

Impfbereitschaft von Patient*innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen
gegen SARS-CoV-2

Eine multizentrische Befragung zu Beginn der Impfkampagne in Deutschland

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Dana Delia
aus Düsseldorf

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Professur für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie

Betreuer: Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner

Gutachter: PD Dr. med. univ. Ulrich Matt

Tag der Disputation: 11.05.2026

Für meine Söhne Amos und Jacob.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten habe, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt oder indirekt an der Entstehung der Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Haan, 12.07.2025

Ort/Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Die COVID-19-Pandemie	4
1.1.1	Erstbeschreibung und Infektionsausbruch	4
1.1.2	Pandemische Ausbreitung	5
1.1.3	Epidemiologische Situation im Studienzeitraum bis heute	7
1.1.4	Coronaviren	11
1.1.5	SARS-CoV-2	13
1.2	Impfstoffe gegen SARS-CoV-2	20
1.2.1	Entwicklung und Zulassung der mRNA- und Vektorimpfstoffe	20
1.2.2	Die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2	22
1.2.3	Die Vektorimpfstoffe gegen SARS-CoV-2	22
1.2.4	Impfempfehlung im Studienzeitraum und heute	24
1.3	ERE	26
1.3.1	Definition und Allgemeines	26
1.3.2	Besonderheiten unter immunmodulatorischer Therapie	28
1.3.3	Impfung bei Patient*innen mit ERE	29
2	Wissenschaftliche Zielsetzung sowie primäre und sekundäre Studienfragen	31
3	Material und Methoden	32
3.1	Studienpopulation und Kontrollgruppe	32
3.1.1	Teilnehmer*innen	32
3.1.2	Kontrollgruppe	33
3.2	Fragebögen	33
3.2.1	Fragebogen der ERE-Patient*innen	33
3.2.2	Fragebogen der Kontrollgruppe	34
3.2.3	Datenerhebung	35
3.2.4	Auswertung der Fragebögen	35
3.3	Statistische Auswertung	35

4	Ergebnisse	38
4.1	Stichprobenbeschreibung	38
4.2	Vergleich der Patient*innengruppen	40
4.3	Subgruppenanalysen	43
4.3.1	Subgruppenanalyse der ERE-Kohorte	43
4.3.2	Subgruppenanalyse für die Kontrollgruppe	46
4.4	Prädiktoren für die Impfbereitschaft	49
5	Diskussion	50
5.1	Zusammenfassende Schlussfolgerung der Ergebnisse	50
5.1.1	Interpretation der Ergebnisse	51
5.1.2	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	53
5.2	Stärken und Limitationen der Arbeit	55
5.3	Handlungsempfehlung	56
6	Zusammenfassung	57
7	Abstract	58
	Abkürzungsverzeichnis	59
	Tabellenverzeichnis	62
	Abbildungsverzeichnis	63
	Literaturverzeichnis	64
	Anhang	83
	Lebenslauf	87

1 Einleitung

1.1 Die COVID-19-Pandemie

1.1.1 Erstbeschreibung und Infektionsausbruch

Das erste Auftreten des neuartigen Coronavirus wurde im Dezember 2019 in der Metropole Wuhan in der Provinz Hubei (China) dokumentiert. Am 31. Dezember 2019 meldete die Gesundheitsbehörde der Provinz Hubei eine Häufung von hospitalisierten Patient*innen mit Lungenentzündung in Wuhan, welche in Zusammenhang mit einem örtlichen Markt für Meeresfrüchte stünden. Die Erkrankten zeigten als Symptome hauptsächlich Fieber sowie Atembeschwerden, welche an eine virale Infektion denken ließen und wurden demnach isoliert. Chinesischen Medienberichten zufolge wurde der betroffene Markt in Wuhan am 1. Januar 2020 geschlossen. Bis zum 3. Januar 2020 wurden der World Health Organization (WHO) insgesamt 44 Patient*innen mit Lungenentzündung unbekannter Ursache aus Wuhan gemeldet. Ein Viertel der gemeldeten Erkrankungsfälle wurde als schwer erkrankt eingestuft (WHO, 2020a). Durch die RNA-Sequenzierung einer Probe bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit eines aus Wuhan stammenden Erkrankten gelang die Identifikation eines neuen RNA-Virusstammes aus der Familie der Coronaviridae. Dieser wurde als „neuartiges Coronavirus 2019“ (2019-nCoV) deklariert (Wu et al., 2020).

Die COVID-19-Epidemie breitete sich von Hubei rasant, innerhalb von dreißig Tagen, über das gesamte chinesische Festland aus (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020). Aus anderen Regionen Chinas wie Guangdong, Peking und Shanghai wurden Anfang bis Mitte Januar 2020 die ersten Fälle gemeldet, wie Tabelle 1 zeigt (WHO, 2020b)

Tabelle 1: *Länder mit gemeldeten bestätigten Fällen von 2019-nCoV am 21. Januar 2020*

Land	Gebiet, Region	Anzahl der bestätigten Fälle
China	Provinz Hubei	258
China	Guangdong	14
China	Stadt Peking	5
China	Stadt Shanghai	1
Japan		1
Republik Korea		1
Thailand		2
Gesamt		282

Quelle: In Anlehnung an World Health Organization, 2020c.

Ebenfalls im Januar 2020 publizierte eine Arbeitsgruppe aus China die Ergebnisse einer familiären Clusterstudie, welche erstmals eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung mittels Real-Time-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) bewies. Demzufolge war eine sechsköpfige Familie als Patient*innen in ein Krankenhaus aufgenommen worden, von denen fünf nachweislich mit 2019-nCoV infiziert waren. Sie waren zuvor in Wuhan gewesen. Ein Familienmitglied war nicht nach Wuhan gereist, hatte sich aber nach mehrtägigem Kontakt mit den anderen Familienmitgliedern ebenfalls infiziert. Keines der Familienmitglieder hatte Kontakt zu Märkten oder Tieren in Wuhan (Chan et al., 2020).

1.1.2 Pandemische Ausbreitung

Am 21. Januar 2020 veröffentlichte die WHO die ersten gemeldeten Fälle des neuartigen Coronavirus auch außerhalb von China. Demnach meldete das thailändische Gesundheitsministerium am 13. Januar 2020 den ersten importierten und bestätigten Fall des 2019-nCoV aus der Provinz Hubei, China. Innerhalb der nächsten sieben Tage wurden erste Fälle auch aus Japan und der Republik Korea berichtet (World Health Organization, 2020b). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der bis zum 21. Januar 2020 gemeldeten Fälle in diversen Provinzen Chinas sowie der ersten Fälle außerhalb von China.

Erste Fälle in Europa betrafen Reiserückkehrer*innen aus China und traten in Frankreich und Russland auf, wie in Abbildung 1 dargestellt (Spiteri et al., 2020). Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) veröffentlichte am 26. Januar 2020 eine aktualisierte Risikobewertung, welche über die ersten drei importierten Fälle einer Infektion mit 2019-nCoV in Frankreich berichtete (European Centre for Disease Prevention and Control, 2020). Zeitgleich dokumentierten Kanada und die USA die ersten laborbestätigten Fälle (Johns Hopkins University and Medicine - Corona Virus Research Center, 2024a).

