaltung der AHA+L-Regeln ODER

Kontakt zu Personen mit akuter respiratorischer Erkrankung (im Haushalt oder Cluster ungeklärter Ursache UND 7-Tages-Inzidenz > 35/100.000) ODER

während Symptomatik Kontakt zu vielen Personen ODER

weiterhin enger Kontakt zu vielen Personen oder Risikopatienten

Auch ein Verdachtsfall (siehe 3.) muss gemeldet werden (Meldung ans Gesundheitsamt; Patient auf Hygienehinweise hinweisen; besondere Schutzmaßnahmen des medizinischen Personals mit Schutzmasken, Schutzbrillen, Schutzkleidung etc.).

Bei negativem Ergebnis: AHA+L einhalten, Kontaktreduktion, häusliche Isolierung UND mind. 48 h keine Symptome.

Der/die sichtende Arzt/Ärztin muss entscheiden, ob eine klinische oder ambulante Betreuung nötig ist (www.rki.de/covid-19-ambulant). Eine Abnahme von Serum ist sinnvoll, um eine spätere Serokonversion (Nachweis von Antikörpern) als Reaktion auf die Infektion zu bestätigen. Dabei sollte eine spätere Blutprobe (circa ein bis zwei Wochen nach Symptombeginn) positiv werden.

Personen ohne Symptome

Bei engem Kontakt wird eine 10-tägige Quarantäne vom Gesundheitsamt verhängt (keine Quarantäne für vollständig Geimpfte und Genesene). Für Nicht-Geimpfte besteht die Möglichkeit des „Freitesten" nach 5 d (PCR) oder 7 d (Antigentest). Enge Kontakte sollen ihre eigene Gesundheit regelmäßig überwachen, z. B. mit einem Symptomtagebuch und zwei Mal täglich Messung der Temperatur. Bei Auftreten von Symptomen sofortige Meldung ans Gesundheitsamt, PCR-Test, Isolation und Notieren aller Kontakte bis zwei Tage vor Beginn der Symptome.

Das RKI informiert auf: www.rki.de/covid-19-kontaktpersonen.

Schutz- und Hygienemaßnahmen

Das RKI empfiehlt für weitergehende Informationen: www.infektionsschutz.de/coronavirus (mit hilfreichen Videos).

Um einer erneuten Knappheit an Schutzausrüstung zu entgehen, plant die Bundesregierung die Anlage einer nationalen Reserve, die auch im Pandemiefall einige Monate vorhält.

Wichtige Maßnahmen in Kürze

Es wird als sehr wichtig erachtet, dass Zusammenkünfte von Menschen vieler verschiedener Hausstände, besonders in geschlossenen Räumen, oder auch draußen bei Nichteinhaltung der Abstandsregel möglichst zu vermeiden sind. Treffen sollten in großen, gut gelüfteten Räumen stattfinden, besser draußen. Auch das Tragen einer Maske ist in bestimmten Situationen ist essentiell.

1,5 m Abstand, Menschen mit Atemwegserkrankung meiden, niesen und husten in Armbeuge oder Taschentuch (danach entsorgen), Hände nicht ins Gesicht, vermeiden von Berührungen, Waschen der Hände regelmäßig und mindestens 20 s mit Seife, regelmäßig lüften, Wäsche waschen mit 60 °C.

Wichtige persönliche Infektionsschutzmaßnahmen werden mit dem Begriff AHA-Regel zusammengefasst: Abstand halten (A), Hygiene beachten (Händewaschen, Husten, Niesen in die Armbeuge, kein Händeschütteln) (H), Alltagsmaske (am besten FFP2) tragen (A). Diese Regel wird auch um die Corona-Warn-App (C) und Lüften (L) erweitert (AHA+C+L).

Die AHA+C+L-Regel

Eine Metaanalyse (dabei wurden 172 Studien zu COVID-19 und den vorgehenden Coronavirus-Epidemien SARS und MERS berücksichtigt), verdeutlicht erstaunliche Effekte bei Einhaltung der Abstandsregel und durch das Tragen von Masken. So konnte gezeigt werden, dass bereits das Einhalten von 1 m Abstand das Infektionsrisiko um über 80 % senkt. Dieser Effekt verdoppelt sich bei jedem weiteren Meter bis 3 Meter Abstand. Auch das Tragen einer Maske hatte deutliche Effekte und verminderte das Infektionsrisiko ebenfalls um mehr als 80 %. In Kliniken waren diese sogar noch ausgeprägter, vermutlich durch das Tragen von Masken mit hoher Schutzwirkung (N95, FFP2/3). Mit N95-Masken war das Infektionsrisiko um 96 % reduziert, während dieser Wert bei 77 % für chirurgische Masken lag. Auch Schutzbrillen scheinen sehr wirksam zu sein (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=113442). In einer retrospektiven Studie (solche Studien sind jedoch anfällig für Verzerrungen) gab es Hinweise, dass das Tragen von Masken in Haushalten von COVID-19-Erkrankten weitere Infekte verhindert. Ebenso half es, wenn die Wohnung regelmäßig desinfiziert wurde. Zusätzlicher Durchfall der/des Erkrankten erhöhte das Infektionsrisiko (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=113358). Interessant ist auch eine Modellrechnung, wann eine Tröpfchenwolke nach Husten im Freien ungefährlich wird. Dies ist stark vom Wind abhängig. Bei Windstille dürften 1,5 Meter Abstand ausreichen. Bei einer leichten Brise jedoch können die Tröpfchen auch nach sechs Metern noch in gefährlicher Höhe sein. Eine Umfrage der Universität Bochum in acht Ländern ergab, dass die Sterberaten nach der ersten Welle in Ländern, in denen die Infektionsschutzmaßnahmen eine breite Akzeptanz in der Bevölkerung hatten, 13 Mal weniger Tote aufwiesen. Zu diesen Ländern gehören Deutschland, in denen die Risikokommunikation der Regierung als sehr positiv gewertet wurde, aber auch Spanien, Frankreich und Großbritannien. Im Gegensatz dazu fühlten sich Menschen in Russland, Schweden, USA und Polen deutlich häufiger alleine gelassen, stimmten den Maßnahmen seltener zu und empfanden mehr Stress und weniger gesellschaftlichen Zusammenhalt als in den zuvor genannten Ländern.

Maßnahmen zur Kontaktreduzierung

Besondere Maßnahmen des Lockdowns im Frühjahr und jetzt im Herbst waren Kita- und Schulschließungen oder Schließung anderer öffentlicher Einrichtungen, Absagen von Veranstaltungen bis zu einer bestimmten Personenanzahl, z. B. Sportveranstaltungen. Weiterhin soll man wenn möglich von zu Hause aus arbeiten; öffentliche Verkehrsmittel sollen gemieden werden.

Eine interessante Studie zu Modellberechnungen der Reduktion von Infiziertenzahlen durch solche Maßnahmen findet sich hier: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&nid=111371. Eine Studie (von Anfang Juni 2020: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2405-7) kommt zum Ergebnis, dass durch die weltweiten Lockdown-Maßnahmen Millionen Menschenleben gerettet wurden. Zum Beispiel seien in China knapp 300 Mio. Infektionen und in den USA 60 Mio. Infektionen bisher verhindert worden (bis circa Ende Mai). Der Lockdown sei die weltweit wirkungsvollste

Maßnahme gewesen. Reisebeschränkungen und Versammlungsverbote hätten eine weniger einheitliche Wirkung gehabt. Die Auswirkungen waren aber erst zwei bis drei Wochen nach Inkrafttreten erkennbar. So müsse dieser zeitverzögerte Effekt auch beachtet werden, wenn Lockerungen vorgenommen werden. Sie untersuchten auch elf europäische Länder inklusive Deutschland genauer. Dabei errechneten sie eine Infiziertenzahl von knapp 4 % der europäischen Bevölkerung bis Juni. Jedoch ist der Anteil in den Ländern sehr unterschiedlich. In Deutschland infizierten sich bis dahin wohl nur circa 700.000 Menschen, was einem Anteil von 0,85 % der Bevölkerung entspricht. In Belgien lag der Anteil bei circa 8 %. Eine Herdenimmunität, die die Ausbreitung stoppen würde, liegt aufgrund der hohen Basisfall-Reproduktionszahl R_0 von SARS-CoV-2 bei über 60 %.

Persönliche Einschätzung / Kontroverse: Öffentliche Maßnahmen der Kontaktreduzierung sind sehr effektive Mittel zur Eindämmung oder zumindest zur Verlangsamung der Infektionsausbreitung, damit insbesondere die Gesundheitssysteme nicht überlastet und besser gerüstet werden. Außerdem können Cluster von Infektionen besser entdeckt werden (Infektionsketten). Man erhofft sich weiterhin, dass gefährdete Personen (Risikogruppen) besser geschützt sind und mehr Zeit für die Entwicklung von Therapien, insbesondere nun die breite Durchimpfung der Bevölkerung, geschaffen wird. Umgekehrt ist es mit einer deutlichen Einschränkung der persönlichen Freiheit verbunden und eine berechtigte Frage ist, wie lange wir das durchhalten würden. Jede/r von uns trägt dabei eine besondere Verantwortung, sich und andere zu schützen. Daher ist es zu empfehlen die Hygieneempfehlungen so oft wie möglich zu befolgen. Epidemiolog/innen, also Wissenschaftler/innen, die sich mit der Ausbreitung von Krankheiten beschäftigen, können sehr genau vorhersagen, wie schnell sich ein Virus ausbreitet, wenn man seine Eigenschaften kennt. Diese Prognosen konnten bereits mit der Wirklichkeit in China und später in besonders betroffenen Ländern abgeglichen werden. Man weiß auch, dass die Quarantänemaßnahmen deutliche Wirkung zeigen. Alle Beschlüsse sind auch in gewisser Weise ein Testlauf, weil es eine solche Situation mit diesen technischen Möglichkeiten noch nicht gab. Die WHO regte europäische Staaten während des Lockdowns an, auch alternative Eindämmungsmaßnahmen zu bedenken, z. B. nach südkoreanischem Modell. Dort wurde das öffentliche Leben weniger stark eingeschränkt, dafür sehr umfangreich auf SARS-CoV-2 getestet. Allerdings war die Situation dort eine andere, es gab nur wenige und nachzuvollziehende Infektionsketten. Grundsätzlich gilt: wer früher Infektionsschutzmaßnahmen einleitet und viele präventive Maßnahmen nutzt, ist später weniger gezwungen, einschneidende Maßnahmen wie einen Lockdown anzuwenden.

Forscher/innen aus China konnten in einer Studie zeigen, dass auch die Breite des Ganges einen Einfluss auf die Verteilung von Tröpfchenwolken (Aerosolen) haben kann. In schmalen Gängen waren auch fünf Meter hinter einer Person hohe Konzentrationen messbar. Die höchste Konzentration fand sich auf circa ein Meter Höhe, was für Kinder von Bedeutung sein könnte (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119398).

Masken

Mund-Nasen-Bedeckungen, auch textile Masken oder Community Masks genannt, stellen eine Barriere für Atemtröpfchen dar. Schals sind weniger geeignet. Medizinische Mund-Nasen-

Schutzmasken (so genannte OP- oder chirurgische Masken) werden vor allem im medizinischen Bereich eingesetzt. Partikel-filternde Halbmasken (filtering face piece = FFP-Masken) sind häufig Teil einer Schutzausrüstung im Arbeitsschutz. Während der Pandemie wurden sie zu Beginn überwiegend nur von Mitarbeitern/innen des Gesundheitssystems genutzt, die Kontakt mit COVID-19-Patienten haben. Anders als textile oder chirurgische Masken dienen FFP2/3-Masken hauptsächlich dem Eigenschutz. FFP2-Masken werden mittlerweile für alle empfohlen, die sich in geschlossenen Räumen mit anderen Menschen befinden. Sie haben eine aufsteigende Filterfunktion, jedoch bietet keine einen hundertprozentigen Schutz. Die Atmung in FFP-Masken ist erschwert, es gibt auch solche mit einem Ventil (dann ist der Schutz des Gegenübers aber deutlich vermindert: kein Fremdschutz). Einen Überblick findet man hier: https://www.baua.de/DE/Themen/Arbeitsgestaltung-im-Betrieb/Coronavirus/pdf/Schutzmasken.pdf?__blob=publicationFile&v=14. Die Wirkung der verschiedenen Masken ist in der Grafik illustriert.

Quelle: bfarm.de

Masken

Stoffmasken und OP-Masken schützen insbesondere, wenn an einem Atemwegsinfekt erkrankte Personen oder nicht-symptomatische Infizierte diesen tragen und Gesunde damit schützen (Hauptzweck: Fremdschutz). Da viele Infizierte bei COVID-19 schon vor Beginn der

Symptome infektiös sind (1-3 d), ist das Tragen einer Maske bei dieser Krankheit daher ausdrücklich zu empfehlen, da die Isolation Erkrankter nicht ausreicht. Masken sind besonders wichtig, wenn der Abstand von mindestens 1,5 Meter nicht eingehalten werden kann. Mittlerweile konnte in Studien gezeigt werden, dass OP-Masken Viruspartikel des Trägers filtern. Das gilt auch für textile Masken, die aber unterlegen sind. Bei diesen ist es wichtig, dass sie mindestens zweilagig sind und möglichst aus dichtem Gewebe bestehen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beschreibt den Eigenschutz von Masken, wobei der Fremdschutz das Primärziel ist. Auch schützt die Maske davor, sich mit den Händen an den Mund oder die Nase zu fassen. Viren brauchen eine Schwellendosis: eine Mindestanzahl von Viren, die eine Infektion auslösen können. Man weiß diese bei SARS-CoV-2 nicht, eine Maske dürfte die Virusdosis jedoch für Träger/in und andere verringern.

Die WHO und das RKI wandten zu Beginn der Pandemie jedoch ein, dass eine Maske ein falsches Sicherheitsgefühl erzeugt und bedeutende Hygieneregeln (Abstand, Handhygiene, Husten-/Niesregel) weniger beachtet werden. Schon seit langem empfiehlt aber auch die WHO das Tragen von Masken, und auch das RKI. Diese erste Empfehlung hing wohl auch mit dem Mangel an Masken für medizinisches Personal zusammen – jedoch wäre auch dann die Begründung bedenklich und Ehrlichkeit besser gewesen aus meiner Sicht WHO-Expert/innen fanden in einer Metaanalyse einen Rückgang an Neuinfektionen von 85 %, der auf das Tragen von Masken zurückzuführen ist. In einer Studie wurden die niedrigen Infizierten- und Todeszahlen in der Stadt Jena auch darauf zurückgeführt, dass dort sehr früh Masken eingeführt wurden. In einer Studie wurde untersucht, wie sich die öffentliche Empfehlung für das Tragen einer Maske auf die Pandemie auswirkte. Dabei konnte man beobachten, dass sich z. B. die Kurven der Neuinfizierten mit Beginn dieser Maßnahme deutlich abflachten. Genauere Hinweise: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/gesamt.html unter „Infektionsschutzmaßnahmen". Die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene spricht sich für das Tragen von textilen Masken aus. Nähanleitungen finden sich unter https://www.essen.de/leben/gesundheit/corona_virus/coronavirus_mund_nase_schutz.de.html. Wichtig ist, dass die textilen Masken regelmäßig und bei mindestens 60, besser 95 °C gewaschen werden. Fest gewebte Stoffe sind leicht gewebten Stoffen überlegen. Visiere sieht das RKI als nicht explizit empfehlenswert im öffentlichen Raum. Diese können ebenfalls schützend wirken, ersetzen aber keineswegs Masken, da sie meist nur gröbere Tröpfchen abhalten und keinen Schutz vor feinsten Partikeln in der Luft (Aerosolen) bieten.

Es gibt einen interessanten Artikel zum Effekt von Mund-Nasen-Schutz zeigt. Gewöhnliche chirurgische Masken halten Viren teilweise beim normalen Atmen zurückhält, diese Barriere wird beim Husten durchbrochen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=111799). Eine Studie aus Hong Kong zeigte eine Wirksamkeit von chirurgischen Masken gegen verwandte saisonale Coronaviren in Laborversuchen bei erkrankten Menschen (https://www.nature.com/articles/s41591-020-0843-2). Eine Studie vom August zeigte erstaunliche Daten zur Effektivität von unterschiedlichen Masken. Den Autor/innen ging es auch darum, dass die verwendete Methode mit nur wenigen Hundert Euro Aufwand dezentral Bürgern angeboten werden könnte, ihre eigenen Masken zu testen. Nicht verwunderlich war, dass N95- oder FFP2-Masken am besten abschnitten. Wenn diese allerdings mit Ventil waren, waren sie sogar chirurgischen Masken beim Fremdschutz

unterlegen. Bei selbst hergestellten Masken war es entweder gut, dass sie einen Kunststoffanteil hatten oder aus mehreren Lagen Baumwolle bestanden. Schlechter schnitten selbst gestrickte Masken oder Bandanas ab. Fleece-Schlauchschale erzeugten sogar mehr Aerosol als wenn man keinen Mund-Nasen-Schutz trug (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115448). Wissenschaftler/innen aus den USA untersuchten Tröpfchenwolken, die beim Niesen oder Husten mit verschiedenen Masken entstehen. Eine Stoffmaske filterte immerhin über 96 % der Tröpfchen. Ein Nieser kann jedoch bis zu 200 Millionen Virenpartikel enthalten. Damit wären immer noch weit über der Mindestmenge von 1.000 Viren, die für eine Infektion vermutlich notwendig ist, über die Barriere getreten. Masken mit FFP2-ähnlichem Standard schützten Träger/innen nahezu vollständig, jedoch entweichen mehr Tröpfchen (0,98 %) als selbst bei einer chirurgischen Maske (0,19 %) (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119700).

Es gab in westlichen Ländern zu lange Vorbehalte gegen Masken. Das Tragen solcher Masken ist in Asien schon länger üblich, auch damit Menschen mit Erkältung andere schützen. Diese Vorbehalte lagen vermutlich an kulturellen Unterschieden, aber auch an einem Mangel an Studien, vielleicht auch am lange bestehenden Mangel an verfügbaren Masken. Aber es gab auch die berechtigte Sorge, dass Menschen durch das Tragen des Mund-Nasen-Schutz unaufmerksamer werden und andere Regeln weniger beachten. In diesem Artikel wird auf die bedenklichen Versäumnisse der Regierung bei der Beschaffung von Masken eingegangen: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=215458.

Ein sehr lesenswerter Artikel des RKI findet sich hier: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/19_20_MNB.pdf?__blob=publicationFile.

Belastung durch Masken: Das Tragen von Masken bei einer arbeitstypischen Belastung von Krankenhauspersonal führte zu geringen messbaren Veränderungen der Blutgase (Sauerstoff und Kohlendioxid), die aber keine Gefahr darstellen. Jedoch klagte mehr als die Hälfte über Atembeschwerden, Kopfschmerzen, Hitzegefühl oder Schwindel. Ob hierbei körperliche oder psychische Ursachen vorliegen, ist unklar (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116411, https://www.aerzteblatt.de/archiv/215610).

Weiteres Informationsmaterial auf den Seiten des RKI: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Arbeitsschutz_Tab.html;jsessionid=EB84BB96C796AD6A45F9ED70FEBD88B3.internet101?nn=13490888.

Apps

Apps wurden in verschiedenen Ländern eingeführt, die besonders die Nachverfolgung von Kontakten erleichtern sollen. Dadurch können potentiell Infizierte besser identifiziert und in Quarantäne gebracht werden. Das Ziel ist eine Verringerung der Reproduktionszahl, also eine Reduktion der Neuinfektionen. Das ist besonders schwierig, weil ein Teil der Infektionen bereits vor Krankheitsbeginn stattfindet. Umstritten ist der zwangsweise Einsatz solcher Apps, da das

mit einer teilweisen Überwachung des Privatlebens einhergehen könnte. Ein solcher Ansatz wird politisch in Deutschland nicht vertreten.

Das RKI hat eine App „Corona-Datenspende" zur Verfügung gestellt (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Corona-Datenspende.html). Sie koppelt sich an Fitnessarmbänder und Smartwatches. Dadurch hofft man, lokale Infektionsschwerpunkte zu erkennen. Anhand der Vitalwerte der Nutzer/innen können lokale Häufungen von Infektionskrankheiten ermittelt werden. Die App ist frei erhältlich. In den USA und Großbritannien ist eine Symptom-Tracking App sehr beliebt. Dabei wird man regelmäßig anonym zu seinem Gesundheitszustand befragt. Wenn viele Menschen diese App nutzen, kann ermittelt werden, in welcher Region kranke Menschen überdurchschnittlich häufig COVID-19-verdächtige Symptome haben. Interessant war, dass eine nicht geringe Zahl von Menschen mit Symptomen keinen Rachenabstrich vornehmen ließen. Die Universität Freiburg hat eine solche App auch für den deutschsprachigen Raum entwickelt: https://www.eureqa.io/covid-19.

Die Bundesregierung und das RKI haben zusammen mit Technologiekonzernen eine Tracking-App entwickelt. Hier der Link zur App: (Corona-Warn-App: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/WarnApp/Warn_App.html). Das RKI hat die App auch schon für viele andere europäische Länder freigegeben. Der komplette Programmcode wurde öffentlich verfügbar gestellt, damit Fachleute die App auf Schwachstellen überprüfen können. Kern dieser App ist eine frühzeitige Information von Kontaktpersonen von COVID-19-Patienten, damit man sich testen und isolieren kann. Auch die Laborergebnisse eines Abstrichs sollen über die App deutlich schneller an den Getesteten übermittelt werden. Alle Angaben sind freiwillig und anonym, man erfährt unter keinem Umstand die Personendaten eines/r anderen Nutzers/Nutzerin, auch nicht, wenn diese/r positiv getestet war. Auch das RKI hat keine Informationen darüber, ebenso nicht, wie viele Nutzer/innen bereits eine Risikoeinschätzung erhielten, da die Kontaktberechnungen dezentral ablaufen. Aber es wird nun auch stärker kritisiert, dass die strengen Datenschutzregeln, die Nützlichkeit der App einschränken. Die App unterstützt die Kontaktnachverfolgung der Gesundheitsämter und schließt auch Kontakte mit Unbekannten ein, was zuvor nicht möglich war. Ebenso können Menschen gewarnt werden, die vor dem positiven Testergebnis in Kontakt mit der getesteten Person traten. Dadurch gewinnt man Zeit, andere Personen frühzeitig zu testen oder zu isolieren, um damit Infektionsketten frühzeitig einzudämmen. Das Programm schätzt über Bluetooth den Abstand und ermittelt die Dauer des Kontakts. Daraus wird berechnet, ob der Kontakt mit einem hohen oder niedrigen Infektionsrisiko verbunden war. Bei hohem Risiko werden dem Nutzer Empfehlungen gegeben, z. B. dass man den/die Hausarzt/ärztin aufsuchen soll. Tracking-Apps können bei häufiger Nutzung ein zentraler Baustein in der Phase der Pandemie sein, wenn Beschränkungen weitgehend gelockert sind. Es wird davon ausgegangen, dass ab einer Beteiligung von mindestens 15 % der Bevölkerung ein deutlicher positiver Effekt zu erwarten ist. Bis Januar 2021 wurde die App bereits 24 Millionen Mal heruntergeladen. Ein sehr guter Wert im europäischen Vergleich. Die Warn-App funktioniert auch in vielen anderen europäischen Ländern und kann mit dortigen nationalen Warn-Apps kommunizieren. Jede/r weitere Teilnehmer/in macht die App noch wirksamer. Man schätzt aber, dass weitere 30

Millionen Smartphones kompatibel für die App wären. Auch wurde beobachtet, dass etwa die Hälfte der positiv Getesteten ihr Testergebnis nicht in die App einspeisten, um damit andere zu warnen. Es gab mehrere technische Probleme bei manchen Nutzer/innen, die die Funktion der App beeinträchtigten. Die beteiligten Firmen und Regierung haben, meines Wissens, die meisten davon behoben.

Professor Leith des Trinity College in Dublin berichtet in einem Artikel von einer Studie, in der mehrere europäische Apps verglichen wurden, inklusive der deutschen Corona-Warn-App. Die Forscher/innen fanden heraus, dass die Abstandsmessung z. B. in Straßenbahnen aus verschiedenen physikalischen Gründen erheblich erschwert ist. Außerdem fehlen aus seiner Sicht Daten, die die Vorteile der Apps aufzeigen, z. B. ob sie wirklich die Kontaktnachverfolgung beschleunigen (https://www.scss.tcd.ie/Doug.Leith/pubs/luas.pdf, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115690). So weit ich es überblicke, sehen die meisten Expert/innen Warn-Apps, wenn sie häufig verwendet werden, als sehr sinnvoll.

Apple und Google bauten in ihre Smartphone-Betriebssysteme Corona-Warn-Funktionen ein, ähnlich der Warn-App. Diese müssten jedoch, um wirksam zu sein, vom Nutzer mit Daten gefüttert werden.

Persönliche Einschätzung / Kontroverse: Verständlicherweise führen die Diskussionen um Tracking-Apps zu Fragen nach dem Datenschutz. Doch auch wenn dieser gewahrt ist, gibt es kritische Stimmen auch von Fachgesellschaften. So äußerte sich die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene gegen ein Tracking, da dieses insbesondere bei einzelnen Superspreader-Events (wie es bei einem religiösen Treffen in Südkorea der Fall war) Sinn macht in der Frühphase einer Epidemie. Über diesen Punkt sei man hinaus, das Virus sei zu verteilt in der Bevölkerung. Die Gefahren sind nun eher im Krankenhausumfeld, in Alten- und Pflegeheimen angesiedelt, die eh mittlerweile streng überwacht sind. Nach meiner Einschätzung spricht aber bei freiwilliger Teilnahme möglichst vieler sehr viel für dieses Mittel. Und es geht vor allem auch darum, dass bei einem steigenden Infektionsgeschehen die Gesundheitsämter mit der Kontaktpersonennachverfolgung unterstützt werden. Daher kann ich die Argumente der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene nicht nachvollziehen.

Lüften

Wenn man sich zu Hause befindet, sollte man regelmäßig für mehrere Minuten stoßlüften. Viren, die sich in der Luft befinden, werden somit nach draußen getragen. Zusätzlich hat die frische Luft einen günstigen Effekt auf die Gesundheit. Besonders günstig ist der Luftaustausch, wenn man gegenüberliegende Fenster öffnet (querlüften).

Stellungnahme des Umweltbundesamtes zum Lüften: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/2546/dokumente/irk_stellungnahme_lueften_sars-cov-2_0.pdf

Husten und Niesen

Mindestens einen Meter Abstand und wegdrehen von anderen Personen. Nicht in die Hände, am besten in Einwegtaschentücher, diese dann sofort in einen Eimer mit Deckel entsorgen. Stofftaschentücher müssen danach mit 60 °C gewaschen werden. Wenn kein Taschentuch vorhanden ist, in die Armbeuge husten/niesen und Händewaschen danach.

Händewaschen

Häufiger Übertragungsmechanismus bei vielen Infektionskrankheiten. Regelmäßig und gründlich: Hände nass machen - 20-30 s einseifen – gründlich abspülen – Armatur nur mit Handtuch oder Kleidung berühren – gründlich trocknen mit Einmalhandtuch oder eigenem Textilhandtuch. Antimikrobielle Seifen könnten eventuell wirksamer sein, wichtig ist aber insbesondere eine ausreichende Seifenmenge. Die Wassertemperatur ist insgesamt wenig entscheidend. Häufiges Händewaschen kann die Hände strapazieren – daher auf Hautpflege und eine verträgliche Seife achten.

Händedesinfektion

Unabhängig von der aktuellen Situation wird empfohlen, dass man es häuslich nur macht, wenn jemand in der Familie an einer ansteckenden Krankheit leidet oder abwehrgeschwächt ist, oder beim Betreten und Verlassen eines Krankenhauses. Derzeit wird es auch empfohlen bei Orten, an denen viele Menschen zusammenkommen, wie öffentliche Verkehrsmittel. Mund, Nase und Augen sollten möglichst nicht berührt werden.

Reinigung von Oberflächen und Desinfektionsmittel

Nur mindestens „begrenzt viruzide" Mittel sind wirksam (siehe Homepage RKI, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html). Bisher gibt es keine bewiesenen Fälle, in denen kontaminierte (viruslastige) Oberflächen zu Infektionen führten. Im Umfeld von COVID-19-Kranken ist dies aber grundsätzlich möglich.

Es wird empfohlen, dass häufig berührte Gegenstände wie Türklinken, Lichtschalter regelmäßig gereinigt werden (ohne Desinfektionsmittel).

Hier weitere Informationen des RKI zur Oberflächenreinigung: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Reinigung_Desinfektion.html.

Isolierung Infizierter

Menschen mit einer Infektion sollen Abstand (1,5-2 m) zu anderen Personen halten, besonders zu gefährdeten Personen (Schwangere, Säuglinge, Immunschwache, Alte), und die Krankheit

zu Hause auskurieren. Dieser Abstand sollte möglichst auch innerhalb des Hausstandes eingehalten werden.