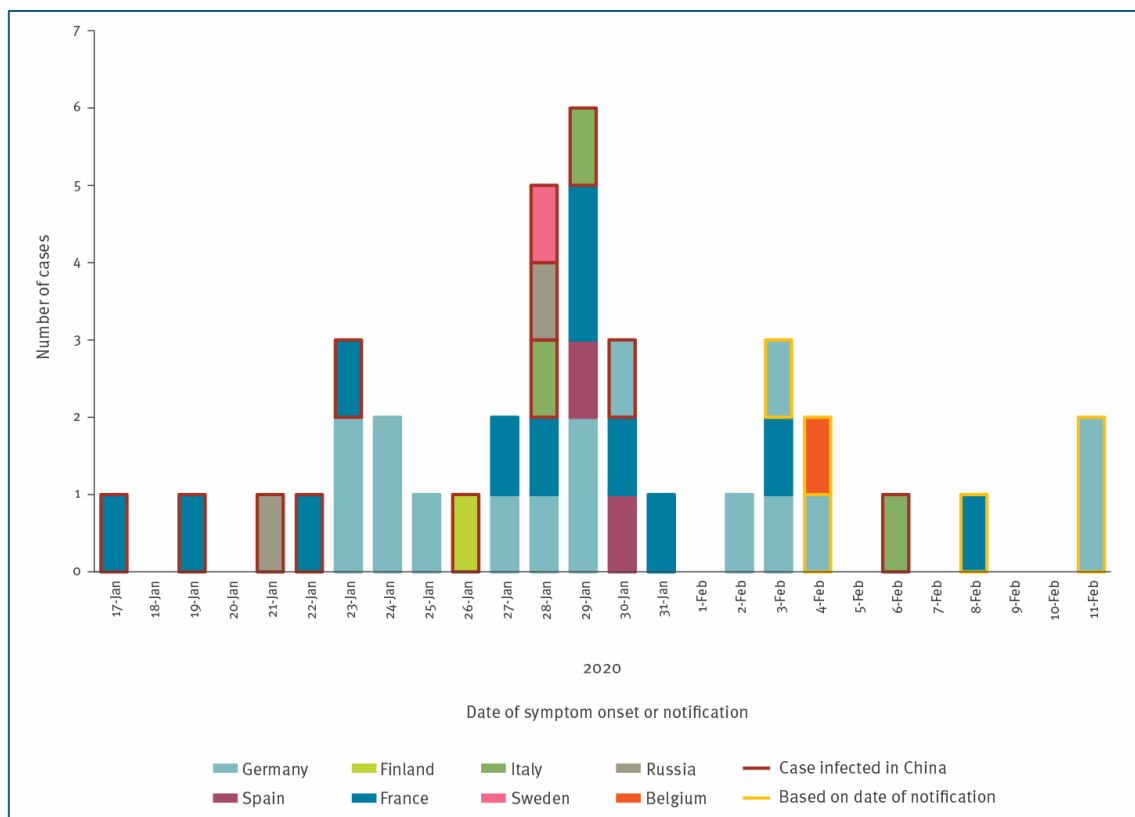


Abbildung 1: Darstellung der gemeldeten COVID-19-Fälle nach dem Datum des Auftretens der Symptome oder der Meldung in Europa zum 21. Februar 2020. Quelle: Spiteri et al., 2020.

Deutschland erreichte das 2019-nCoV am 27. Januar 2020. Das bayrische Gesundheitsministerium berichtete von einer nachgewiesenen Infektion eines Mannes aus dem Landkreis Starnberg, einem Mitarbeiter des Autozulieferers Webasto in Stockdorf (Rothe et al., 2020). Er hatte sich mutmaßlich bei einer chinesischen Kollegin angesteckt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Risiko einer Ausbreitung noch als gering eingestuft (BMG, 2020). Kurze Zeit später geschah der erste lokale Ausbruch unter den Mitarbeiter*innen dieser Firma in Deutschland (Böhmer et al., 2020).

Das Virus breitete sich in Deutschland insbesondere über die Karnevalstage im Jahr 2020 aus. In der Region Heinsberg in Nordrhein Westfalen meldeten die Behörden am 4. März 2020 einen lokalen Ausbruch mit initial 113 Infizierten (RKI, 2020). Durch ein „Superspreading-Ereignis“ wurde der sogenannte Heinsberg-Ausbruch durch eine Karnevalssitzung in Gangelt, einer kleinen Gemeinde mit ca. 12.000 Einwohner*innen, ausgelöst (Walker et al., 2020) und durch die seroepidemiologischen Untersuchungen von Streeck et al. zur Infektionssterblichkeitsrate (IFR) publik. Die Ergebnisse dieser Untersuchung legten nahe, dass sich annähernd 15 Prozent der Bevölkerung in Gangelt mit 2019-nCoV so infiziert hatten (Streeck et al., 2020). Italien wurde im März 2020 durch einen großen Infektionsausbruch in der Lombardei zu dem am stärksten betroffenen Land in Europa: Bis zum 18. März 2020 wurden in der Lombardei insgesamt 17.713 Menschen positiv auf das neue Coronavirus SARS-CoV-2 getestet und 1.593 (9 %) mussten intensivmedizinisch versorgt werden (Grasselli et al., 2020).

Die WHO rief am 11. März 2020 die Coronavirus-Pandemie aus. Bis zum 13. Mai 2020 wurden weltweit mehr als 4,1 Millionen bestätigte COVID-19-Fälle mit mehr als 280.000 assoziierten Todesfällen gemeldet (WHO, 2020d).

Die Folge der rasanten Ausbreitung waren umfassende Kontaktbeschränkungen in den meisten Ländern Europas. Am 22. März 2020 beschlossen Bund und Länder für Deutschland Kontaktbeschränkungen, welche ein Verbot von Zusammenkünften von mehr als zwei Personen außerhalb des eigenen Haushalts beinhalteten. Gaststätten und Geschäfte mussten schließen, und nur lebensnotwendige Einrichtungen blieben geöffnet (BMG, 2020; Christliche Demokratische Union, 2020).

1.1.3 Epidemiologische Situation im Studienzeitraum bis heute

Bis zu dem Beginn dieser Studie am 17. Januar 2021 meldete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) kumulativ weltweit ca. 93 Millionen bestätigte COVID-19-Fälle und bereits mehr als zwei Millionen Todesfälle. Die globale Mortalitätsrate, d. h. der Anteil der Todesfälle an den bestätigten Fällen, lag bei ungefähr 2,2 Prozent und war stark abhängig vom Land bzw. der Region (Abbildung 2). Auch andere Faktoren wie die Gesundheitsversorgung, Altersstruktur der Bevölkerung und Testkapazitäten beeinflussten die Gesamtfallzahl sowie die Mortalitätsrate. Innerhalb der letzten sieben Tage vor Beginn der Datenerhebung wurden der WHO für Deutschland 1,7 Millionen neue Fälle gemeldet (World Health Organization, 2024).

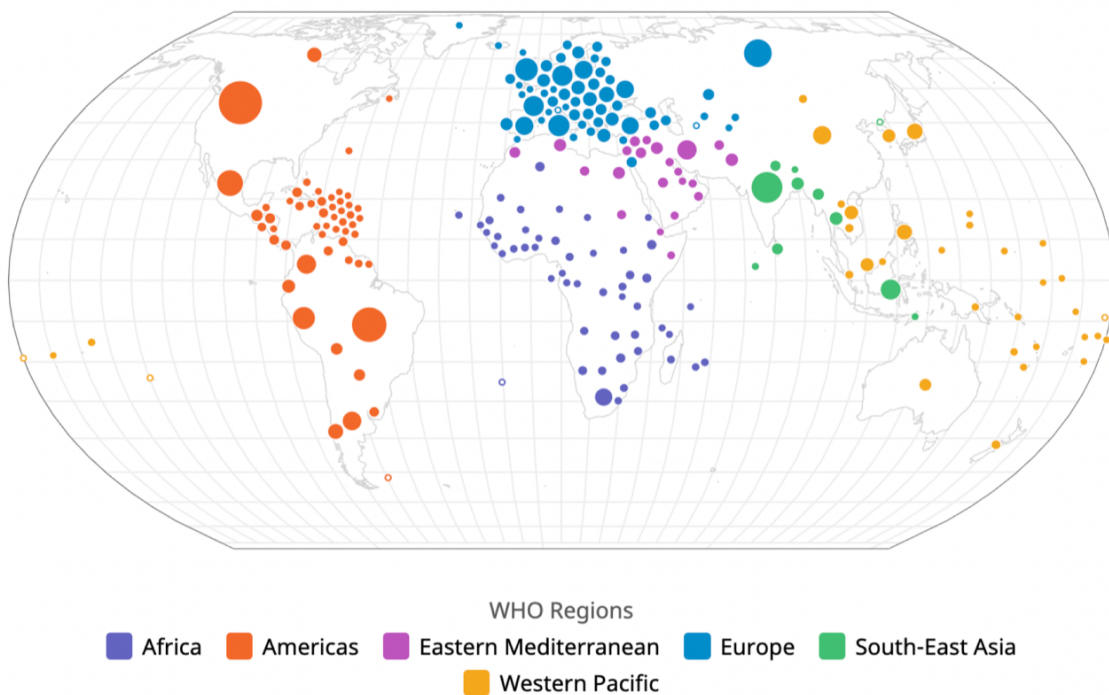


Abbildung 2: WHO gemeldete COVID-19-Fälle bis heute: Visuelle Darstellung der Verteilung kumulativer Fallzahlen nach Land bzw. Region. Quelle: WHO, 2024.

Im Jahr 2021 verstarben in Deutschland insgesamt 71.331 Menschen an COVID-19, was eine deutliche Steigerung um 79 Prozent im Vergleich zum Vorjahr darstellte. Dies zeigt die gravierenden Auswirkungen der Pandemie in diesem Zeitraum. COVID-19 war für 7,0 Prozent aller Todesfälle in Deutschland die entscheidende Ursache, was die Bedeutung von COVID-19 als Gesundheitskrise verdeutlicht (Statistisches Bundesamt, 2022). Zu Beginn des Jahres 2021 war die Hospitalisierungsrate ebenfalls ein wichtiger Indikator für die Belastung des Gesundheitssystems. Im Januar betrug die Hospitalisierungsinzidenz, d. h. die Anzahl der Krankenhauseinweisungen innerhalb einer Woche, drei bis sechs pro 100.000 Einwohner*innen. Auffällig war dabei die starke Altersabhängigkeit, da ältere Menschen besonders häufig hospitalisiert wurden (Robert Koch Institut, 2021h).

Im DIVI-Intensivregister wurden am 17. Januar 2021 um 12:15 Uhr insgesamt 4.971 intensivmedizinisch behandelte COVID-19-Fälle erfasst. Von diesen Patient*innen mussten 57 Prozent invasiv beatmet werden, was die Schwere vieler Krankheitsverläufe unterstreicht (Robert Koch Institut, 2021c). Bis zum Beginn der Studie im Januar 2021 hatte die Pandemie bereits weltweit erheblichen gesellschaftlichen und gesundheitsökonomischen Schaden verursacht. Allein in Europa waren bis zu diesem Zeitpunkt 717.000 Todesfälle infolge von SARS-CoV-2-Infektionen zu beklagen (World Health Organization, 2024).

Auch in Deutschland blieb die Lage angespannt. Daher entfachte mit Beginn der Impfkampagne ab dem 26. Dezember 2020 die Hoffnung, die Pandemie kontrollieren zu können, wenngleich infolge der schnell entwickelten neuartigen Impfstoffe gesellschaftliche Skepsis herrschte (Janssens et al., 2021).

Zu Beginn der Impfkampagne wurde eine Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe während der beginnenden COVID-19-Schutzimpfungen und angesichts deren knappen Verfügbarkeit durchgeführt. Abbildung 3 zeigt die im Frühjahr 2021 empfohlene Rangfolge unter Berücksichtigung der absoluten Risiken für einen schweren Erkrankungsverlauf (Robert Koch Institut, 2021f).

Bis zum 17. Januar 2021 hatten 842.455 Menschen eine erste Impfung gegen COVID-19 erhalten, was einer Impfquote von 10,1 Geimpften pro 1.000 Einwohner entsprach (Robert Koch Institut, 2021c). Aufgrund der fortschreitender Impfkampagne konnten bis zum Ende der Datenerhebung am 27. April 2024 in Deutschland insgesamt bereits 25.892.613 Impfungen verabreicht werden. Dies führte dazu, dass 23,9 Prozent der Bevölkerung mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, während 7,3 Prozent vollständig geimpft waren (Robert Koch Institut, 2021d).

Bis heute (Stand 2. Dezember 2024) wurden weltweit 13,4 Milliarden Impfdosen verabreicht (Johns Hopkins University and Medicine - Corona Virus Research Center, 2024b). Die jüngsten Angaben zu Impfquoten gegen SARS-CoV-2 für Deutschland gemäß den Daten des RKI stammen aus dem Juli 2024. Die Impfquoten werden regelmäßig durch das Digitale Impfquotenmonitoring (DIM) erfasst und nach Altersgruppen und Bundesländern differenziert dargestellt. Demnach waren bis zum 8.7.2024 197 Millionen Impfdosen verabreicht worden (Robert Koch Institut, 2024b).

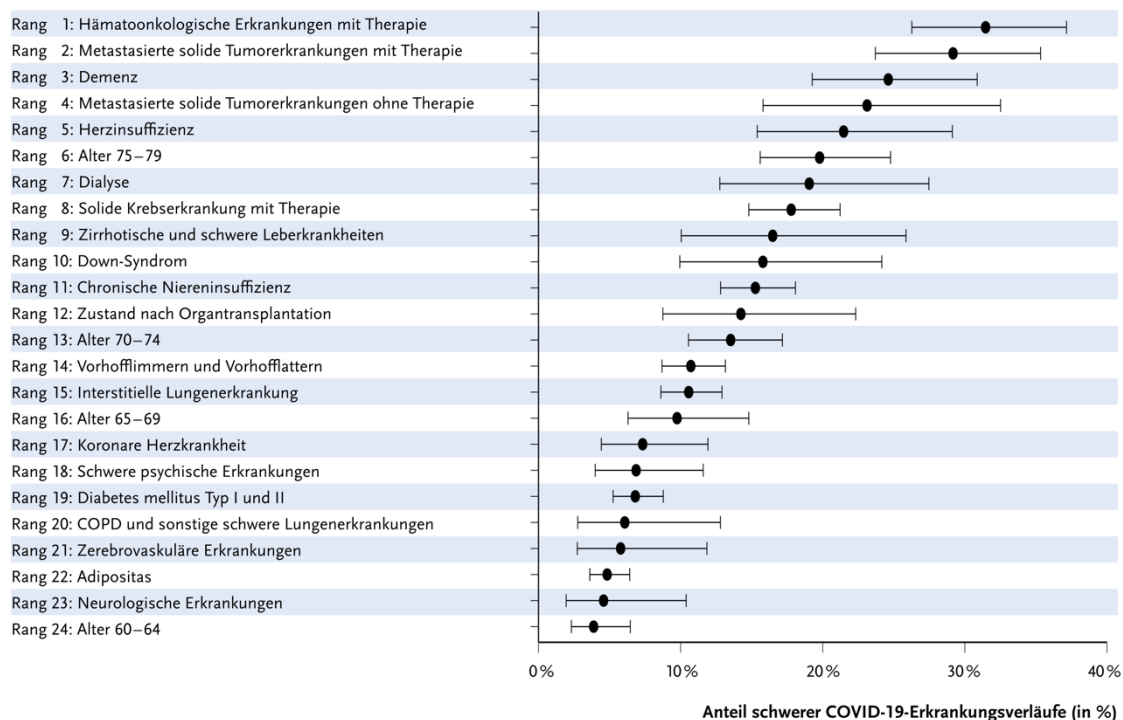


Abbildung 3: Hierarchisch geschätzte absolute Risiken für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe zur Bildung einer Impfrangfolge Quelle: Rößler et al. 2021.

In Deutschland waren bis Dezember 2024 rund 175.000 Menschen an den Folgen der SARS-CoV-2-Infektion verstorben. Für Europa ergab sich – ebenfalls bis zum 2. Dezember 2024 – eine Zahl von 2,3 Millionen Verstorbenen infolge einer SARS-CoV2-Infektion (World Health Organization, 2024).

Laut Angaben des Infektionsradars des Bundes liegt die Sieben-Tage-Inzidenz derzeit (Stand 3. Dezember 2024) bei 9,3 pro 100.000 Einwohner*innen. Hierbei muss jedoch von einer sehr hohen Dunkelziffer ausgegangen werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2024a). Den Daten zufolge verstarben in der letzten Novemberwoche 2024 ca. 194 Menschen in der Bundesrepublik Deutschland aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion oder an deren Komplikationen (Bundesministerium für Gesundheit, 2024b).

Die zukünftige Entwicklung des Infektionsgeschehens von SARS-CoV-2 hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, wie den Immunitätsniveaus in der Bevölkerung aufgrund der Impfstrategie oder der Durchseuchung, sowie der öffentlichen Gesundheitsmaßnahmen. Aufgrund der unvorhersehbaren evolutionären Entwicklung von SARS-CoV-2 ist es wichtig, die genetischen Veränderungen des Virus sowie deren Einfluss auf den Verlauf von COVID-19 fortlaufend zu überwachen. Gegebenenfalls müssen Impfstoffe zukünftig regelmäßig angepasst oder weiterentwickelt werden, um optimalen Schutz zu gewährleisten (Ma et al., 2024). In einem optimistischen Szenario wird sich SARS-CoV-2, ana-

log zu früheren Influenza- oder grippeähnlichen Pandemien, in zwei oder mehr Jahrzehnten zu einem gewöhnlichen Erkältungsvirus entwickelt haben (Shaw Stewart, 2024).