Isolierung kann zu Einsamkeit führen, Telefonseelsorge und Krisendienste bieten ihre Beratung an.

Informationen für zu Hause versorgte Verdachtsfälle und COVID-19-Patienten mit leichten Symptomen: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html.

Flyer häusliche Isolierung von COVID-19-Patienten in ambulanter Behandlung: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/haeusl-Isolierung.html

Flyer Quarantäne für Kontaktpersonen:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/Inhalt.html

Impfempfehlungen

Die Ständige Impfkommission (STIKO) sieht keine Bedenken für eine gleichzeitige Impfung mit einem anderen Totimpfstoff (z. B. Influenza).

Der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte/innen empfiehlt insbesondere die Regelimpfungen bei Kindern während der Corona-Pandemie nicht zu vernachlässigen.

Persönliche Einschätzung / unsichere Datenlage: Es gibt zudem Hinweise, dass Impfungen unspezifisch die Immunabwehr stimulieren. Unterstützende Daten bei COVID-19 gibt es meines Wissens jedoch noch nicht.

Zusammenfassung

1. Bei Atemwegssymptomen zu Hause bleiben, 2. sich bei verlässlichen Quellen informieren (Gesundheitsministerium, Gesundheitsämter, RKI), 3. keine zweifelhaften Social-Media-Informationen verbreiten, 4. Behördenvorgaben befolgen, 5. 1,5 m Abstand zu anderen, 6. im öffentlichen Raum am besten nur alleine oder mit einer anderen Personen oder mit Angehörigen des eigenen Hausstandes, 7. Handhygiene und Husten-/Niesregeln, sowie Mund-Nasen-Schutz in bestimmten Situationen, 8. kein Händeschütteln, 9. nicht ins Gesicht fassen, 10. öffentliche Verkehrsmittel meiden, 11. möglichst zu Hause arbeiten, 12. möglichst wenige private Veranstaltungen organisieren oder Besuche machen.

Information für medizinisches Personal

Medizinisches Personal ist besonders gefährdet sich zu infizieren, daher Tragen von Schutzausrüstung (Einmalkittel, Handschuhe, ggf. OP-Haube, Schutzbrille, ggf. Visier, FFP2- oder ggf. FFP3-Maske), insbesondere bei Patienten mit Atemwegssymptomen und Verdachtsfällen (www.rki.de/covid-19-hygiene).

Therapie

Aktuellere Informationen zu aktuellen therapeutischen Maßnahmen finden Sie unter „Aktuelle Fragen“ ab der Frage „Welche medikamentösen Therapieoptionen stehen zur Verfügung?“ und Folgende.

Allgemeine Therapiehinweise

Die meisten Erkrankten brauchen keine Behandlung und können ambulant versorgt werden, laut Ärzteblatt mehr als 90 % in Deutschland. Bei der stationären und intensivmedizinischen Versorgung geht es um die supportive (unterstützende) Behandlung, wie sie ähnlich auch bei anderen viralen Lungenentzündungen vorgenommen wird. Die Heilung muss dabei das körpereigene Abwehrsystem erreichen. Das Atemsystem wird bei Bedarf unterstützt (Sauerstoffgabe), um die Lungenfunktion zu erhalten, bis hin zur Beatmung. Entgegen Medienberichten äußerte sich die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin während der ersten Welle der Pandemie, dass in Deutschland nicht unverhältnismäßig oder zu früh intubiert werde. Es wird dafür gesorgt, dass intensivmedizinisch versorgte Patienten möglichst wenig leiden, z. B. durch Sedierung und Analgesierung (in Schlaf versetzende und schmerzlindernde Medikamente). Begleitende Infektionen werden mitbehandelt. Experten/innen raten, auch bei (zunächst) milden Verläufen sehr wachsam zu sein. Verschlechterungen des Zustands geschehen oft sehr plötzlich. Und die antivirale (gegen das Virus), immunmodulierende (gegen überschießende Immunreaktion), gerinnungshemmende Therapien wirken vermutlich am besten möglichst noch bevor die Krankheit sehr schwer verläuft. Daher sollte man überlegen auch frühzeitig die Gerinnung, Entzündungszeichen und die Funktion von Organen untersuchen, die bei schweren Verläufen betroffen sein können – z. B. mit Blutuntersuchungen zum Nachweis einer Beteiligung des Herzens, der Nieren und der Leber.

Behandelnde Personen können sich auf folgenden Seiten genauer informieren: www.rki.de/covid-19-therapie, zur Therapie Beratung von STAKOB-Zentren (www.rki.de/stakob), zur Hygiene (www.rki.de/covid-19-hygiene). STAKOB-Zentren (Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am RKI), in denen für Pandemien speziell geschult wurde, gibt es z. B. in München und Stuttgart. AWMF-Leitlinien zur Behandlung finden sich hier: https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html. eine Zusammenfassung im Ärzteblatt hier: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=217226.

Entlassungskriterien: Detaillierte Aufführung, wie ein ambulant oder stationärer Patient entlassen wird (und damit aus Quarantäne entlassen ist): www.rki.de/covid-19-entlassungskriterien.

Die Universität Tübingen hat unter Leitung des Anatomen Hirt zusammen mit Medizinstudierenden ein Lehrvideo zur intensivmedizinischen Behandlung eines intensivpflichtigen Patienten erstellt. Dabei wird die Einleitung der Behandlung und die Genesung in einer simulierten Situation vorgeführt. Meiner Meinung nach sehr gelungen und eindrücklich: https://www.youtube.com/watch?v=b_V-_mmmMxc&feature=youtu.be.

Eine Auflistung aktuell laufender Studien findet sich hier: https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2084#c2084.

Gerinnungsstörung

Mehrere unabhängige Obduktionsstudien berichteten unabhängig von der überraschenden, aber für die Behandlung wegweisende Entdeckung bei COVID-19-Verstorbenen: Nur die wenigsten hatten Zeichen einer Pneumonie, obwohl genau eine solche als zugrundeliegende Erkrankung, die zum Tod führte, angenommen wurde. Es kam zu einer Mikrozirkulationsstörung (Störung der feinsten Gewebsdurchblutung) in den Lungen. Das passt zu anderen Beobachtungen, dass COVID-19 zu einer Gefäßentzündung und Gerinnungsstörung führt. Im Einklang damit wurde in Autopsiefällen bei amerikanischen und deutschen COVID-19-Verstorbenen Blutgerinnsel in den kleinen Gefäßen gefunden. Bei fast allen Verstorbenen waren diese COVID-19-bedingten Lungenveränderungen, die auch bei MERS und SARS zu beobachten waren, todesursächlich, wie Heidelberger Patholog/innen kürzlich berichteten (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214667).

Diese und weitere Beobachtungen von Ärzten/innen weltweit haben mittlerweile zu erheblichen therapeutischen Konsequenzen geführt: so muss man bei schweren Verläufen antientzündlich und gerinnungshemmend vorgehen. Dazu passt auch, dass COVID-19-Kranke im schweren Verlauf häufig sehr schwer zu beatmen sind und manche vorübergehend nur durch eine künstliche Lunge (ECMO) überleben können. Viele dieser Gefäßverstopfungen wurden zu Lebzeiten nicht entdeckt und waren zum Teil die Todesursache. Behandlungsserien konnte zeigen, dass eine gerinnungshemmende Therapie bei schwereren Verläufen günstig ist. Ich habe auch von der Meinung eines Mediziners gelesen, möglichst viele COVID-Patienten, auch mildere Fälle, gerinnungshemmend zu behandeln. Eine im August veröffentlichte retrospektive Studie an mehreren Tausend Fällen aus New York zeigt einen deutlichen positiven Effekt von Antikoagulation in Hinblick auf Beatmungspflichtigkeit und auch das Sterberisiko war halbiert. Zwischenergebnisse von großen Studien zur Gerinnungshemmung deuten jedoch darauf hin, dass gerade bei schweren Verläufen die Gerinnungshemmung zu Blutungen führen kann. Teilweise wurde die Behandlung in diesen Studien nur noch bei mittelschwer erkrankten Fällen fortgesetzt. Der Einsatz von Gerinnungshemmern bei schweren COVID-19-Verläufen könnte sich günstig auswirken, wie eine Analyse, die im Ärzteblatt veröffentlicht wurde, zeigte. Ob die durch die Gerinnungsstörung verursachten Störungen und Organschäden dauerhafte Schäden auslösen, ist derzeit noch wenig erforscht. Zwischenergebnisse von großen Studien zur Gerinnungshemmung deuten jedoch darauf hin, dass gerade bei schweren Verläufen die Gerinnungshemmung zu Blutungen führen kann. Teilweise wurde die Behandlung in diesen Studien nur noch bei mittelschwer erkrankten Fällen fortgesetzt. Weiterhin gibt es Ideen zu Therapien, die die Funktion der Gefäßinnenschicht unterstützt, wie entzündungshemmende, fettsenkende Medikamente, außerdem ACE-Hemmer (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2820%2930937-5/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=112129).

Therapieansätze

Bei den meisten Erkrankten ist eine spezifische Therapie, wie im Folgenden beschrieben, nicht erforderlich. Bei schwereren Verläufen gibt es mittlerweile wirkungsvolle Medikamente. Therapieansätze setzen überwiegend auf 1. antivirale Medikamente. Derzeit laufen klinische Studien, allerdings sind viele aktuellen Anwendungen individuelle Heilversuche und Off-Label*-Anwendungen, also ohne behördliche Zulassung. 2. Immunmodulierende Therapie: COVID-19 kann mit einer überschießenden Immunreaktion einhergehen. Man weiß, dass antivirale Mittel eher im Frühstadium der Krankheit wirken, immunmodulierende Medikamente im Spätstadium die überschießende Immunreaktion hemmen. 3. Serumtherapie (mit Serum Genesener = Rekonvaleszentenserum) oder monoklonale Antikörper wirken durch die Gabe neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 (passive Immunisierung). Diese Therapieformen werden derzeit nicht breit in Deutschland angewendet. Aktuell werden große Hoffnungen auf die 4. Vakzinierung = Impfung gesetzt. Vier Impfstoffe sind in der EU zugelassen (Ende Mai 2021). Lösliche ACE2-Rezeptoren und Blutreinigung werden vereinzelt angewendet und werden ebenso kurz erläutert. Auch die immunmodulatorische Wirkung von Vitamin C und D wird untersucht, bisher gibt es jedoch keinen Hinweis auf einen Nutzen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie empfiehlt keine vorbeugende Gabe von Vitamin D in der Pandemie (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121186).

* Individueller Heilversuch: Ein Medikament für das noch keine Zulassung existiert, wird nach Maßgabe des/r behandelnden Arztes/Ärztin gegeben. Off-label-Anwendung: Für das Medikament gibt es eine Zulassung, jedoch nicht für die Erkrankung. Außerdem gibt es bei schweren Erkrankungen auch die Möglichkeit des Einsatzes im Rahmen eines Arzneimittelhärtefallprogramms.

Der medikamentöse „Standard“ bei schweren Verläufen

Das antivirale Mittel Remdesivir und das immunmodulierende Medikament Dexamethason gelten in Deutschland und vielen anderen Ländern als empfohlene Therapie bei schweren Verläufen. Remdesivir wird jedoch mehr und mehr in Frage gestellt, die WHO empfiehlt es nicht mehr. Ein Deutschland besteht eine „Kann“-Empfehlung im frühen Verlauf bei Personen mit hohem Risiko oder sich andeutendem schweren Verlauf, solange die Virusreplikation im Vordergrund steht. Dexamethason wird bei Beatmungspflichtigkeit empfohlen, jedoch eher im späteren Verlauf der Erkrankung, wenn eine überschießende Immunreaktion den Krankheitsverlauf bestimmt. Tocilizumab kann als Medikament, das ebenfalls eine zu starke Immunantwort unterdrückt, unterstützend gegeben werden. Dexamethason ist das einzige Medikament, das in großen Studien die Sterblichkeit bei schweren Verläufen senken konnte. Tocilizumab verstärkt dessen Wirkung.

Diese und andere Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden erläutert. Eine Übersicht zu Therapiemaßnahmen zeigt die folgende Grafik.

Quelle: STAKOB

Zeitlicher Verlauf der Therapie bei schweren Verläufen

Unten ist die Abfolge der Atmungsunterstützung aufgetragen. Zu Beginn der Beatmungspflichtigkeit wird Remdesivir empfohlen, bei einer Verschlechterung zusätzlich das immunmodulierende Glukokortikoid Dexamethason oder Hydrocortison.

In der größten internationalen Therapiestudie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) werden 11.800 Erkrankte in mehreren Studien-Armen mit jeweils verschiedenen Medikamenten behandelt. Einige Arme wurden bereits ausgewertet. So konnte die Wirkungslosigkeit des Malariamittels Hydroxychloroquin, des Antibiotikums Azithromycin, dem immunmodulatorische Wirkungen zugeschrieben werden, und der antiviralen Mittel Lopinavir/Ritonavir gezeigt werden. Im März 2021 wurde auch der Studienarm mit Colchicin abgebrochen wegen Wirkungslosigkeit. Dexamethason zur Immunmodulation senkte die Sterblichkeit und wird nun als Standardtherapie gesehen. In weiteren Studienarmen wird mit dem Immunmodulator Tocilizumab und mit einer Serumbehandlung von Genesenen behandelt. Im Februar wurden die Ergebnisse des letztgenannten Studienarms vorabveröffentlicht. Über 4.000 Personen mit schwerem Verlauf wurden zufällig einer Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Die Behandlung war signifikant wirksam, wenn auch nicht so stark wie Dexamethason. Es wurde errechnet, dass man 25 Menschen behandeln muss, um im Schnitte eine Person zu retten. Auch die Verläufe waren im Schnitt etwas milder. Einschränkend muss betont werden, dass sie nur wirksam waren in Kombination mit einem Steroid und bei Männern. Ob sich die Behandlung durchsetzen wird, ist eher fraglich, da die Logistik für die Verwendung von Serum Genesener aufwendig und teuer ist (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121124, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1). In einem Editorial des New England Journal of Medicine (mit dem passenden Titel „Cooling The Inflammatory Soup") werden die Studienergebnisse zu Tocilizumab zusammengefasst und diskutiert. Die Bilanz ist eher positiv. Zwar enttäuschten erste Studien, jedoch wurde in späteren Studien festgestellt,

dass es wichtig ist, Tocilizumab mit Steroiden zu kombinieren (REMAP-CAP-Studie, RECOVERY-Studie). In beiden Studien besserten sich die Verläufe der schwer erkrankten Menschen deutlich, in der ersten Studie mussten statistisch zwölf Menschen behandelt werden, um eine Person zu retten (Number Needed to Treat), in der zweiten waren es 25. Möglicherweise war es bei der REMAP-CAP-Studie günstig, dass früh zu Beginn des schweren Verlaufs behandelt wurde (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2103108, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=121570).
Folgende Studienarme von RECOVERY laufen noch: Baricitinib, Aspirin, monoklonale Antikörper, Dimethyfumarat.