1.1.4 Coronaviren

- **Historie**

Coronaviren sind seit den 1960er-Jahren bekannt und Teil einer größeren Familie von Viren, welche typischerweise Atemwegserkrankungen sowohl bei Menschen als auch bei Tieren verursachen (Corman et al., 2018). Die Virologen Tyrrell und Bynou publizierten 1965 im British Medical Journal die Ergebnisse einer experimentellen Studie: die Entdeckung eines bisher unbekannten Erkältungsvirus. Sie experimentierten mit Proben von Nasenspüllösungen erkältungskrankter Spender*innen und entdeckten, dass sie aus den infizierten Proben verschiedene Viren züchten konnten (Tyrrell & Bynoe, 1965). Aus einer dieser Proben mit dem Namen B814, der Probe eines Jungen mit einer „gewöhnlichen Erkältung“ (Tyrrell & Bynoe, 1965), ließen sich jedoch keine bekannten Viren züchten, nachdem sie einer Reihe von gesunden Proband*innen intranasal inokuliert worden war und folglich Erkältungssymptome ausgelöst hatte. Unter der Annahme, es hier mit einem bisher unbekannten Virus zu tun zu haben, erfolgten weitere Experimente, die indirekt das Vorhandensein eines Virus bestätigten. So schlussfolgerten die Autoren:

„Diese Experimente zeigen, dass die Infektiosität von B814 einen bakterien-dichten Filter passieren kann, durch Äther inaktiviert wird und Erkältungen bei Freiwilligen auslösen kann, die ausreichend Antibiotika erhalten, um eine voll entwickelte Infektion mit dem Eaton-Erreger (*M. pneumoniae*) zu heilen. Diese Ergebnisse zeigen, dass es sich bei B814 um ein Virus und nicht um ein Mykoplasma handelt, und dass es kein Adenovirus, Enterovirus oder Rhinovirus ist, da es ätherlabil ist.“ (Tyrrell & Bynoe, 1965)

Zeitnah gelang es dem Forscher*innen-Team Hamre und Procknow, ein ebenfalls ätherempfindliches RNA-Virus mithilfe einer Gewebekultur anzuzüchten, welches von einem erkälteten Medizinstudenten stammte. Sie nannten ihn 229E (Hamre & Procknow, 1966).

Ein Zusammenschluss mehrerer Virolog*innen zu denen auch D. A. J. Tyrrell gehörte, publizierte 1968 in der Fachzeitschrift Nature einen Artikel von einer bisher unbekannten Virusfamilie, deren Benennung auf das charakteristische elektronenmikroskopische Aussehen zurückgeht. Die Autor*innen beschrieben demnach: „Dieses Erscheinungsbild, das an die Sonnenkorona erinnert, ist auch [...] bei mehreren Viren, die kürzlich

beim Menschen entdeckt wurden, zu finden, nämlich beim Stamm B814, 229E und mehreren anderen“ (Almeida et al., 1968).

Abbildung 4 zeigt eine Darstellung eines Coronavirus im Elektronenmikroskop aus dem Jahr 1967 aus einer Publikation von Almeida und Tyrrell.

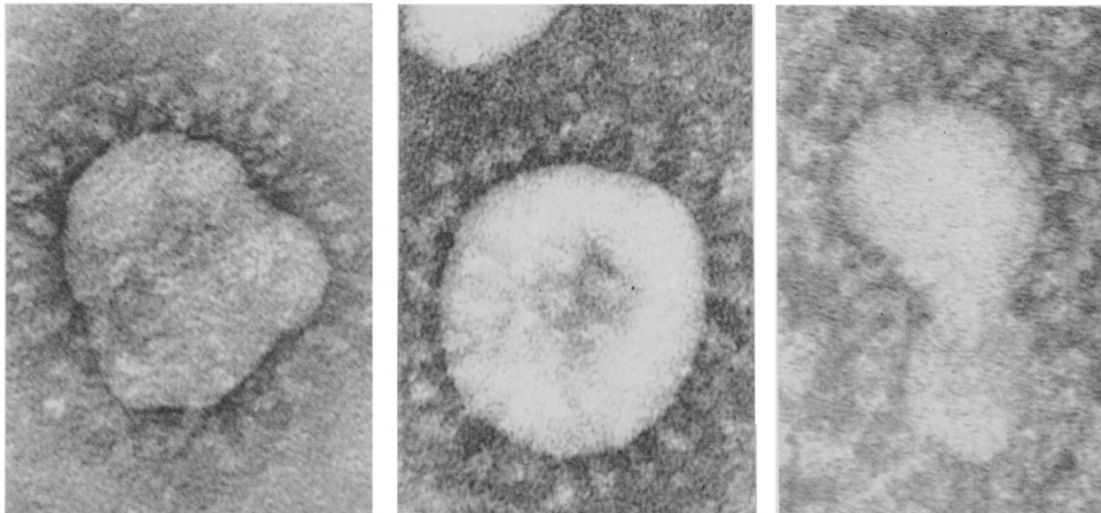


Abbildung 4: Morphologie eines Coronavirus im Elektronenmikroskop im Jahr 1967. Quelle: In Anlehnung an Almeida und Tyrrell, 1967.

Es folgten weitere Entdeckungen von Coronaviren. Bis 2019 waren sechs humanpathogene Coronaviren bekannt (Corman et al., 2018). Von großer Bedeutung sind bis heute die beiden Coronavirenstämme SARS-Coronavirus und MERS-Coronavirus, die 2002 bzw. 2012 erstmals beschrieben wurden und schwere akute Atemwegssyndrome auslösen.

- **Klassifikation der Coronaviren**

Coronaviren sind behüllte RNA-Viren und gehören zur Familie Coronaviridae, welche wiederum zu der Ordnung Nidovirales kategorisiert werden. Diese Viren zeichnen sich durch ein Genom aus einzelsträngiger Plus-RNA aus. Die Coronaviridae-Familie wird in vier Hauptgattungen unterteilt: Alphacoronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (β -CoV), Gammacoronavirus (γ -CoV) und Deltacoronavirus (δ -CoV). Sie infizieren eine Menge unterschiedlicher Wirte, einschließlich Vögel und verschiedener Säugetiere wie Menschen, Fledermäuse, Schweine, Kamele, Rinder, Hunde und Katzen. Während sich α -CoVs und β -CoVs vorwiegend in Säugetieren entwickelt haben, sind Vögel das primäre Reservoir für γ -CoVs und δ -CoVs (Wacharapluesadee et al., 2024).

Bis heute sind, einschließlich SARS-CoV-2, sieben humanpathogene Coronaviren bekannt. Die Alphacoronaviren HCoV-NL63 und -229E und die Betacoronaviren HCoV-

OC43 und -HKU1 sind etablierte endemische menschliche Krankheitserreger, die weltweit für Erkältungskrankheiten beim Menschen verantwortlich sind. 229E und OC43 verursachen etwa 25 Prozent der Erkältungskrankheiten und sind neben Rhinoviren deren häufigster Verursacher (Peiris, 2012). Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die im Menschen vorkommenden Coronaviren bis 2019 und deren Infektionsquellen.

Die bedeutsamen Coronaviren SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 gehören zur Gattung der Betacoronaviren. Diese Viren sind genetisch eng miteinander verwandt und haben in ihrer Entstehung und Ausbreitung viele Gemeinsamkeiten (Gorbalenya et al., 2020).

Tabelle 2: Übersicht über die im Menschen vorkommenden Coronaviren bis 2019

Virus	Bekannt seit	Typische Klinik	Infektionsquelle für Menschen	Geograph. Verbreitung
HCoV-OC43	1960er-Jahre	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
HCoV-229E	1960er-Jahre	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
HCoV-NL63	2003	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
HCoV-HKU1	2004	ARE, ILI	Mensch	Weltweit
SARS-CoV	2002	Virale Pneumonie	Fledermaus, Schleimkatzen, Mensch	Vor 2004 Ostasien
MERS-CoV	2012	Virale Pneumonie	Dromedare, Mensch	Arabische Halbinsel

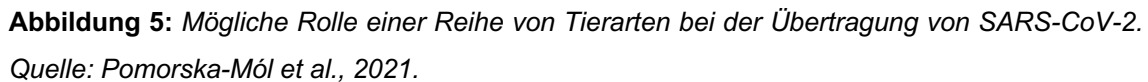
ARE Akute respiratorische Erkrankung; HCoV humanes Coronavirus; ILI influenza-like illness; MERS Middle East respiratory syndrome; SARS severe acute respiratory syndrome

Quelle: in Anlehnung an Cormann, 2019.

1.1.5 SARS-CoV-2

- **Herkunft**

In der frühen Phase des Infektionsgeschehens, noch vor der pandemischen Ausbreitung, wurde SARS-CoV-2 „neuartiges Coronavirus 2019“ genannt (2019-nCoV). Chan et al. zeigten, dass es den mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS) in Zusammenhang stehenden Coronaviren am nächsten steht, welche in chinesischen Hufeisennasenfledermäusen gefunden wurden (Chan et al., 2020). Der Begriff SARS-



Es wurde mehrfach spekuliert, dass SARS-CoV-2 möglicherweise versehentlich aus einem Labor, dem Wuhan Institute of Virology (WIV), in dem Coronaviren erforscht werden, freigesetzt wurde. Im Jahr 2021 führte die WHO eine Untersuchung durch, die zu dem Ergebnis kam, dass ein Laborursprung als „extrem unwahrscheinlich“ einzustufen ist. Gleichzeitig wurde betont, dass weitere Forschung notwendig ist, um sämtliche möglichen Ursprünge zu prüfen (World Health Organization, 2020c).

Abschließend ist der Ursprung des Virus nicht geklärt. Bisher gibt es weder definitive Beweise für einen natürlichen Ursprung noch für einen Laborunfall. Ein vollständiger Zugang zu allen relevanten Daten, insbesondere aus China, wurde von internationalen Expert*innen als notwendig bezeichnet, um den Ursprung des Virus abschließend zu klären. Viele Studienergebnisse unterstützen die Hypothese, dass SARS-CoV-2 durch natürliche Evolution und Rekombination entstanden ist, ohne dass die Rezeptorbindungsdomäne durch ein neuartiges Rekombinationsereignis eingeführt wurde (Esquivel Gomez et al., 2024; Lytras et al., 2022; MacLean et al., 2021). Einige Wissenschaftler*innen kamen durch Genom- und Proteinanalysen zu dem Schluss, dass Charakteristika der Rezeptorbindungsdomäne – etwa die hohe Affinität zum menschlichen ACE-Rezeptor – durch natürliche Selektion zu erklären und nicht das Produkt einer herbeigeführten gentechnischen Veränderung ist (Andersen et al., 2020).

- **Virusbiologie**

Wie andere Viren der Familie Coronaviridae handelt es sich bei SARS-CoV-2 um ein biomembranumhülltes Virus, das durch seine charakteristischen Oberflächenstrukturen auffällt. Abbildung 6 zeigte eine schematische Übersicht über die wichtigsten Virusstrukturen. Die Hülle des Virus besteht aus einer Lipid-Doppelschicht. Drei Transmembranproteine sind in die virale Lipidhülle eingebaut: das Spike-Protein (S-Protein) und zwei kleinere Proteine, das Membranprotein (M-Protein) und die Hüllproteine (E-Proteine) (Ke et al., 2020).

Das Erbgut von SARS-CoV-2 besteht aus einer einzelsträngigen RNA (ssRNA) mit positiver Polarität, welche typisch für Coronaviren ist. Die einzelsträngige RNA dient direkt als messenger RNA (mRNA) und wird von den Ribosomen der Wirtszelle in Proteine übersetzt. Das Genom hat eine Länge von etwa 29,9 Kilobasen. Ähnliche Genomlängen haben ebenfalls die anderen Coronaviren, was sie zu den größten RNA-Viren macht (Banerjee et al., 2019; Wu et al., 2020).

Die RNA ist eng mit dem Nukleokapsid-Protein (N-Protein) assoziiert, das sie stabilisiert und vor Abbau schützt. Aufgrund seiner hohen Expression wird es häufig in diagnostischen Tests wie den Antigen-Schnelltests verwendet (Goux et al., 2024).

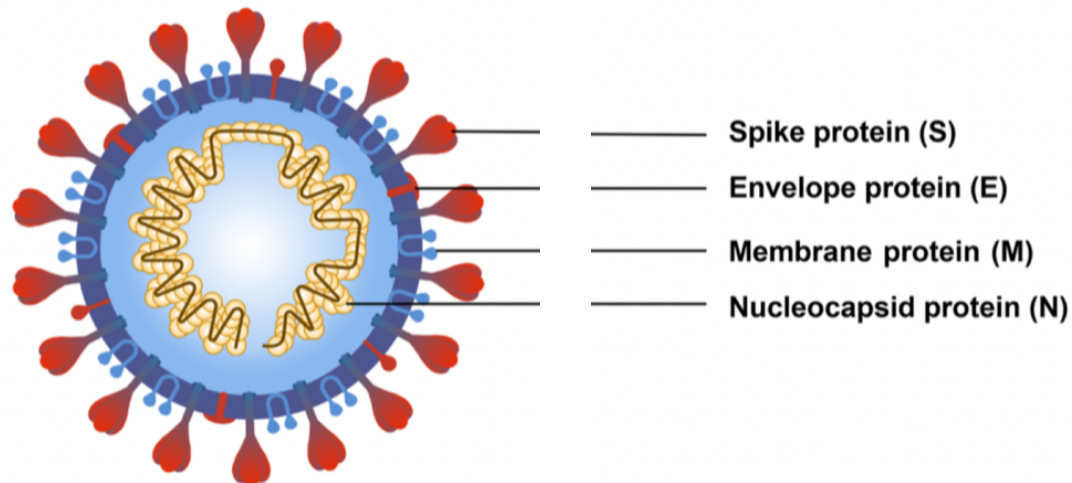


Abbildung 6: Schematische Darstellung des SARS-CoV-2 mit den Proteinstrukturen.

Quelle: In Anlehnung an Huang et al., 2024.

Der Nachweis von Antikörpern gegen das N-Protein ist der Beweis für eine überstandene natürliche Infektion, da die Impfstoffe keine Immunantwort gegen das N-Protein induzieren. Die sogenannten Spikes bestehen aus Trimeren eines speziellen Glykoproteins, dem sogenannten Spike-Protein (S-Protein). Diese Spikes spielen eine entscheidende Rolle bei der Bindung des Virus an Wirtszellen, indem sie gezielt mit spezifischen Rezeptoren auf der Zelloberfläche interagieren, was den Eintritt des Virus in die Zelle ermöglicht (Laue et al., 2021). Zusätzlich verleihen sie dem Virus sein typisches, unter dem Elektronenmikroskop sichtbares stacheliges oder kronenartiges Aussehen, wie in Abbildung 7 zu sehen ist.

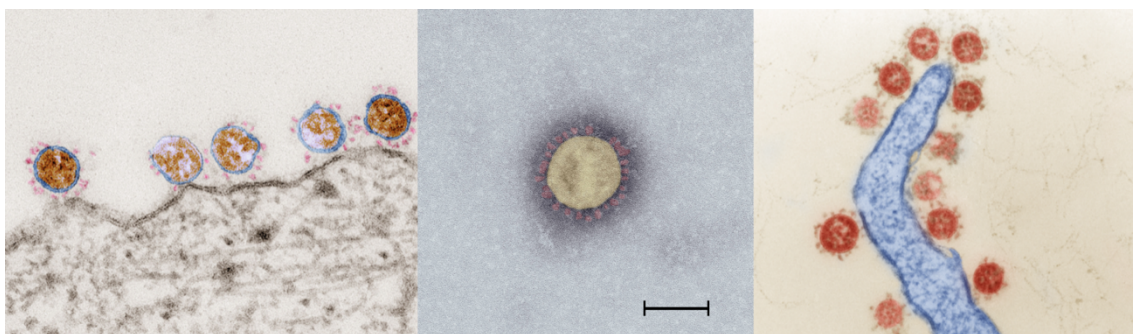


Abbildung 7: SARS-CoV-2. Elektronenmikroskopie, Maßstab 100nm. Die Spikes sind rot angefärbt. Quelle: In Anlehnung an RKI, 2021.

Das S-Protein besteht aus drei identischen Untereinheiten, die zu einem funktionalen Trimer zusammenkommen. Jedes Monomer des S-Proteins besteht aus den S1- und S2-Domänen. Im Trimer bilden die drei S1-Domänen die äußere Krone (die Rezeptorbindungsregionen), während die drei S2-Domänen den zentralen Stamm des Proteins bilden, der für die Membranfusion verantwortlich ist. Die distale S1-Untereinheit umfasst die rezeptorbindende Domäne und trägt zur Stabilisierung des Präfusionszustands der membranverankerten S2-Untereinheit bei (Walls et al., 2020). Abbildung 8 zeigt eine schematische Darstellung von SARS-CoV-2. Das S-Protein, insbesondere die Region der Rezeptorbindungsdomäne (RBD), ist die Zielstruktur neutralisierender Antikörper (Focosi et al., 2022; L. Liu et al., 2020).