Im Oktober wurde die von der WHO geleitete Studie DisCoVeRy (ca. 400 Kliniken, 30 Länder, 11.330 Patienten) zur Wirksamkeit verschiedener antiviraler Substanzen veröffentlicht. Wie bereits andere Studien zuvor zeigen konnten, blieben Hydroxychloroquin und Ritonavir/Lopinavir unwirksam. Überraschend zeigte auch Interferon-beta 1a keinen Effekt. Die Tendenz ging sogar eher zu einer Verschlechterung des Zustands. Auch Remdesivir, das in Vorstudien wirksam war (Todesrate, Dauer der Erkrankung) zeigte nur die Tendenz einer günstigen Wirkung, jedoch nicht signifikant. Es wird jedoch vermutet, dass es schon wirksam ist, jedoch besonders in der Frühphase der Erkrankung, während das Virus beginnt, sich massenweise im Körper zu vermehren. Häufig wird diese teure Therapie (zu) spät bei stärkeren Symptomen begonnen, dann ist jedoch oft das überschießende Immunsystem das Hauptproblem. Aber es zeigt auch, dass das Medikament kein „Knockout-Mittel" sei, wie der US-Immunologe Anthony Fauci meinte (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117485). In der SOLIDARITY-Studie der WHO zeigte es sich jedoch wirkungslos, weshalb es mittlerweile von der WHO nicht mehr empfohlen wird. Deutschland beteiligt sich an einer von der WHO initiierten Medikamentenstudie.

Antivirale Therapie

Die WHO listet mehrere Hundert aktuell laufende Studien. Die Anwendung antiviraler Mittel außer Remdesivir wird in Therapiezentren für COVID-19 meist nur als ultima ratio (individueller Heilversuch/off-Label-Anwendung) verwendet, da der Wirknachweis oft aussteht. Außerdem werden sie im Rahmen von zum Teil groß angelegten nationalen und internationalen Studien verabreicht. Die Therapieansätze ähneln denen der SARS-Therapie. Dabei macht man sich die molekularen Mechanismen des Viruseintritts und der Virenvermehrung im Körper zu Nutze (siehe Grafik unten). Das Virus nutzt das Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), ein Membranprotein, als Eintrittspforte. Zur Fusion nutzt es die Protease TMPRSS2 (dagegen wirkt der antivirale Entryinhibitor: Camostat). Weitere Angriffspunkte sind die Replikation der RNA des Virus (Vermehrung des Virenerbgutes in der Wirtszelle, z. B. Remdesivir) und die Unterdrückung der Produktion der Viruseiweiße. Release-Inhibitoren hemmen die Freisetzung der Viren. Unter Führung der WHO werden derzeit viele antivirale Medikamente in klinischen Studien getestet.

Hier eine Auflistung weiterer eingesetzter antiviraler Mittel (Virustatika). Außer Remdesivir konnte bisher kein antivirales Mittel in Studien überzeugen. Das Antimalaria-Mittel Chloroquin (und Hydroxychloroquin) wurde ebenfalls bereits eingesetzt (in kleinen Studien in China und Frankreich vielversprechend, in einer großen internationalen Studie kein Wirksamkeitsnachweis). Mitte Juni beendete die WHO wegen mangelnder Wirksamkeit die Studien mit Hydroxychloroquin. Eine weitere Studie konnte die Wirkungslosigkeit des Mittels zur Verhinderung einer Infektion nach Kontakt bestätigen (Postexpositionsprophylaxe). Auch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA zog die Genehmigung zurück. Es wirkt v. a. als antiviraler Entry-Inhibitor (Hemmung des Viruseintritts in die Zelle). Weitere Entry-Inhibitoren sind Oseltamivir, Umifenovir. Die HIV-Mittel Lopinavir/Ritonavir sind ebenfalls Hemmer der viralen RNA-Synthese. Dieses Mittel hatte eine präklinische Wirksamkeit bei SARS und MERS – die Erreger haben 80 (SARS-CoV) und 50 % (MERS-CoV) Erbgut-Übereinstimmung mit SARS-CoV-2. Mehrere Fallstudien zeigten mögliche positive Effekte dieses seit 20 Jahren relativ gut verträglichen HIV-Medikaments, jedoch: die größte internationale Studie (RECOVERY) zeigte deren Wirkungslosigkeit. Die WHO gab bekannt, dass sie im Rahmen der SOLIDARITY-Studie keine positiven Effekte der Kombination Lopinavir/Ritonavir feststellen konnten. Daher wurde dieser Studienarm eingestellt. Weitere Hemmer der viralen RNA-Synthese: Darunavir, Favipiravir, Sofosbuvir.

Das Ebolamittel Remdesivir ist ein Hemmer der viralen RNA-Synthese. Es ist empfohlen bei schwerem Verlauf in der Frühphase. In einer amerikanischen Studie war die Krankheitsdauer verkürzt. Das Mittel wurde in den USA in einem Eilzulassungsverfahren genehmigt, mittlerweile ist es auch in Europa zugelassen. Eine chinesische Studie konnte diese Erfolge nicht bestätigen, allerdings wurden die meisten Patienten im späten Verlauf der Erkrankung behandelt. Wirksam soll es insbesondere in frühen Stadien eines moderaten oder schweren Verlaufs sein (Pneumonie mit Atmungsunterstützung). Bei moderaten Verläufen ohne Beatmungsunterstützung scheint Remdesivir nur geringe Wirkung zu haben. Da man das in der Frühphase noch nicht weiß, wird das Risikoprofil des Patienten betrachtet und eher bei Menschen höheren Alters oder mit Vorerkrankungen behandelt (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115877). Die WHO empfiehlt die Gabe nicht mehr; in der deutschen Leitlinie zur Behandlung stationärer COVID-19-Patienten wurde eine „Kann"-Empfehlung ausgesprochen. Günstig dürfte die Gabe aber nur in der Frühphase bis maximal zehn Tage nach Symptombeginn sein.

In Hong Kong wurden auch Patienten mit milden Symptomen mit einer Dreifachkombination aus zwei antiviralen Mitteln und Interferon (einem immunmodulierendem Medikament) behandelt. Auch wenn weitere, größere Studien nötig sind, gab es Hinweise, dass diese Therapie schwerere Verläufe verhindern half und die Krankheitsdauer verkürzen könnte.

Weitere Informationen zu laufenden Studien in Ärzteblatt-Artikeln: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&aid=213150, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=213376 (insbesondere der zweite Artikel ist sehr lesenswert). Eine Übersicht zu den Wirkorten antiviraler Mittel gibt eine Grafik der zweiten Arbeit:

Schematische Darstellung des SARS-CoV-2-Replikationszyklus mit Angabe der Angriffspunkte von möglichen Therapeutika; ER, endoplasmatisches Retikulum

Quelle: Stahlmann & Lode, Medication for COVID-19—an overview of approaches currently under study, Dtsch Arztebl Int (2020)

Wirkorte antiviraler Mittel

Man sieht von links nach rechts die Phasen der Virusvermehrung in der Wirtszelle (z. B. Zellen der Atemwege). Antivirale Mittel haben Angriffspunkte an den verschiedenen Schritten der Virusvermehrung. Das Andocken und Eindringen in die Zelle wird durch eine Impfung / im Heilungsprozess / durch Gabe von Antikörpern oder Entry-Inhibitoren verhindert. Das weitere Eindringen durch Fusionsinhibitoren. Die Produktionsmaschinerie für neue Viren (RNA-Polymerase-Inhibitoren, Protease-Inhibitoren) kann, wie auch die Freisetzung neuer Viren, gehemmt werden (Release-Inhibitoren).

Immunmodulierende Therapie

Auch immunmodulierende Medikamente werden angewandt und weiterhin getestet. Während die oben beschriebenen antiviralen Medikamente v. a. den Übergang von leichten in schwere COVID-19-Verläufe verhindern sollen, werden Immunmodulatoren als zusätzliche Therapie bei schweren Verläufen getestet. Hintergrund ist, dass SARS-CoV-2 bei diesen Patienten eine überschießende und unwirksame Immunantwort auslösen kann, die letztlich zu einer Lungenschädigung mit Atemnotsyndrom und Zytokinsturm (cytokine release syndrome = CRS) führt. Zytokine (wie z. B. die Gruppe der Interleukine = IL) sind Botenstoffe des Immunsystems, die aber nur dosiert und lokal korrekte Immunantworten einleiten. Bei einer Sepsis kann es zu einer generalisierten Freisetzung dieser Moleküle kommen mit schwerwiegenden Folgen bis zum Tod. Zu den immunmodulierenden Medikamenten gehören Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Anti-Interferon-Gamma-Antikörper, Interleukin-1-Blocker wie Anakinra und Januskinase-Inhibitoren. Weitere Medikamente sind IL-6-Antikörper (Tocilizumab, Siltuximab, Sarilumab), Interferone (Interferon beta-1a ist antiviral und immunmodulierend). Während Glukokortikoide wie Dexamethason eher unspezifisch wirken, wirken letztere auf gezielte Signalkaskaden. Auch umfunktionierte Arzneimittel könnten hier

helfen: Cholesterinhemmer, Medikamente gegen Diabetes, Arthritis, Epilepsie, Krebs, Antibiotika, ebenso das Parasitenmittel Nitazoxanid.

Die WHO verkündete Mitte Juni euphorisch von den Ergebnissen einer großen Studie in Großbritannien. Dabei konnte bei COVID-19-Erkrankten die Wirksamkeit des Glukokortikoids Dexamethason gezeigt werden. Es wird schon lange zur Behandlung von überschießenden Immunreaktionen bei verschiedenen Krankheiten eingesetzt. Bei schwer Erkrankten mit Beatmungspflichtigkeit reduziert es dem Bericht zufolge deutlich die Sterblichkeit. In einer Behandlungsserie eines mailändischen Krankenhauses kam es zu einer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutlichen Besserung bei schweren COVID-19-Verläufen. Statt 44 starben in der Behandlungsgruppe 10 %. Allerdings ist die Beweiskraft der Studie wegen des Designs gering. Eine Metaanalyse, die die Wirksamkeit von Steroiden untersuchte, kam zu dem Schluss, dass Glukokortikoide mit hoher Wahrscheinlichkeit einen positiven Effekt bei hospitalisierten Patienten haben (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116199). Die RECOVERY-Studie als auch weitere Studien konnten einen positiven Effekt bestätigen. In der deutschen Leitlinie wird derzeit eine Behandlung bei schwerem (Atemfrequenz > 30/min, SpO2 < 90 %) oder kritischem (Lungenversagen, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) Verlauf mit Dexamethason oder Hydrocortison empfohlen.

In einer amerikanischen Studie wurde ein alternatives Medikament untersucht, das spezifischer den Zytokinsturm bei schweren Verläufen beenden könnte und weniger Nebenwirkungen als Dexamethason aufweist. Der Januskinase (JAK)-Inhibitor Baricitinib zeigte eine positive Wirkung auf die Schwere der Krankheit, Dauer des Krankheitsaufenthalts und Sterblichkeit in einer Kombination mit Remdesivir. Die amerikanische FDA erteilte eine Notfallverordnung bei schweren Verläufen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118582). Inhalatives Interferon beta führte zu einer schnelleren Genesung und weniger Verschlechterungen von Verläufen in einer britischen Studie. Studien mit dem IL-6-Inhibitor Sarilumab konnten in ersten Studien die Entzündungsreaktion mindern und damit wohl einen fatalen Zytokinsturm abschwächen. Eine Studie in drei Schwerpunktzentren Norditaliens weist auf einen deutlichen Nutzen von IL-6-Antikörpern hin. In einzelnen Fallberichten der Universität Marburg wurde das Krebsmedikament Ruxolitinib als möglicherweise hilfreich beschrieben. Es verhindert überschießende Immunreaktionen. In Off-label-Anwendungen zeigten sich die Bruton-Kinase (BTK)-Inhibitoren Acalabrutinib und Ibrutinib als vielversprechend. Studien mit mehr Patienten und aussagekräftigerem Studiendesign laufen derzeit. Das Spindelgift der Herbstzeitlosen, Colchicin, zeigte in einer Studie einen günstigen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung.

Der Hersteller von Tocilizumab berichtete Ende Juli von der weitgehenden Wirkungslosigkeit des Mittels bei schweren COVID-19-Fällen. Studienauswertungen vom Oktober bestätigen das. Weitere Studien laufen und nehmen auch andere Zeitpunkte der Behandlung ins Visier. Mittlerweile konnten mehrere Studien eine moderate Wirksamkeit zeigen, in Kombination mit Dexamethason wird es auch in Deutschland verabreicht.

Weitere Ergebnisse mehrerer Studien stehen aus. Medikamente dieser Art hemmen die unspezifische Immunantwort im Gegensatz zur spezifischen Immunantwort (Antikörper,

reaktive T-Zellen). Zwar braucht das spezifische Immunsystem das unspezifische zur Aktivierung und Modulation, jedoch hat der Körper bei schweren Verläufen meist bereits ausreichend Antikörper gebildet, das unspezifische Immunsystem schießt durch einen „Zytokinsturm" über. Daher werden diese Medikamente wie auch Dexamethason bei schweren Verläufen gegeben.

Serumtherapie

Das Prinzip dieser Behandlung geht auf Emil von Behring vor über hundert Jahren zurück. In einzelnen, kleinen Studien in China wurde das Serum (flüssiger Teil des Blutes, der Antikörper enthält) von geheilten Patienten auf Kranke übertragen. Es wurde von Erfolgen berichtet. Größere Studien mit aussagekräftigerem Design stehen aus. In einer Vorabveröffentlichung wurde in einer größeren Fallserie eine Wirksamkeit dieser Therapieform beschrieben. Auch in Deutschland fand diese Therapie Anwendung. Nach wie vor ist diese Behandlung bei früheren Epidemien eine Randerscheinung geblieben, da sie aufwendig und mit Nebenwirkungen verbunden ist.

Eine beispielhafte Studie findet sich unter https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983. Es zeigten sich eine Abnahme der Viruslast und Besserung einiger Verläufe. Eine weitere Studie, die jedoch nicht randomisiert war (also mit suboptimalem Studiendesign), wies deutliche Vorteile der Serumtherapie auf, wenn diese früh begann und die Antikörper gegen SARS-CoV-2 in einer hohen Konzentration vorlagen (https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(20)30370-9/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115601).

Die Expert/innengruppe STAKOB sieht bisher keinen eindeutigen Nutzen und erwägt die Therapie mit Rekonvaleszentenserum nur als individuellen Heilversuch. Die Fachgruppe COVRIIN empfiehlt den Einsatz im Rahmen klinischer Studien oder als individuellen Heilversuch in der Frühphase der Erkrankung.

In der internationalen multizentrischen RECOVERY-Studie wurde kein positiver Effekt für eine Serumbehandlung ermittelt. Allerdings wurde das bereits erwartet. Im Gegensatz zu Studien, die eine Wirksamkeit nachwiesen, wurden die Patienten hier in einem späten Krankheitsverlauf behandelt. Das Serum Genesener wirkt jedoch nur im sehr frühen Verlauf der Krankheit, v. a. wenn Patienten noch keine eigenen Antikörper haben (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=120274). Eine weitere internationale Studie bestätigte diese Ergebnisse (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784914, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=127888). In einer US-Studie wurden die Patienten meist sehr früh – innerhalb drei Tage nach Symptombeginn und bevor sie beatmet werden mussten – behandelt. In diesem Fall erwies die Serumtherapie sich als sehr wirksam (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031893).

Im Sommer 21 ist die Studienlage uneinheitlich. Einzelne Studie zeigen eine Wirksamkeit, wenn die Serumtherapie innerhalb von 72h nach Beginn der Symptome beginnt. Eine weitere amerikanische Studie zeigte keine Wirkung. Im Schnitt begann die Behandlung aber nach den

72h. Weitere Studien laufen, auch als präventive Gabe, wenn ein Haushaltsmitglied infiziert ist (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126529).

Monoklonale Antikörper

Mehreren Forschungsgruppen ist es gelungen aus der Vielzahl von Antikörpern, die ein Mensch im Kampf gegen das Virus bildet, jene zu isolieren, die neutralisierend sind (gegen Bereiche des Spike-Proteins, das die Bindung an den Zellrezeptor ACE2 vermittelt). Darüber hinaus konnten sie die Immunzellen (bestimmte B-Zellen) identifizieren, die diese produzieren. Nun ist es möglich, solche monoklonalen Antikörper außerhalb des Körpers unter Laborbedingungen zu produzieren, um damit Erkrankte mit diesen selektiven Antikörpern zu behandeln. Eine solche Behandlung ist spezifischer als die Serumtherapie. Es gab bereits erfolgreiche Einsätze bei Ebola mit der gleichen Technologie.

Die beiden Pharmafirmen Lilly und Regeneron stellten Studienergebnisse vor, wonach ihr Antikörper-Mix gut verträglich war und insbesondere den Verlauf bei Patienten verbesserte, die eine hohe Viruslast, aber noch keine eigenen Antikörper hatten. Weitere Studien an größeren Patientengruppen laufen derzeit (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117138). Erste Zwischenergebnisse einer großen Studie der Regeneron-Antikörperkombination (Casirivimab/Imdevimab) konnte noch keine sichere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo erzielen, die Studie läuft jedoch weiter. Die Viruslast konnte jedoch deutlich gesenkt werden, besonders bei solchen Patient/innen, die noch keine eigenen Antikörper im Blut hatten und eine hohe Virenmenge aufwiesen. Daher wird vermutet, dass man Antikörper meist nur in einem sehr frühen Stadium der Infektion wirksam anwenden kann (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=119593). Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA gab dem Antikörper-Mix von Regeneron die Zulassung im frühen Stadium der Krankheit bei höherem Risiko für einen schweren Verlauf. Eine Placebo-kontrollierte Studie konnte zeigen, dass die Viruslast gesenkt wird und weniger schwere Verläufe stattfinden. Auch der Antikörper von Lilly (Bamlanivimab) erhielt eine Notfallverordnung (Emergency Use Authorization) der amerikanischen FDA. Dieser Antikörper wurde in einem der ersten COVID-19-Patienten der USA identifiziert und die B-Zellen so modifiziert, dass sie unbegrenzte Mengen herstellen können. Jedoch ist das Verfahren aufwendig und das Präparat kann nicht in großem Maßstab hergestellt werden. In einer Studie war der Verlauf nach Gabe des Präparats milder. Die Indikation ist allerdings nur in der Frühphase der Erkrankung gegeben und auch wegen der hohen Kosten insbesondere auf Personen beschränkt, die einer Risikogruppe angehören. Die Gabe dieses Antikörpers in der Frühphase der Erkrankung reduziert die Schwere einer Erkrankung (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2029849). Die FDA entzog der Monotherapie mit Bamlanivimab die Notzulassung, da das Präparat nicht mehr ausreichend gegen sich ausbreitende Virusvarianten wirksam ist. Jedoch darf es in der Kombination mit Etesevimab verwendet werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123080). Auch in tierexperimentellen Studien mit verschiedenen Mono- und Kombinationspräparaten von monoklonalen Antikörpern konnte gezeigt werden,

dass die gleichzeitige Gabe von zwei Antikörper besser gegen das Virus und häufige Varianten führt (https://www.nature.com/articles/s41586-021-03720-y, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=124938). Auch eine weitere Studie zeigte positive Effekte (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=126826).

Eine Studie, die Anfang 2021 veröffentlicht wurde berichtet von einer Studie, bei der Bewohner/innen und Mitarbeiter/innen mit Bamlanivimab primärpräventiv behandelt wurde, d. h. ohne, dass eine Infektion vorlag. Insbesondere die Heimbewohner/innen profitierten davon, indem keine Todesfälle auftraten im Gegensatz zur Scheinmedikamentgruppe (Placebo). Auch der Anteil der symptomatischen Verläufe konnte stark gesenkt werden. Auch bei bereits infizierten Heimbewohner/innen reduzierte die Gabe des Antikörpers deutlich die Schwere des Krankheitsverlaufs und ging mit weniger Todesfällen einher (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&n=1&nid=120427). Regeneron testete sein Produkt (Casirivimab/Imdevimab) auch bei Haushaltsangehörigen von COVID-19-Fällen als präventives Medikament. So konnte demonstriert werden, dass Infektionen deutlich reduziert wurden. Falls Infektionen doch auftraten, verliefen sie milder als in der Gruppe mit dem Scheinmedikament (https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00382-5/fulltext, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122883).

Ein weiteres derzeit von der EMA geprüftes Mittel ist Sotrovimab.

Lösliche ACE2-Rezeptoren

ACE2-Rezeptoren sind die Zielstrukturen für den Viruseintritt in Zellen. Lösliches ACE2 kann dies verhindern und wird in klinischen Studien derzeit getestet.

Blutreinigung

Ein neuer Ansatz bei schwer Erkrankten könnte die Blutreinigung, auch Apherese genannt, sein. Dieses Verfahren ist bei anderen Krankheiten bereits gut bekannt. Dabei kann man das Blut sowohl von Viren reinigen (40 % aller COVID-19-Patienten zeigen vorübergehend Viren im Blut) als auch von Entzündungsmediatoren (körpereigene Eiweiße, die in zu hoher Konzentration zu einer überschießenden Immunantwort führen) und gerinnungsfördernde Mediatoren reduzieren. Erste Studien laufen bereits. Ein in Deutschland schon vor Jahrzehnten entwickeltes und etabliertes Verfahren, die HELP-Apherese, wird demnächst in Italien getestet.

Weitere Therapieansätze

Das Antidepressivum Fluvoxamin zeigte in einer Studie an Studie mit über 150 Menschen eine signifikante Verbesserung (bessere Sauerstoffsättigung, weniger Atemnot). Der Wirkmechanismus wird in einer Wirkung auf die zelluläre Stressantwort gesehen. Würde man

diese eingrenzen, hofft man die fatale Immundysregulation bis hin zum Zytokinsturm bei schwer an COVID-19-Erkrankten verhindern zu können. Fluvoxamin soll nun in einer größeren Studie untersucht werden.

Manche Spezies wie Kameltiere produzieren Antikörper mit nur einer statt zwei Bindungsstellen, sogenannte Nanobodies. Der Vorteil dieser Nanobodies im Vergleich zur Anwendung von monoklonalen Antikörpern ist ihre hohe Stabilität, und dass sie beispielsweise inhalativ angewendet werden können. In Zellkulturexperimenten verhinderten solche Nanobodies die Infektion. Tierstudien und Studien am Menschen stehen aus. Ein interessanter anderer Ansatz ist die Verwendung eines Köderproteins (decoy), das SARS-CoV-2 an seiner Bindungsdomäne neutralisiert. In tierexperimenteller Untersuchung konnten Infektionen verhindert werden (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=118138).

Impfstoffe

Die meisten und aktuellsten Informationen finden sich zu Beginn der „Fragen und Antworten". Hier werden eher allgemeine Informationen zur Impfstoffentwicklung und Wirkungsweise behandelt.

Die weltweite Kooperation von Wissenschaftler/innen, Impfstoffherstellern und Zulassungsbehörden gehört sicherlich zu den erfolgreichsten und beeindruckendsten globalen Bemühungen im Kampf gegen die Pandemie. den Prozess der Impfstoffentwicklung und -zulassung gibt es hier einen sehr informativen Artikel des Paul-Ehrlich-Instituts mit dem Titel „COVID-19-Impfstoffentwicklung: schneller, aber sicher": https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=215884.
Impfstoffe gegen Coronaviren sind zuvor gegen andere Varianten (SARS, MERS) entwickelt worden. Aktuell gibt es drei in der EU zugelassene Impfstoffe. Es brauchte keinen Geniestreich, sondern langjährige Expertise in der Herstellung, also eine organisierte wissenschaftliche und biomedizinische Produktionskette, wie sie in vielen Forschungsinstituten und Pharma-Firmen vorliegt. Der limitierende Faktor ist Zeit, da die Herstellung eines Impfstoffs Studien verlangt, nicht zuletzt an freiwilligen Proband/innen. Ob der Impfstoff gut vertragen wird und außerdem wirksam ist, kann dann erst in einigen Monaten nach Verabreichung abgeschätzt werden. Dafür müssen Zehntausende Menschen über Monate beobachtet werden, nur so kann gezeigt werden, dass Infektionen oder schwere Krankheitsverläufe seltener mit Impfung auftreten. Auch seltene Nebenwirkungen werden nur so auffällig. Es kann auch sein, dass er nur bei manchen Menschen wirkt oder nur teilweise immun macht. Daher ist es gut, dass viele verschiedene Ansätze gleichzeitig entwickelt werden und wurden. Mehrere Hundert Impfstoffvarianten werden derzeit weltweit erforscht. Die meisten sind noch in der präklinischen Testung oder explorativen Entwicklungsphase. Mehrere Dutzend Impfstoffe werden am Menschen getestet (klinische Studien), befinden sich also bereits mindestens in Phase I-Studien (Studien zur Abschätzung der Verträglichkeit und Wirksamkeit bei wenigen in Phase I- und bei Phase II-Studien bei einer größeren Anzahl an Gesunden). In Phase III dürfen nur solche Medikamente gehen, die die Kriterien der Phase I und II bestanden haben. Derzeit laufen circa ein Dutzend Phase II-Studien. Die Bundesregierung förderte die

Impfstoffentwicklung in Deutschland: u. a. CureVac, Biontech und IDT Biologika. Letztere ist ein Vektorimpfstoff und wird auf Basis eines MVA (Modified-Vaccinia-Ankara) entwickelt. Im März 2021 wurde bekannt, dass das Vakzin eine nur geringe Effektivität zeigte. Die Entwickler/innen arbeiten an einer modifizierten Variante.

Das Paul-Ehrlich-Institut, das in Deutschland die Genehmigung klinischer Tests und die Zulassung von Impfstoffen als Bundeinstitut prüft, informiert auf seiner Homepage über die Forschung am Impfstoff und die derzeit laufenden klinischen Studien: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-node.html. Die WHO veröffentlicht ebenfalls laufend die Fortschritte in der Impfstoffentwicklung: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Eine Übersicht über den Stand der Impfstoffentwicklung findet man hier: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ Mehr detaillierte Informationen auch unter https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&aid=213335, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=214122.

Es war alles andere als selbstverständlich, dass einige Impfstoffe, wie die von Biontech/Pfizer oder Moderna so wirksam sind. Manche Impfstoffkandidaten erwiesen sich auch schon als unwirksam. Dabei hilft es sich vor Augen zu führen, dass Impfstoffentwicklungen bisher immer viele Jahre dauerten (siehe folgende Grafik).

Übliche Zeitspannen der Impfstoffentwicklung

Bei COVID-19 befinden sich mehrere Hersteller bereits in Phase III. Vier Impfstoffe sind derzeit in der EU zugelassen (Mai 2021)

Methoden

Im Folgenden die wichtigsten molekularen Strategien der Forscher/innen (siehe folgende Grafik). 1) Genbasierte Impfstoffe (Nukleinsäuren): Es werden mRNA oder DNA verabreicht, die dann im Körper in kurze Proteinsequenzen des Virus übersetzt (translatiert) werden. Diese Virusbruchstücke lösen dann eine Immunantwort aus – die deutschen Firmen Curevac und Biontech entwickelten mRNA-Impfstoffe. 2) Lebendimpfstoffe mit Vektorviren: Dabei wird ein harmloses Virus (häufig Adenoviren – wie die Impfstoff von Astrazeneca und Johnson & Johnson) als Vektor für Genabschnitte des SARS-CoV-2 verwendet. In der Zelle angelangt, ähnelt das weitere Prinzip den genbasierten Impfstoffen. Auch klassische 3) Totimpfstoffe oder 4) Peptidimpfstoffe (Bausteine des Virus) werden derzeit entwickelt.

Quelle: wikipedia.com

Strategien bei der Impfstoffentwicklung

Von links oben nach rechts oben gegen den Uhrzeigersinn: Inaktivierte Viren als (1) Tot- oder (2) abgeschwächter Lebendimpfstoff, (3) und (4) Proteinbestandteile, genbasierte Impfstoffe (mRNA oder (5) DNA), Vektorviren ((6) bakteriell oder (7) viral). Nach Verabreichung bildet der Körper im Idealfall bei allen Methoden neutralisierende Antikörper.