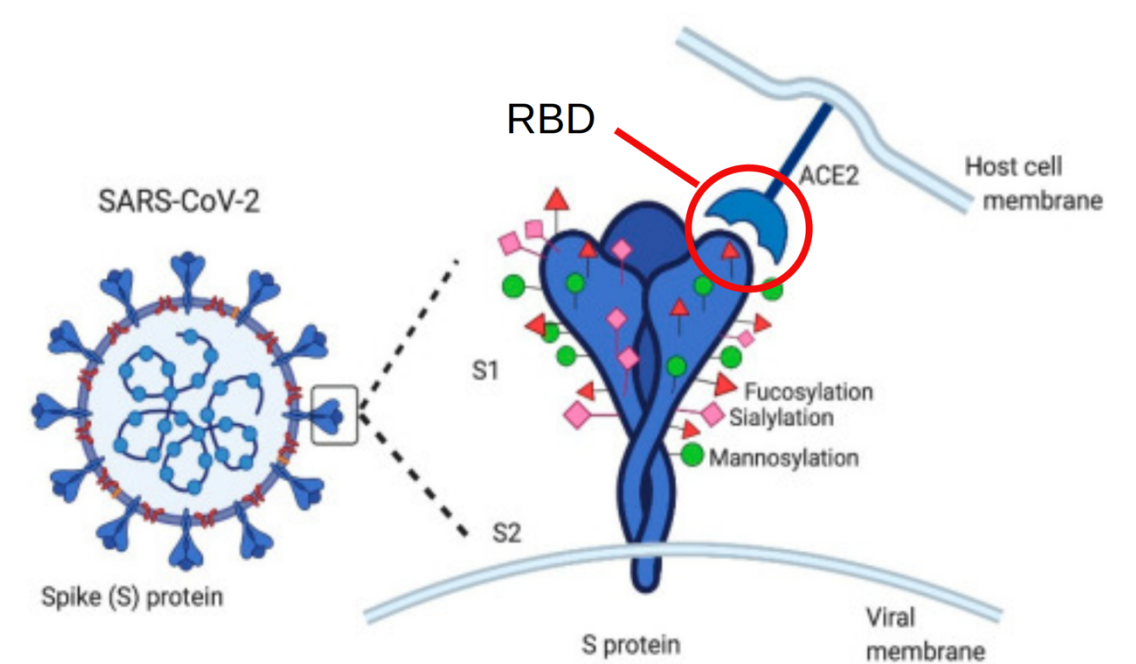


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Spikeproteins und RBD.

Quelle: In Anlehnung an Gadanec et al., 2021.

Die Rezeptorbindungsdomäne ist der funktionell bedeutendste Teil des distalen S-Proteins und Teil der S1-Untereinheit. Für den Eintritt in die menschliche Zelle bindet das Virus, ebenso wie SARS-CoV-1, mit seiner RBD an den menschlichen transmembranären Zellrezeptor Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2). Daher waren Fachwissenschaftler schon zu 2020 der Annahme, durch die gezielte Neutralisierung der RBD eine SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern (Zeng et al., 2020).

Die S2-Untereinheit des Spikeproteins ist für die Fusion der viralen und zellulären Membran verantwortlich; unterstützt wird dieser Prozess durch die zelluläre Serinprotease TMPRSS2 und andere Proteasen (Hoffmann et al., 2020). Diese Zweiteilung der Funktion ermöglicht eine effiziente Virusinfektion und ist ein zentrales Ziel für therapeutische

Ansätze und für die Impfstoffe. Nach der Bindung der S1-Untereinheit an den ACE2-Rezeptor wird die S2-Untereinheit aktiviert und führt die Fusion der viralen Hülle mit der Zellmembran durch: Das Spike-Protein wird nach der Bindung der RBD an den ACE2-Rezeptor an mehreren Spaltungsstellen durch Proteasen wie TMPRSS2 proteolytisch gespalten. Hierdurch wird durch Protein-Konformationsänderung die Membranfusion möglich (Zhang et al., 2024).

Es ist nachgewiesen, dass ACE-2 und TMPRSS2 in hohem Maße im Nasen- und Bronchialepithel koexpressiert werden, wodurch eine effiziente Übertragung des Virus infolge starker Vermehrung und Ausscheidung im oberen Respirationstrakt entsteht (Bertram et al., 2012; Sungnak et al., 2020). Auch in anderen Geweben unterschiedlicher Organsysteme, etwa Darmepithelien, konnte eine hohe ACE-2-Rezeptordichte nachgewiesen werden (Lamers et al., 2020).

- **Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)**

Die Mensch-zu-Mensch Übertragung erfolgt über die Expektoration von Viruspartikeln durch die oberen Atemwege (z. B. husten, niesen, singen, sprechen). Andere Übertragungswege sind bekannt, deren Relevanz ist jedoch nicht sicher erwiesen, z. B. die fäkale Transmission (Amirian, 2020) oder die vertikale Übertragung diaplazentar und beim Stillen (J. Wang & Dong, 2023).

Der Hauptübertragungsweg bleibt demzufolge die aerogene Übertragung mittels Tröpfchen und Aerosolen. Aerosole sind deutlich kleiner als Tröpfchen und können daher über Stunden in der Luft verweilen und sich sogar mehr als 1 bis 2 Meter von der infizierten Person entfernen. Daher sind auch Ansteckungen über weitere Distanzen vor allem in geschlossenen Räumen möglich (Scheuch, 2020; C. C. Wang et al., 2021).

Die Inkubationszeit des Virus ist für die unterschiedlichen Virusvarianten etwas unterschiedlich. Eine Metanalyse von Xu et al. (2023) zeigte, dass sich mit jeder neuen Virusvariante die Inkubationszeit verkürzte. Gepoolte Schätzungen ergaben einen Median der Inkubationszeit von 5,1 (95 %-KI 4,5–5,8) Tagen (McAloon et al., 2020). Für die Virusvariante Omicron BA.1 wurde beispielweise die Inkubationszeit von 3,49 Tagen festgestellt (Xu et al., 2023). Hauptsymptome von COVID-19 sind vor allem Husten und Fieber, ferner Halsschmerzen und der charakteristische Geruchs- und Geschmacksverlust, welcher je nach Studie bei bis zu der Hälfte der Fälle passager auftritt, wie mehrere Metaanalysen bestätigen (Costa et al., 2020; Hannum et al., 2023; Lechien et al., 2020). Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der hauptsächlichen Symptome und deren Häufigkeiten. Zusätzlich bestehen eine Reihe von weiteren unterschiedlichen fakultativen Manifestationen, die alle Organsysteme betreffen können, wie Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall,

Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie und Somnolenz (Robert Koch Institut, 2021b). Bluthochdruck scheint bei COVID-19-Patient*innen die häufigste Begleiterkrankung zu sein (30–59,8 %). Kardiale Manifestationen reichen von Myokarditis, Perikarderguss, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, arrhythmische Komplikationen bis zum Organversagen sowie kardiogenen Schock und weisen eine erhöhte Sterblichkeitsrate auf. In den meisten der ausgewerteten Studien wiesen Patient*innen mit kardiovaskulärer Manifestation eine höhere Prävalenz schwerer Verläufe auf, wurden häufiger auf Intensivstationen behandelt und wiesen eine höhere Sterblichkeitsrate auf (Brogi et al., 2022).

Auffälligkeiten des Blutbilds und anderer laborchemischer Parameter umfassen Leuko- und Lymphopenie (ca. 51 %), Erhöhungen der Kreatininkinase (ca. 15 %) sowie Erhöhungen von ALT und AST (11 bzw. 19 %). Zudem werden Erhöhungen der sogenannten Akute-Phase-Proteine wie Interleukin-6 (über 19 %) und dem C-reaktivem Protein (über 40 %) festgestellt (Zhao et al., 2020).

Tabelle 3: Erfasste Symptome und deren Häufigkeit für COVID-19 in Deutschland

Symptom	Häufigkeit
Husten	42 %
Fieber	26 %
Schnupfen	31 %
Störungen des Geruchs- und Geschmacksinns	19 %

Quelle: In Anlehnung an Robert Koch Institut, 2021b

Zahlreiche Krankheitskomplikationen sind für COVID-19 bekannt. Abzugrenzen sind akute Komplikationen von Langzeitkomplikationen. Die akuten Komplikationen ergeben sich häufig durch die Prokoagulabilität während der akuten Krankheitsphase, auch COVID-19–associated coagulopathy (CAC) genannt. Die CAC führt über Mechanismen wie Endothelschädigung „capillary leak“, entzündungsbedingte Gerinnungsaktivierung, Verbrauchskoagulopathie und Plättchenaktivierung zu einer signifikanten Risikoerhöhung für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse (Cui et al., 2020; Helms et al., 2020; Hu et al., 2017; Lambadiari et al., 2022; Naito et al., 2023). Zum anderen löst SARS-CoV-2 bei einigen Infizierten übermäßige Zytokin-Reaktionen aus, die als Zytokinsturm bezeichnet wird. Ein Zytokinsturm verursacht unter anderem ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), welches unbehandelt zu einer letal verlaufenden respiratorischen Insuffizienz führt (Ye et al., 2020). Ferner bestehen als langfristige Komplikationen das sogenannte Long-COVID-Syndrom (Symptome mehr als vier Wochen nach akuter

Infektion) und das Post-COVID-Syndrom (Symptome mehr als drei Monate nach Erkrankungsbeginn), deren kumulative Häufigkeit mit 10 bis 30 Prozent angegeben wird und stark von der Studienpopulation abhängig ist. Mild verlaufende Krankheitsfälle sind weniger oft von Long- und Post-COVID-Syndromen betroffen als schwere Verläufe. Zu den typischen Symptomen gehören anhaltende Müdigkeit, Atemnot, Konzentrationsprobleme, „Brain Fog“ und weitere gesundheitliche Einschränkungen, die auch noch Wochen oder Monate nach der akuten Infektion auftreten können (Mizrahi et al., 2023). Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die häufigsten assoziierten Symptome nach einer Coronainfektion.