Die jeweiligen Technologien haben jeweils ihre Vor- und Nachteile. Vorteile von mRNA-Impfstoffen sind die einfache Herstellung in großen Mengen. Die Basis ist eine Plattformtechnologie. Würde das Virus mutieren, kann man anhand der existierenden Plattform die RNA schnell modifizieren. Allerdings gab es zuvor keinen zugelassenen Impfstoff. Vektorimpfstoffe erzeugen eine gute Immunität, sind aber unwirksam, wenn der/die Empfänger/in Antikörper gegen das Vektorvirus bildet. Seit wenigen Jahren gibt es Erfahrungen mit diesen Impfstoffen (Ebola, Dengue). Inaktivierte oder abgeschwächte Impfstoffe werden schon viele Jahre als Impfstoffe verwendet. Diese sind jedoch schwer in großen Mengen herzustellen. Peptidimpfstoffe zeigen wenig Nebenwirkungen, sind aber möglicherweise auch weniger wirksam.

Studienergebnisse

In diesem Absatz möchte ich einige Ergebnisse klinischer Studien mit den neuen Impfstoffen zusammenfassen – diese Zusammenstellung ist aber nicht umfassend, sondern bietet nur punktuelle Einblicke, teils auch schon von etwas länger zurückliegenden Studien. Informationen zu den Ergebnissen der großen Zulassungsstudien der Phase III der zugelassenen Impfstoffe finden sich am Anfang des Dokuments im Kapitel „Aktuelle Fragen zur Impfung".

Biontech veröffentlichte die Ergebnisse zweier Phase I-Studien mit ihrem mRNA-Impfstoff. Alle Probanden/innen wiesen hohe Titer neutralisierender Antikörper und keine schweren Nebenwirkungen auf: häufigstes Symptom waren Schmerzen an der Einstichstelle. Die Antikörpermengen waren sogar deutlich höher als bei Genesenen. Eine Phase II/III-Studie mit mehr als 40.000 Freiwilligen hat eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit gezeigt und führte im Dezember 2020 zur Zulassung in der EU. Auch ältere Studienteilnehmer/innen waren miteingeschlossen. 2021 will Biontech mit Pfizer mehr als zwei Milliarden Impfdosen herstellen.

Biontech verfolgte eine sehr gute Strategie. Sie hatten das Knowhow und die Erfahrung zur Herstellung hochwertiger Impfstoffe. Pfizer als großes Pharmaunternehmen hat die Kapazitäten und die Logistik zur Durchführung großer multinationaler Studien und zur Produktion im großen Maßstab. Solche Kooperationen gibt es mittlerweile öfters, wie Curevac und Bayer, Johnson & Johnson mit Janssen-Cilag etc.

Das US-amerikanische Unternehmen Moderna, das wie CureVac und Biontech mit einem mRNA-Impfstoff arbeitet, führt ebenfalls eine Phase III-Studie mit mehr als 30.000 Teilnehmer/innen durch. Zwischenergebnisse zeigten eine ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit wie der Biontech/Pfizer-Impfstoff. Dieser Impfstoff wurde Anfang 2021 zugelassen. Der Moderna Impfstoff wurde zuvor in einer separaten Untersuchung an 40 älteren Personen (20 waren 56-70 Jahre, 20 weitere > 71 Jahre) genauer untersucht. Der Impfstoff wurde gut vertragen, die Nebenwirkungen waren nicht anders als in den Vorstudien bei jüngeren Proband/innen. Außerdem entwickelten die Teilnehmer/innen eine vermutlich wirksame Immunität mit neutralisierenden Antikörpern und aktivierten T-Zellen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117000).
Moderna veröffentlichte Ergebnisse von parallellaufenden Tierversuchen an Affen. Diese wurden geimpft, anschließend mit dem Virus infiziert. Keines der geimpften Tiere erkrankte,

die antikörpervermittelte Immunität war teils dutzendfach höher als bei Genesenen und es zeigte sich ebenfalls eine starke T-Zell-Antwort (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115138). Ein mRNA-Impfstoff aus Großbritannien (kodiert für das Spike-Protein) führte in einer ersten klinischen Studie bei allen Probanden/innen zu Antikörpern, die als neutralisierend gewertet werden und erreichten oder überstiegen Konzentrationen, die bei Genesenen nach einer durchgemachten Infektion gemessen wurden.

Die mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax sind die ersten Vakzine, die auf einer mRNA-Plattform beruhen. Dabei wird nicht das Virus oder Teile davon verabreicht, sondern der Bauplan für das Spike-Eiweiß. Zellen, die diese mRNA aufnehmen, produzieren anschließend dieses Eiweiß (jedoch nicht das gesamte Virus!) und präsentieren es Immunzellen, die daraufhin eine hochspezifische Immunantwort generieren, die der Immunität nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion im Wesentlichen ähneln soll. mRNA ist eine Abschrift der DNA, die auch der Körper nutzt, um Eiweiße herzustellen. Diese Botenmoleküle sind jedoch kurzlebig und werden nach einiger Zeit abgebaut. Daher lagern sich mRNA-Impfstoffe also nicht in das menschliche Erbgut ein oder verändern es in sonstiger Weise. Die Phase-III-Studien, die zur Zulassung des Impfstoffs von Biontech/Pfizer (und sehr ähnlich auch bei Moderna) durchgeführt werden (diese Studien laufen noch weiter), sind mit die größten Impfstudien aller Zeiten. Mehrere 10.000 Menschen wurden entweder mit dem Impfstoff oder mit einem Placebo (ohne das Vakzin) behandelt. Die Erkrankungshäufigkeit war um über 90 % in den Gruppen mit den Vakzinen vermindert. Die Ergebnisse waren besser als viele erwartet hatten. Es besteht eine gute Chance, dass mRNA-Impfstoffe künftig eine wesentlich größere Rolle spielen werden, auch im Kampf gegen Krebs. Impfreaktionen, die die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Vakzin zeigen, sind z. B. lokale Schmerzen an der Einstichstelle oder grippeähnliche Symptome für wenige Tage. Das Impfreaktionsprofil ist sehr ähnlich zu herkömmlichen Impfstoffen, jedoch treten diese Symptome etwas häufiger auf als bei sonstigen bereits zugelassenen Impfstoffen mit anderer Plattform (z. B. Totimpfstoffe, bei denen der Erreger abgetötet verabreicht wird). Langzeitnebenwirkungen wie die meist milden Herzmuskelentzündungen sind sehr selten. Die Firmen wie auch die Arzneimittelbehörden werden weiterhin unbekannte Nebenwirkungen dokumentieren und bewerten.

Aufgrund der Ergebnissen einer Phase I/II-Studie, die neutralisierende Antikörper bei Proband/innen nachweisen konnte und keine schweren Nebenwirkungen nach Einsatz eines vektorbasierten Impfstoffes zeigte, gab das internationale Pharmaunternehmen Astrazeneca, das mit der Oxford-Universität zusammenarbeitet, bekannt, einen Impfstoff bis Ende des Jahres 2020 auf den Markt zu bringen (hier zur Studie: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext). Dieses Unternehmen führt eine Phase III-Studie durch. Die positive Bewertung der Zwischenergebnisse führte am 29. Januar 2021 zu Zulassung in der EU.

Vaxzevria, als Produkt einer Kooperation der schwedisch-britischen Firma Astrazeneca und der Universität Oxford wurde Ende Dezember in Großbritannien zugelassen. Hier die Ergebnisse der Zulassungsstudie: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext. In der EU ist er seit 29. Januar zugelassen. Dieser Impfstoff gehört

anders als die eben vorgestellten Vakzine zu den Vektorimpfstoffen. Bislang wurden zwei Impfstoffe auf Basis dieser Technologie zugelassen: gegen Dengue-Fieber und Ebola. Bei dem Vakzin gegen SARS-CoV-2 wurde ein nicht mehr vermehrungsfähiger Adenovirus so verändert, dass infizierte Zellen das Spike-Eiweiß produzieren, sehr ähnlich den mRNA-Impfstoffen. Auch wird kein vollständiges Virus hergestellt. Die Phase-III-Studien zeigten eine geringere Wirksamkeit als die mRNA-Impfstoffe (bei allen Teilnehmer/innen 70 %; nach heutigem Dosisabstand von zwölf Wochen über 80 %). Ein Vorteil des Vakzins ist die Möglichkeit der längeren Lagerung bei Kühlschranktemperaturen. Dieser Impfstoff zeigte auch bei Personen über 70 Jahren eine robuste Immunantwort. Ältere Personen hatten sogar weniger Nebenwirkungen.

Chinesische Wissenschaftler/innen veröffentlichten die Ergebnisse der ersten Phase einer klinischen Studie mit einem Vektorvirus-Impfstoff, der das Gen für das Spike-Protein trägt. Keiner der Probanden/innen zeigte schwere Nebenwirkungen. Antikörper konnten nachgewiesen werden, deren Menge über die Zeit zunahm.

Es wird noch mehrere Monate dauern, bis die Impfstoffe flächendeckend verfügbar sind. Derzeit wird aufgrund der Knappheit an Impfstoffen nach einer Prioritätsempfehlung der Ständigen Impfkommission (mit Leopoldina und dem Deutschen Ethikrat) geimpft. Menschen aus Risikogruppen (besonders Ältere) und Berufsangehörige, die mit Risikogruppen oder COVID-19-Kranken in Kontakt kommen oder ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, haben höhere Priorität. Es wird damit gerechnet, dass es selbst im günstigen Fall das ganze nächste Jahr 2022 dauern könnte, bis allen Menschen weltweit ein solcher Impfstoff zur Verfügung gestellt werden kann. Allerdings wird in den nächsten Monaten mit weiteren zugelassenen Impfstoffen gerechnet (u. a. Novavax, Curevac).

In Südafrika läuft derzeit eine große Impfstudie mit dem Tuberkuloseimpfstoff BCG. Frühere Studien zeigten, dass BCG bei Geimpften die Anzahl von Atemwegserkrankungen reduziert. Eine ähnliche Auswirkung erhofft man sich bei COVID-19. Es laufen auch Untersuchungen mit dem Polioimpfstoff OPV. Tuberkuloseimpfstoffe sind schon seit zwei Jahrzehnten in Deutschland nicht mehr gegen Tuberkulose empfohlen.

Kontroverse: Ein Problem beim Wirksamkeitsnachweis ist, dass geimpfte Personen bei geringer Neuinfektionsrate zu selten wirklich „getestet" werden, ob die Impfung also zu Immunität geführt hat. Es wurde daher schon überlegt, ob man eine Impfung an Freiwilligen (natürlich gesunde, jungen Menschen) testet und dem Virus aussetzt. Ethisch ist das sehr problematisch und eventuell nur bedingt aussagekräftig. Das Nebenwirkungsprofil und die Immunisierung könnte in der sonstigen Bevölkerung, gerade in den Risikogruppen, anders sein. Solche „Human Challenge" Versuche laufen derzeit in England ohne und später nach Impfung.

Man weiß immer besser, welche Antikörper das Virus neutralisieren können. Daran kann man die Impfstoffentwicklung anpassen und eine Immunität nach Impfung im besten Fall auch ohne Infektion ermitteln. Wissenschaftler/innen des Paul-Ehrlich-Instituts konnten zeigen, dass Teile des Spike-Proteins, gegen das neutralisierende Antikörper gebildet werden, hochkonserviert zwischen SARS-CoV-2 und SARS-CoV-1, dem Erreger von SARS, sind. Es besteht die Hoffnung, dass eine Immunisierung gegen diese Bereiche sogar vor möglichen

künftigen Varianten des Virus oder gar anderen Coronaviren schützen könnte. Da das Virus das Spike-Protein essentiell für den Zelleintritt benötigt, bleibt zu hoffen, dass es hier nicht zu Varianten kommt, die der Immunität komplett entgehen können. Daher versuchen die Impfstoffentwickler, dass die Immunität nach Impfung sehr breit induziert wird, sodass es nicht zu sogenannten Escape-Mutationen kommt. Deswegen ist es gut, dass viele verschiedene Impfstrategien verfolgt werden, auch um den weltweiten Bedarf decken zu können. Außerdem könnte man dadurch die Wahl des Vakzins individuell anpassen (nach Vorerkrankungen, Status des Immunsystems).

Für den Einsatz von Vakzinen ist ebenfalls wichtig, wie sie gelagert werden können. Für den Einsatz in Praxen müssen diese mindestens mehrere Tage in Kühlschränken lagerungsfähig sein. Eine geringe Kühlanforderung ist besonders für den Einsatz in armen Ländern bedeutsam.

Es bleibt außerdem zu hoffen, dass sich die reichen Länder bereit erklären, wenn sinnvoll, die Technologien zur Herstellung der Impfstoffe mit ärmeren Ländern teilen oder diesen den Impfstoff zur Verfügung stellen, wie es in der COVAX-Initiative vereinbart wurde.

Präventive Maßnahmen

Alles was zu einem „guten" Lebensstil gehört, hilft gegen COVID-19: gute Ernährung (Obst, Gemüse, Vitamine), ausreichend Schlaf, Bewegung in der Natur, Schonen, wenn man sich erschöpft oder krank fühlt. Die Immunantwort bei einer Infektion aber auch bei einer Impfung ist nachgewiesenermaßen effektiver, wenn man gut mit sich selbst umgeht. Besonders ältere Menschen dürften davon noch mehr profitieren. Laut Obduktionsbefunden aus Hamburg und der Schweiz hatten fast alle Patienten Vorerkrankungen, besonders des Herzens und der Gefäße. Weiterhin konnte ein Zusammenhang mit schweren Verläufen und Luftverschmutzung gezeigt werden, besonders wenn es bereits eine Vorerkrankung der Lunge gab (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611121000196, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=123022).

Regelimpfungen sollten ebenfalls nach Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) vorgenommen werden. Es wird auf die besondere Bedeutung der Influenza-Impfung hingewiesen. Man schützt sich dadurch vor einer Doppelinfektion mit SARS-CoV-2 und schützt auch andere. Außerdem entlasten weniger Grippeerkrankungen das Gesundheitssystem während der Pandemie. Besonders wichtig ist diese Impfung für Risikogruppen (> 60 Jahre, Kinder, Jugendliche, Schwangere ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel, Erwachsene mit chronischen Krankheiten).

Persönliche Einschätzung: Es wäre wünschenswert, wenn öffentliche Gesundheitsmaßnahmen insbesondere das langfristige Ziel eines gesunden Lebensstils und der Prävention von vermeidbaren Volkskrankheiten betonen. Sie wären vor allem auf lange Sicht vielleicht die wirksamsten Mittel überhaupt für eine geringere Krankheitslast in der Bevölkerung, unabhängig von COVID-19! Dazu gehört z. B. die Bevorzugung gesunder Ernährung, kein Tabakkonsum und Förderung von Bewegung. Es ist nie zu spät damit anzufangen: schon tägliches Spazieren hat schnelle und nachhaltige Effekte auf die meisten Organsysteme und stärkt das Immunsystem. Die Initiative der britischen Regierung mit einer

breit angelegten Gesundheitskampagne mit besserer Ernährung, Gewichtsreduktion und Fitnesskursen als medizinische Maßnahme ist in diesem Zusammenhang sehr begrüßenswert. Man muss sich verdeutlichen, dass die Abwehr der Virusinfektion auch nach einer Impfung immer vom körpereigenen Immunsystem erfolgen muss. Daher ist es mehr als einleuchtend, dass das nur in einem intakten Organismus möglich ist. Die Autoren des „Global Burden of Disease" des Lancet betonten kürzlich, dass die Pandemie auf eine Weltbevölkerung trifft, deren Gesundheit ohnehin schon in einem schlechten Zustand ist. So gehören viele COVID-19-Risikofaktoren zu Bedingungen, die auch zuvor schon in großem Ausmaß die Gesundheit beeinträchtigten und eine großen Teil der weltweiten Todesursachen ausmachen. Zwar steige die Lebenswartung z. B. in Deutschland, aber die „gesunde" Lebenserwartung liegt bei unter 70 Jahren. In manchen hoch entwickelten Ländern wie den USA sinkt der Gesundheitszustand der Bevölkerung sogar. Somit haben nicht infektiöse Krankheiten eine entscheidende Rolle für die Schwere der Pandemie gehabt, da der Gesundheitszustand unsere Widerstandsfähigkeit gegen COVID-19 herabgesetzt hat. Der Leiter der Studie Murray sagte dazu: „Viele dieser Risikofaktoren sind vermeidbar und behandelbar, und ihre Bekämpfung wird enorme soziale und wirtschaftliche Vorteile bringen". (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=117455). Auf keinen Fall soll damit aber von „Verantwortung" für einen schweren Verlauf bei der Person selbst gesehen werden: Niemand wusste, dass COVID-19 bestimmte Menschengruppen trifft. Außerdem ist der größte Risikofaktor das Alter unabhängig von Krankheiten. Viele der Vorerkrankungen, die auf einen ungesunden Lebensstil zurückzuführen sind, haben außerdem ihre Ursache sehr stark in Bedingungen, die diese Menschen sozial stark benachteiligen.

Fortsetzung bisheriger Therapien von Grunderkrankungen

Gerade Menschen mit Vorerkrankungen haben derzeit Angst, dass sie sich durch den Besuch von Gesundheitseinrichtungen anstecken oder ob die Therapie ihrer Grunderkrankung unterbrochen werden sollte. Ich kann hierzu wenig Informationen geben: es betrifft sehr viele komplexe Fachbereiche und sollte mit den behandelnden Ärzten/innen besprochen werden. Generell wurde aber von vielen medizinischen Fachgesellschaften vor „stillen Toten" gewarnt: Menschen, die nicht an, sondern wegen Corona sterben: weil sie trotz lebensbedrohlicher Krankheiten wie Herzinfarkt zu spät das Gesundheitssystem kontaktieren, Vorsorgeuntersuchungen ausließen oder sich nicht mehr impfen ließen. Sie betonen weiterhin, dass die Ansteckungsgefahr in Kliniken geringgehalten wird und Kapazitäten für die Behandlung weit ausreichend sind. Es scheint so, dass wenn die Grunderkrankung gut medikamentös eingestellt ist – selbst bei einer immunsuppressiven Therapie, der Körper das Virus besser bekämpfen kann.

Fachinformation zu ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, Statine: Da SARS-CoV-2 über ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) in die Zellen der Atemwege eindringt, wurde vermutet, dass es bei Einnahme der Antihypertensiva (Blutdruckmittel) wie ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten zu negativen Interaktionen kommt. In laborexperimentellen Studien erhöhten ACE-Hemmer die ACE2-Expression. Daher wurde befürchtet, dass eine Therapie sogar nachteilig sein könnte. Bisher gibt es dafür jedoch keine Hinweise in Studien bei COVID-19-

Patienten. Kürzlich wurden Daten einer randomisierten Studie vorgestellt. Eine Gruppe bekam weiterhin ACE-Hemmer, bei der anderen Gruppe wurden die Substanzen für einen Monat abgesetzt. Die Patientengruppen unterschieden sich nicht in ihrem Krankheitsverlauf. Möglicherweise, da nur das im Blut gelöste ACE2 unter dieser Therapie erhöht ist, nicht aber das auf der Zelloberfläche befindliche (https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15841, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=116166). Einen interessanten Artikel mit Empfehlungen findet man hier (eventuell veraltet): https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&aid=213329. Eine retrospektive Analyse aus China sah keine Hinweise auf schwerere Verläufe bei Patienten, die diese Medikamente einnahmen. Möglicherweise könnten ACE-Hemmer sogar einen milderen Verlauf begünstigen (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/SW/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=112534). Diese Studien scheinen sich in letzter Zeit weiter zu bestätigen. In einer allerdings retrospektiven Analyse (solche Studien haben weniger Aussagekraft, weil sie anfällig für Verzerrungen sind) wurde bestätigt, dass Bluthochdruck mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist. Patienten, die mit Antihypertensiva behandelt wurden, starben seltener. Das galt auch, eventuell sogar besonders, für ACE-Hemmer (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=113553). Auch eine Studie, die im August veröffentlicht wurde, wies eine signifikante niedrigere Sterblichkeit bei Einnahme von ACE-Hemmern oder Sartanen (AT1-Antagonisten) auf (https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-020-00880-6, https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=115913). Auch die cholesterinsenkenden Statine wurden näher untersucht, da auch sie in Tierexperimenten die Konzentration von ACE2 erhöhten. Es wurden jedoch auch bei diesen keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko gefunden, auch in Kombination mit ACE-Hemmern. Überraschenderweise zeigte sich eine eventuell sogar schützende Wirkung: Personen, die diese Medikamente nahmen, hatten mildere Verläufe.

Persönliches Resümee

Ich hoffe, die aufgeführten Informationen helfen sicherer durch die Krise zu kommen. Ich glaube, je mehr wir uns mit der Realität auseinandersetzen, desto bessere Entscheidungen treffen wir: für uns, für unsere Umgebung und alle anderen Menschen. Dann können wir alle einander helfen und Ängste, die nichts mit einer realen Situation zu tun haben, werden weniger. Sorgen oder sogar Ängste sind normal, aber je besser man informiert ist, desto häufiger werden sie auch ohne Grundlage sein oder deutlich schwächer. Im besten Fall führt es auch zu Handlungen, um die Situation zu verbessern. Wobei das sicher nicht in jeder Situation möglich ist. Was ich bei mir selber während der ersten Welle merkte: Man muss mehr im Moment entscheiden. Und es ist wichtig offen zu bleiben, sich selbst zu korrigieren, auf sichere Informationsquellen setzen (z. B. Regierungserklärungen zur Pandemie, Gesundheitsbehörden, RKI, ich habe mich bemüht, dass auch diese Schrift eine solche Quelle ist). Wir wissen nicht, was genau passieren wird in nächster Zeit, vermutlich in größerem Ausmaß als bisher in unserem Leben. Unsicherheiten betrafen zuvor bei den meisten von uns nur unser eigenes Leben. Mir wurde dabei nochmal viel deutlicher bewusst, dass viele Menschen weltweit ihr ganzes Leben mit Unsicherheiten, die über ihr eigenes Leben hinausgehen, auskommen müssen. Die wirksamen Impfstoffe haben uns davor bewahrt, dass viel mehr Menschen gestorben wären. Alleine in Deutschland wären es mit großer Sicherheit (das kann die Wissenschaft sehr gut berechnen) mehrere Hunderttausende gewesen, mit der Delta-Variante vielleicht sogar mehr als eine Million. Jede/r weitere Geimpfte zählt. Nun ist es auch wichtig, dass wir möglichst allen Menschen weltweit eine Impfung ermöglichen. Das ist schon menschlich geboten und schützt alle vor weiteren Varianten. Die Sehnsucht ist verständlicherweise bei allen groß, dass wir einen „Freedom Day" haben können, ein Tag, an dem alles wieder wie vorher ist. Jedoch scheint es mir deutlich vernünftiger, angesichts aller Variablen (noch nicht Geimpfte hier und weltweit, Dauer des Impfschutzes, anstehender Winter, mögliche schwere Grippewelle) nicht von einem Tag auf den anderen alle Infektionsschutzmaßnahmen hinter uns zu lassen. Ein abgestuftes Verfahren und immer wieder die Kontrolle, welche Effekte die Reduktion der Maßnahmen ausgelöst haben, scheinen sinnvoll.

Wir alle, besonders Mitarbeiter/innen des Gesundheitswesens, sollten mehr noch als sonst, nicht unreflektiert unsichere Informationen äußern oder Pauschalmeinungen vertreten, was ich anfangs auch machte. Man kam in Gespräche zu dem Thema und teils gab ich auch nur das wieder, was andere sagten oder man aus unbekannter Quelle mitbekam. Das mag bei früheren Themen unwichtig und ohne Auswirkungen gewesen sein, hier nicht! An dieser Unsicherheit der Zukunft ist auch nicht irgendjemand pauschal schuld, es ist eine momentane Begebenheit, der wir uns aber nicht tatenlos ergeben müssen. Wenn alle mithelfen, haben wir die Ressourcen, dieser Herausforderung zu antworten. Die meisten Konsequenzen und Maßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie haben wir sehr solidarisch überwunden. Persönlich denke ich, dass historisch betrachtet die globalen Anstrengungen und die weltweite Zusammenarbeit, sei es bei der Erforschung der Krankheit, der Entwicklung von Therapien und Impfstoffen, als sehr positiv bewertet werden wird. Auch wenn es vieles gibt, was besser laufen könnte – wir Menschen können nun erstmals viel lernen, wie wir zusammen mehr erreichen können. Und wir beweisen gerade, dass das nicht nur Idealismus ist. Mehrere erfolgreiche

Impfstoffentwicklungen innerhalb nur eines Jahres sollten Grund genug sein, dass sich die Menschheit symbolisch auf die Schulter klopft. Ich glaube, dass die einseitige Sicht auf Versäumnisse und unsolidarische Verhaltensweisen Egoismen eher fördern und zu Verdruss und Tatenlosigkeit führen.

Eine Umfrage, an der das RKI beteiligt war, zeigte, dass Menschen in Deutschland gut informiert sind über die Pandemie. Eine Umfrage zeigte, dass die meisten Menschen in Deutschland die Hygiene- und Abstandsregeln einhielten, jedoch werden diese seltener von Jüngeren und Männern befolgt (Umfrage von 2020). In der zweiten Welle fühlten sich nur noch die Hälfte zum Thema gut informiert, im Juni 2021 waren es noch zwei Drittel.

Wir leben glücklicherweise in einem Land, das eine mit anderen Ländern vergleichsweise sehr gute Gesundheitsversorgung aufweist. Das Gesundheitssystem hatte an vielen Standorten Zeit sich vorzubereiten. Die Wissenschaftsakademie Leopoldina weist als Lehre aus dieser Krise richtig daraufhin, dass das Gesundheitssystem nicht primär nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten funktionieren darf. Sie sehen gerade in der Pandemie eine Bewährung eines starken ambulanten Sektors und Kliniken, die sich am Patientenwohl und nicht am Gewinn orientieren. Hier erhoffen sie sich weitere Veränderungen in der Zukunft. Bestürzend sind jedoch Berichte und Prognosen von Hundertausenden Kindern, die als indirekte Folge der Pandemie durch Unterernährung, mangelhafte Hygiene und Aussetzen von Impfungen sterben und von vielen Millionen Kindern, deren Situation sich dramatisch verschlechtert hat durch die Pandemie (https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31647-0.pdf). Mehrere Studien, auch eine große Studie aus Deutschland (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&aid=216647), zeigen, dass Kinder und Jugendliche stärker psychisch belastet sind, besonders, wenn sie aus Familien kommen, in denen ohnehin ein schlechtes Klima herrscht. Während der dritten Welle mahnten Fachgesellschaften für die psychische Gesundheit von Kindern eindringlich, dass große Anstrengungen vorgenommen werden müssen, da sich sehr bedenkliche Zeichen in Bezug auf die psychische Gesundheit von Kindern und insbesondere Jugendliche häufen. Am schlimmsten sei die soziale Isolation (https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=122468).

Wir wissen mittlerweile sehr viel über das Virus und die Krankheit. Zwischenergebnisse können sich als falsch herausstellen. Wir wissen, dass das Virus bei ungebremster Verbreitung und zeitgleicher Überlastung des Gesundheitssystems mit einer hohen Sterblichkeit einhergehen kann. Einige Prognosen klingen düster – aber führen zu präventiven Maßnahmen und im besten Falle zu einer deutlichen Milderung des vorhergesagten Verlaufs. Man sollte bei Ausbleiben solcher schlimmen Zustände danach aber nicht reflexartig die Notwendigkeit dieser Maßnahmen kritisieren – sie umfassend zu evaluieren ist aber richtig. Die Pandemie und unser Umgang damit ist wie ein riesiges Experiment, dessen Ende wir nicht kennen, aber mehr und mehr zeichnet sich Erleichterung ab. Die wirksamen Impfstoffe sind ein „game changer". Nun ist es wichtig, dass sich noch möglichst viele Unentschlossene impfen lassen. Übrigens zeigte eine Studie, dass sich Menschen am ehesten von anderen aus dem direkten sozialen Umfeld für eine Impfung überzeugen lassen.

Es ist enorm wichtig, dass wir mündig werden im Umgang mit dem Wissen zur Pandemie. Der Wissenszuwachs ist enorm und teils unübersichtlich. Sicherlich wird es immer wieder auch falsche Ergebnisse geben und im schlimmsten Fall auch bewusste Fälschungen. Jedoch weist nichts darauf hin, dass dies im großen Maßstab und organisiert passiert. Das würde auch gar nicht funktionieren, da Forschung auf informationeller Ebene zwar gut vernetzt ist, aber Ideen weitgehend autark und dezentral entstehen und umgesetzt werden. Wissenschaft kann aber nie von endgültigen Wahrheiten sprechen und doch ist sie bei vielen Themen am nächsten an der Wahrheit dran. Das Reizvolle an ihr ist, dass sie sich ständig selbst kritisiert, ja kritisieren muss, sich dynamisch ändert. Das heißt aber keineswegs, dass wir noch nichts wissen oder alles unsicher ist. Zum Thema „Gefährlichkeit" des Coronavirus gibt es in der Fachwelt keinerlei Zweifel, dass die Pandemie ohne Maßnahmen deutlich schwerwiegender abläuft wie selbst schwere Grippewellen. Das zeigte sich mehrfach an verschiedenen Orten völlig unabhängig. Das WISSEN wir. Wir wissen genug, um Entscheidungen zu treffen. Wir kennen die Gegenmittel gegen die Pandemie und können deren Wirkung unmittelbar erkennen. Man stelle sich nur vor, wie es uns in früheren Jahrhunderten ohne die Möglichkeiten der Wissenschaft und Medizin ergangen wäre.