Tabelle 4: Anteil der nach akuter COVID-19-Infektion erlittenen Symptome während 1–180 Tagen und 90–180 Tagen

Symptome	Anteil der Symptome in %	
	1–180 Tage	90–180 Tage
Angst / Depression	22,8	15,5
Atembeschwerden	18,7	7,9
Abdominale Beschwerden	15,6	8,3
Erschöpfung/Unwohlsein	12,8	5,9
Brust-/Halsschmerzen	12,6	5,7
Sonstige Schmerzen	11,6	7,2
Kopfschmerzen	8,7	4,6
Kognitive Symptome	7,9	3,9
Myalgie	3,2	1,5

Quelle: In Anlehnung an Astin et al., 2023.

1.2 Impfstoffe gegen SARS-CoV-2

1.2.1 Entwicklung und Zulassung der mRNA- und Vektorimpfstoffe

Im Folgenden wird auf die zum Zeitpunkt der Studie zugelassenen Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 eingegangen. Die Entwicklung spezifischer Impfstoffe begann bereits im Januar 2020, nachdem chinesische Wissenschaftler die Genomsequenz des Virus veröffentlicht hatten (Lu et al., 2020). Weltweit arbeiteten folglich diverse Forschungseinheiten an unterschiedlichen Impfstoffprinzipien (Sheikhshahrokh et al., 2020). Zu den ersten Initiativen gehörte die Zusammenarbeit von Moderna und den National Institutes of Health (NIH) in den USA, die auf mRNA-Technologie setzten und an der Entwicklung eines Impfstoffs mit dem Namen mRNA-1273 arbeiteten (L. A. Jackson et al., 2020). Das deutsche biopharmazeutische Unternehmen BioNTech entwickelte in Kooperation mit der Firma Pfizer ebenfalls einen mRNA-basierten COVID-19-Impfstoff namens

BNT162b2. Die klinische Phase-1/2-Studie, die von Mulligan et al. durchgeführt wurde, war Teil der frühen klinischen Prüfungen dieses mRNA-Impfstoffs (Mulligan et al., 2020). Zeitnah begann auch die Universität Oxford in Zusammenarbeit mit der Firma Astra-Zeneca, einen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 zu entwickeln. Dieser unterschied sich von den mRNA-Substanzen, da er als sogenannter Vektorimpfstoff entwickelt wurde (Folegatti et al., 2020).

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Januar 2021 waren drei Impfstoffe zugelassen. Am 1. Dezember 2020 veröffentlichte die European Medicines Agency (EMA) die Ankündigung, ein Prüfungsverfahren auf bedingte Marktzulassung für BNT162b2, den COVID-19 mRNA-Impfstoff von BioNTech und Pfizer, zu beginnen. Dieser Impfstoff namens Comirnaty® erhielt die eingeschränkte Marktzulassung in der EU am 21. Dezember 2020 (European Medicines Agency, 2020).

Am 6. Januar 2021 erfolgte die eingeschränkte Marktzulassung für Spikevax®, den COVID-19-Impfstoff von Moderna in der EU. Zeitgleich erfolgte die Marktzulassung in Deutschland (European Medicines Agency, 2021).

Der COVID-19-Impfstoff Vaxzevria® von AstraZeneca erhielt am 29. Januar 2021 eine bedingte Marktzulassung durch die EU, basierend auf der Empfehlung der EMA. Diese Zulassung war zunächst auf bestimmte Altersgruppen und Einsatzbedingungen beschränkt, da zu diesem Zeitpunkt Daten zur Wirksamkeit bei älteren Menschen noch begrenzt waren. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die im Studienzeitraum zugelassenen Impfstoffe.

Tabelle 5: Im Studienzeitraum zugelassene und empfohlene COVID-19 Impfstoffe

Firma	Name	Impfstoff- typ	Dosis	Impfplan	Applika- tion	EU-Zulassung
BioNTech/ Pfizer	Cormirnaty® (BNT162b2)	mRNA	2	Tag 0,21 (6 Wochen)	i.m.	21. Dezember 2020
Moderna	Spikevax® (mRNA-1273)	mRNA	2	Tag 0, 28 (6 Wochen)	i.m.	6. Januar 2021
Astra-Zeneca/ Oxford Univer- sity	Vaxzevria® (AZD1222)	Vektor basiert	2	Tag 0, 28-84 (12 Wochen)	i.m.	29. Januar 2021
Janssen-Cilag	Jcovden® Ad26.COC2.5	Vektor- basiert	1	Einzeldosis	i.m.	11. März 2021

i.m. intramuskulär

Quelle: In Anlehnung an Specker et al., 2021.

Die COVID-19-Impfungen begannen in Deutschland offiziell am 26. Dezember 2020, nachdem Comirnaty® zugelassen worden war. Die erste Person, die in Deutschland eine COVID-19-Impfung erhielt, war eine 101-jährige Frau. Zu diesem Zeitpunkt begann die groß angelegte Impfkampagne, die zunächst auf die Bewohner*innen von Alten- und Pflegeheimen sowie auf medizinisches Personal und Risikogruppen konzentriert war (Deutsche Welle, 2020). Im Januar 2021 folgten die ersten Impfungen mit Spikevax® und Vaxzevria® sowie im März 2021 auch mit dem COVID-19-Impfstoff der Firma Janssen (Robert Koch Institut, 2021b).

1.2.2 Die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2

Das Grundprinzip der mRNA-Impfstoffe besteht darin, das Transkript für ein Antigen in das Zytoplasma der Wirtszelle einzubringen, indem das Virus-Protein über Translation erzeugt wird. Das erzeugte Protein wird entweder auf der Oberfläche der Wirtszelle präsentiert oder teilweise ins extrazelluläre Medium abgegeben, wo das fremde Protein als Bedrohung erkannt wird und Immunzellen zur Bildung spezifischer Antikörper sowie Gedächtniszellen aktiviert (Jackson et al., 2020).

Konkret bedeutet das für die mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19, dass das virale S-Protein durch Einschleusung der mRNA, welche für das S-Protein kodiert, durch die Ribosomen im Zytoplasma abgelesen und produziert wird und folglich auf den eigenen humanen Zellen als Antigen fungiert (National Human Genome Research Institute, 2024). Die mRNA ist in Lipid-Nanopartikeln verpackt, um sie vor Abbau zu schützen und den Transport in die Zellen zu ermöglichen. Die Lipid-Nanopartikel gelangen nach Injektion mittels Endozytose in das Zytosol von Muskelzellen. Nach Freisetzung der mRNA wird diese im Zytoplasma von den Ribosomen der Zelle abgelesen und produziert folglich das Spikeprotein (Hou et al., 2021). Die Impfung induziert über eine auf Typ-1-Helferzellen ausgerichtete CD4-T-Zell-Reaktion eine Immunreaktion, welche B-Zellen zur Bildung neutralisierender Antikörper aktiviert (Corbett et al., 2020).

Neutralisierende Antikörper binden an spezifische Strukturen des viralen S-Protein, die das Virus benötigt, um in die Wirtszelle einzudringen. Die neutralisierenden Antikörper vom Typ Immunglobulin G und A können im Serum gemessen werden (Collier et al., 2021; Rizvi et al., 2024).

1.2.3 Die Vektorimpfstoffe gegen SARS-CoV-2

Die viralen Vektorimpfstoffe verwenden rekombinante Trägerviren. In der Impfstoffentwicklung wird eine Vielzahl von Trägerviren verwendet, die überwiegende Mehrheit stellen replikations-defekte, d. h. mit Totimpfstoffen vergleichbare, Trägerviren dar

(Coughlan et al., 2022). Der Virusvektor, der in den Impfstoffen von Janssen und AstraZeneca verwendet wurde, ist ein Adenovirus. Dabei handelt es sich um eine häufig vorkommende Virusart, die normalerweise leichte Erkältungssymptome hervorruft. Für den Einsatz in den Impfstoffen wurde das Adenovirus gentechnisch so verändert, dass es keine Erkrankung mehr auslösen kann. Stattdessen enthält es die DNA-Sequenz, die für den Bauplan des S-Proteins des SARS-CoV-2-Virus codiert (Weber, 2021).