Es ist auch wichtig zu verstehen, wie schwer es für Verantwortliche ist, die richtigen Entscheidungen zu treffen. Nicht mal Experten/innen wissen, wie sich die Pandemie in Zukunft entwickelt. Die meisten, mich eingeschlossen, fühlen sich von der Regierung und den beratenden Experten/innen (das unaufgeregte Robert-Koch-Institut und dessen Leiter Prof. Dr. Wieler; der Virologe Prof. Dr. Drosten, das Deutsche Ärzteblatt insbesondere als Informationsquelle im medizinischen Sektor) gut informiert und geführt. Einfache Lösungen gibt es leider nicht. Vieles werden wir mit möglichst vielen Fakten im Kopf und Zuversicht im Herzen auch nach Bauchgefühl entscheiden müssen.

Und nicht zuletzt können wir in Zeiten der Krise viel hinzulernen: Welche Verhaltensweisen, die ich „gezwungenermaßen" übernehmen musste, möchte ich sogar beibehalten (z. B. ruhigerer, gesünderer Lebensstil)? Wie sehr schätze ich meine sozialen Kontakte? Wie sensibel ist unser aller Wohlergehen? Wohl mehr als wir dachten! Nicht nur unsere Gesundheit ist nichts Selbstverständliches, auch die Intaktheit der Natur, deren Zerstörung die Umweltministerin Svenja Schulze bemerkenswerterweise als Urkrise der Corona-Krise ausmachte. Kürzlich kam es zu einer großen globalen Initiative von Ärzten/innen und anderen Gesundheitsberufen, die einen Brief an die G20-Staaten verfasst haben. Darin fordern sie die Erhaltung der Lebensgrundlagen des Planeten. Unter anderem würde dies sonst zu einer extremen Zunahme von Krankheiten führen. Können solche nun vielleicht deutlich realistischeren globalen Krisenszenarien – wie Pandemien, Weltkrieg, Armut, Wirtschaftskrisen und Umweltzerstörung (das sind die fünf großen Gefahren für die Menschheit nach Hans Rosling) zum Teil noch viel fatalere Folgen als die aktuelle Krise haben? Hans Rosling wies in seinem bemerkenswerten Buch „Factfulness" auf die extreme Unwissenheit in der Bevölkerung über die enormen Fortschritte hin, die die Menschheit in den letzten Jahrzehnten machte. Durch die extrem negative und falsche Sicht verlieren wir neurotisch den Blick auf das Wesentliche: eben jene fünf von ihm genannten Gefahren. Jedes komplexe System, das wissen Mediziner/innen und Wissenschaftler/innen, braucht für ein dauerhaftes Bestehen Robustheit. Das gilt für unseren Körper, unsere Gesellschaft und die Natur. Dieser Mangel wird uns momentan sehr bewusst:

im Gesundheitssystem (in Deutschland glücklicherweise aber doch in Grenzen vorhanden!), in der Wirtschaft, vielleicht auch in unseren sehr persönlichen Kräften und Ressourcen.

Es zeigt außerdem dramatisch die extreme Gefährlichkeit von irrationalen Politikern (Bolsonaro, Trump, Johnson, u. a.). Rechtspopulismus und Ignoranz werden zu keiner Lösung wichtiger Menschheitsfragen beitragen, das sollte damit bewiesen sein. Aber auch demokratische westliche Demokratien müssen selbstkritisch mit sich umgehen, gerade auch wegen des zerstörerischen Umgangs mit der Umwelt, der einen wesentlicher Anteil an der Ursache der aktuellen Krise darstellt!

Man konnte im Sommer 2020 den Eindruck gewinnen, dass sich zwei Lager bildeten, die einen, die auf möglichst vollständige Rückkehr zur alten Normalität drängten, die anderen, die vorsichtiger waren. Natürlich ist das etwas überspitzt formuliert. Seit uns die zweite Welle aufzeigte, dass die Pandemie bei Weitem nicht überwunden ist, schien wieder mehr Einigkeit zu herrschen. Das ist gut, aber es wäre schade, wenn wir daraus nichts lernen. Wir werden noch länger mit der Pandemie leben müssen. Wir dürfen zuversichtlich sein, dass die Medikamentenforschung, die bereits Erfolge erzielt hat, noch bessere Behandlungen findet und wir haben nun als Menschheit die besten Mittel gegen die Pandemie in der Hand: Vernunft und wirksame Impfstoffe. Wir können berechtigt hoffen, dass wir in nicht zu ferner Zukunft keine Einschränkungen haben werden.

Es hilft schon mal, wenn uns allen bewusstwird, dass wir da nur zusammen durchkommen mit Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft – die ich auch überall sehe; dass wir leider unser Verhalten – nur übergangsweise – ändern müssen. So tat es mir gut, Euch diese Seiten zu verfassen. Herzliche Grüße und danke fürs Lesen!

Quellen und weiterführende Informationen

Robert-Koch-Institut

www.rki.de/covid-19 (Hinweis: Das Robert-Koch-Institut bittet auf der Homepage um Ergänzung ihres Informationsmaterials.)

Antworten zu häufigen Fragen: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/gesamt.html

Steckbrief zu COVID-19:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html

Risikobewertung:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html

COVID-19-Dashboard (Fallzahlen nach Bundesländern und Landkreisen):
https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4

Fallzahlen: www.rki.de/covid-19-fallzahlen

Ausweisung internationaler Risikogebiete:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogebiete_neu.html

Informationen in leichter Sprache: https://www.rki.de/DE/Service/Leichte-Sprache/LS_Corona-Ratgeber_tab-gesamt.html

Suche des passenden Gesundheitsamts: https://tools.rki.de/PLZTool/

Nationaler Pandemieplan:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Pandemieplan.html

Epidemiologische Bulletins (sehr informative Veröffentlichungen zu allen Themen und der aktuellen Lage der Pandemie):
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_form.html

Flussschema Testkriterien:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Massnahmen_Verdachtsfall_Infografik_DINA3.pdf?__blob=publicationFile

Hinweise zu Testverfahren:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html

Fachinformation zum Umgang mit Probenmaterial (Abstriche, Serum):
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html

Flyer häusliche Isolierung von COVID-19-Patienten in ambulanter Behandlung:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Flyer_Patienten.pdf?__blob=publicationFile

Flyer Quarantäne für Kontaktpersonen:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/Flyer.pdf?__blob=publicationFile

Kontaktpersonennachverfolgung (zweiter Link führt zum Flyer): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Grafik_Kontakt_allg.pdf?__blob=publicationFile

Vorgehen bei Häufung von Erkrankungen:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Leitfaden_OEGD_COVID-19.pdf?__blob=publicationFile

Risikogruppen:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogruppen.html

Hygienemaßnahmen für Pflege und Behandlung:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Altenpflegeheime.html?nn=13490888

Hinweise zum An- und Ablegen von persönlicher Schutzausrüstung für Fachpersonal:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/PSA_Fachpersonal/Dokumente_Tab.html

Ambulantes Management (leicht erkrankte Verdachtsfälle und COVID-19-Patienten, die zu Hause versorgt werden):
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/ambulant.html

Therapie und derzeit laufende Studien: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html;jsessionid=A8ED36B97C680C5FAEC5AB34269249DD.internet081?nn=2386228

STAKOB (Ständige Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger) zu Diagnostik und Therapie: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile

Fachgruppe COVRIIN (Fachberatung zu COVID-19 an der Schnittstelle Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin):
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN.html,
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Infektiologie_Berater_Netzwerk/IBN_node.html

Entlassungskriterien (zweiter Link führt zum Flyer):
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement-Infografik.pdf?__blob=publicationFile)

Fragen und Antworten zur Impfung: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/gesamt.html;jsessionid=D320EA552131475AB5B2D57F09569685.internet062

COVID-19 und impfen: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/COVID-19.html

Surveillance und Studien: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/Projekte.html

Datenbanken zu klinischen Studien: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/ZS/klinischeDaten.html;jsessionid=F6ACF0EE41DF7F63CD70BF1BEA0B4D56.internet062?nn=13490888

DIVI-Intensivregister mit Echtzeitdaten zur Belegung mit COVID-19-Patienten: https://www.intensivregister.de/#/index

Deutsches Ärzteblatt

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/SARS-CoV-2

Intensivpflichtige COVID-19-Patienten: https://www.aerzteblatt.de/archiv/213160/SARS-CoV-2-Infektion-Wenn-COVID-19-Patienten-intensivpflichtig-werden

Klinische Leitlinie: https://www.aerzteblatt.de/archiv/217226/Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19

Weitere Links zu Therapie und klinische Studien

https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/COVID-19?s=&p=1&n=1&nid=112047

https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/COVID-19/index.html

AWMF-Leitlinien zu COVID-19: https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html

Kurzform der S3-Leitlinie zur stationären Behandlung: https://covid-evidenz.de/wp-content/uploads/2021/03/CEOsys_EvidenceBrief_S3Behandlung-1.pdf

Auflistung von Behandlungsstudien durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung: https://dzif.clinicalsite.org/de/cat/2084

Auflistung von europäischen Behandlungsstudien: https://www.clinicaltrialsregister.eu/

Auflistung internationaler Behandlungsstudien durch das Forschungsnetzwerk Cochrane: https://covid-nma.com/dataviz/

Regierung und öffentliche Gesundheitseinrichtungen

Bundesregierung: https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus

Informationen der Regierung in verschiedenen Sprachen: https://www.integrationsbeauftragte.de/ib-de/amt-und-person/informationen-zum-coronavirus

Corona-Regelungen in den Bundesländern: https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/corona-bundeslaender-1745198

Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG): https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus.html https://www.zusammengegencorona.de/

Reisewarnungen des Auswärtigen Amtes: https://www.auswaertiges-amt.de/de/ReiseUndSicherheit/covid-19/2296762

Europäische Arzneimittelbehörde EMA zu Impfstoffentwicklungen: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19#research-and-development-section

Paul-Ehrlich-Institut (Bundesinstitut für Impfstoffe, prüft Impfstoffe in Deutschland): https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-node.html

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) über Infektionsschutz.de (informiert umfassend zu Hygiene, Verhalten bei Symptomen und in Quarantäne): www.infektionsschutz.de/coronavirus

In anderen Sprachen: https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/informationen-in-anderen-sprachen.html

Informationen für chronisch kranke Menschen: https://www.infektionsschutz.de/fileadmin/infektionsschutz.de/Downloads/Merkblatt-chronisch-kranke-Menschen-Coronavirus.pdf

Verhaltensempfehlungen in verschiedenen Situationen (u. a. Risikosituationen, berufliches Umfeld, ältere oder chronisch kranke Menschen, Verdacht auf Corona, Reisen aus einem Risikogebiet, Quarantäne): https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/wie-verhalte-ich-mich.html

Informationen zum Infektionsschutz in Schulen: https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/materialiendownloads/bildungseinrichtungen.html

Kassenärztliche Bundesvereinigung (Informationen für medizinisches Fachpersonal und Patienten): http://www.kbv.de/html/coronavirus.php

116117 (Onlinehilfe bei Verdacht auf eine COVID-19-Infektion): https://www.116117.de/de/coronavirus.php#

Stiftung Deutsche Depressionshilfe: https://deutsche-depressionshilfe.de/corona

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (bietet Informationen für Schwangere): https://www.dggg.de/news/covid-19-kreisssaalempfehlungen-der-dggg-faq-fuer-schwangere-und-weitere-informationen-1192/

Friedrich-Loeffler-Institut (Informationen zu Haustieren): https://www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/coronavirus/

World Health Organization (WHO): https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

WHO Regionalbüro für Europa (auch auf Deutsch): https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china

Apps

Corona-Warn-App (hier findet man auch Informationen zum Nutzen der App): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/WarnApp/Warn_App.html

Symptom-Tracking-App der Universität Freiburg: https://www.eureqa.io/covid-19

CovApp der Charité gibt Informationen, insbesondere für Verdachtsfälle: https://covapp.charite.de/

App Corona-Datenspende des RKI zur Erfassung von Gesundheitsdaten (wird gekoppelt an z. B. Fitnessarmbänder): https://corona-datenspende.de/

SaveVac 2.0 (App zur Erhebung der Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen): https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201222-safevac-app-smartphone-befragung-vertraeglichkeit-covid-19-impfstoffe.html

Weitere Links zu Fachinformationen

Cochrane (hat einen neuen Arbeitskreis für COVID-19 eingerichtet, momentan insbesondere Sammlung für Evidenzen in intensivmedizinischer Behandlung): https://www.cochrane.org/de/special-collection-coronavirus-covid-19-evidence-relevant-critical-care

Amboss zu COVID-19: https://www.amboss.com/de/wissen/COVID-19

Springer-Verlag: bietet Fachbücher zur Intensivmedizin und Beatmung zur kostenlosen Lektüre an

Health Innovation Hub (informiert insbesondere zu telemedizinischer Versorgung): https://hih-2025.de/corona

Kompetenznetz Public Health (Sammlung und Erstellung von sicheren Daten zur Pandemie): https://www.public-health-covid19.de/de/

Umgang mit Falschnachrichten: https://www.public-health-covid19.de/images/2020/Ergebnisse/2020_05_11_Factsheet_Fake_News-V1.pdf

CORRECTIV (Recherchezentrum, führt Faktencheck durch): https://correctiv.org/faktencheck/coronavirus/

Science Media Center (SMC; unterstützt insbesondere Journalisten mit wissenschaftlich geprüften Informationen): https://www.sciencemediacenter.de/das-smc/wie-wir-arbeiten/

WIRVSVIRUS (Ideen der Zivilbevölkerung unterstützt durch Bundesregierung): https://wirvsvirus.org/projekte/

Hinweis für Student/innen

Es gibt eine monatliche Unterstützung für Studierende durch den Staat möglich sein. Diese richtet sich ausschließlich nach der individuellen Notlage: https://www.xn--berbrckungshilfe-studierende-06cf.de/start.