Nach der Applikation des Impfstoffs wird der Vektor in die Umgebungszellen aufgenommen. Dort wird die Information im Zellkern abgelesen und als mRNA in das Zytosol transportiert, wo sie translatiert wird und Spike-Proteine entstehen. Diese werden an der Zelloberfläche präsentiert und von Immunzellen als fremd erkannt (Fathi & Mellinghoff, 2021).

In der frühen Einsatzphase wurden Berichte über seltene thrombembolische Ereignisse in Verbindung mit Thrombozytopenie nach der Impfung mit AstraZeneca bekannt, welche als impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet werden (Greinacher et al., 2021). VITT wird über Antikörper gegen das Thrombozytenprotein Plättchenfaktor 4 (PF4), welche spezifisch durch die beiden Vektorimpfstoffe induziert wurde, ausgelöst (Schönborn et al., 2022).

Aus diesem Grund empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) am 30. März 2021 den Impfstoff von AstraZeneca bevorzugt bei Personen im Alter von 60 Jahren und älter einzusetzen. Die DGRh sprach sich dafür aus, Patient*innen mit ERE in speziellen Situation – eine dringend notwendige Behandlung mit der B-Zell-depletierenden Therapie Rituximab (RTX), einer bekannten Immunthrombozytopenie oder einem Antiphospholipidsyndrom – bevorzugt mit einem mRNA-Impfstoff zu impfen (Specker, Aries, et al., 2021).

Weitere thrombotische Ereignisse, die nach den Vektorimpfstoffen vermehrt auftraten, standen in keinem kausalen Zusammenhang mit der Induktion von Antikörpern gegen PF4 (Kristyanto et al., 2024).

Am 27. März 2024 zog die EMA die Marktzulassung für Vaxzevria® zurück, nachdem AstraZeneca über seine Entscheidung informiert hatte, die Vermarktung des Produkts aus kommerziellen Gründen dauerhaft einzustellen (European Medicines Agency, 2024).

Ein weiterer Vektorimpfstoff der Firma Janssen erhielt noch während des Befragungszeitraums dieser Studie die eingeschränkte Marktzulassung und wurde mit dem Namen Jcovden® vermarktet. Der Impfstoff Ad26.COV2.S der Firma Janssen war in Deutschland ab dem 11. März 2021 verfügbar (Sadoff et al., 2021). Auch diesem Impfstoff wurde im August 2024 aus vornehmlich kommerziellen Gründen die Marktzulassung entzogen (European Medicines Agency, 2024).

1.2.4 Impfempfehlung im Studienzeitraum und heute

Vor Beginn der Impfkampagne lag die SARS-CoV-2-Seroprävalenz bei Erwachsenen in Deutschland bundesweit unter 2 Prozent und auch regional meist im niedrigen einstelligen Bereich. Im Frühjahr und Frühsommer 2020 betrug sie in einigen Hotspots bis zu 14 Prozent (Robert Koch-Institut, 2022).

Die STIKO empfahl im Januar 2021 die Impfung gegen COVID-19 mit den damals zugelassenen mRNA-Impfstoffen sowie dem COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca (Robert Koch Institut, 2021b). Zu Beginn der Impfkampagne wurde infolge der eingeschränkten Verfügbarkeit der Impfstoffe eine Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe durchgeführt. Das RKI veröffentlichte im epidemiologischen Bulletin aus Februar 2021 ein Stufenmodell zur Festlegung einer Impfreihenfolge. Diese Priorisierung beruhte auf einer Abwägung wissenschaftlicher, epidemiologischer und ethischer Aspekte (Robert Koch Institut, 2024b).

Personen ab achtzig Jahren und Bewohner*innen von Alten- und Pflegeheimen wurden aufgrund ihres hohen Risikos für schwere COVID-19-Verläufe mit höchster Priorität geimpft. Ebenso wurde medizinisches Personal mit hohem Expositionsrisiko frühzeitig berücksichtigt, um vulnerable Gruppen zu schützen. Auch Menschen mit schweren chronischen Erkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere Erkrankungsverläufe hatten, wurden priorisiert (Robert Koch Institut, 2024b).

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) empfahl in einer Stellungnahme vom 15. Januar 2021 in Analogie zur STIKO dringend die Impfung von Patient*innen mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung (ERE). Das galt insbesondere für diejenigen, die aufgrund ihres Alters zusätzlich gefährdet waren (DGRh, 2021a).

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) wies in einer wissenschaftlich begründeten Stellungnahme vom 7. Januar 2021 darauf hin, dass auch Hochrisiko-Patient*innen jüngeren Alters stärker berücksichtigt werden müssten. Für die zweite Phase der Priorisierung plädierten die Autor*innen der Stellungnahme im Konsens mit den jeweiligen Fachgesellschaften für eine weitere, genauere Risikoklassifizierung je nach internistischem Krankheitsbild und Krankheitsausprägung. Auch für Patient*innen mit einer ERE wurde eine vermehrte Berücksichtigung in der Impfreihenfolge gefordert, wenn krankheits- oder therapiespezifischer Bedingungen vorliegen (DGIM, 2021):

1. Patient*innen mit den systemischen Verläufen einer ERE wie Vaskulitiden und Kollagenosen oder entzündlichen Gelenkerkrankungen mit aktiver Organbeteiligung von Lunge, Herz, Niere, ZNS bzw. mit fortgeschrittener Organschädigung,
2. Patient*innen mit primärer und sekundärer Immundefizienz, IgG-Spiegel < 400 mg/dl, Leuko und/oder Lymphopenie WHO Grad III-IV,

3. Patient*innen mit absehbarem mittel- bis langfristigem Bedarf von systemischen Steroiden > 10 mg täglichem Prednisolonäquivalent,
4. Patient*innen unter Therapie mit RTX und Cyclophosphamid (CYC).

Dementsprechend wurden viele Patient*innen mit einer ERE in die Gruppe der „Personen mit Vorerkrankungen mit hohem Risiko“ eingeordnet. Sie fielen damit generell in eine höhere Priorisierungsgruppe, abhängig von der individuellen Schwere der Erkrankung und den genauen Therapiebedingungen (Specker et al., 2021).

Die letzte aktualisierte Impfempfehlung der STIKO vom 26. September 2024 zur COVID-Impfung berücksichtigt die mittlerweile veränderten Bedingungen der endemischen Phase. Ziel bleibt es weiterhin, durch Erhalt der Immunität schwere Krankheitsverläufe, Hospitalisierungen und Todesfälle zu verhindern und Langzeitfolgen zu reduzieren. Für gesunde Erwachsene ab achtzehn Jahren und Schwangere ohne Vorerkrankungen empfiehlt die STIKO eine Basisimmunität, welche infolge dreier Antigenkontakte vorliegt. Mindestens einer dieser Kontakte sollte eine Impfung sein. Personen ohne bisherigen Antigenkontakt sollten drei Impfungen mit Impfstoff-spezifischen Abständen zwischen den jeweiligen Dosen erhalten (Robert Koch Institut, 2024g).

Für bestimmte Personengruppen mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe wird mit Stand September 2024 eine jährliche Auffrischimpfung im Herbst empfohlen. Diese umfasst Personen ab sechzig Jahren sowie Personen mit bestimmten Grunderkrankungen, unabhängig von ihrem Alter. Hierzu zählen Patient*innen mit ERE insbesondere unter immunsuppressiver Therapie. Zusätzlich wird eine Auffrischungsimpfung aller Personen empfohlen, die in engem Kontakt mit besonders vulnerablen Gruppen stehen, z. B. medizinisches Personal und Pflegekräfte (Robert Koch Institut, 2024c).

Anzumerken ist, dass die Seroprävalenz für protektive Antikörper gegen SARS-CoV2 sowie die Durchseuchung mit der Virusinfektion inzwischen sehr hoch sind. So zeigte eine bevölkerungsbezogene Serumstudie aus der Schweiz bereits im Jahr 2022 eine geschätzte Gesamtprävalenz der Antikörper von 93,8 Prozent, einschließlich 72,4 Prozent für infektionsbedingte Antikörper (Zaballa et al., 2022). Ähnliche Häufigkeiten zeigte eine Metaanalyse der WHO aus dem Jahr 2022, welche schätzte, dass 65–70 Prozent der Weltbevölkerung einmal mit SARS-CoV-2 infiziert waren (Robert Koch-Institut, 2022).

1.3 ERE

1.3.1 Definition und Allgemeines

EREs sind eine sehr heterogene Gruppe von meist chronisch verlaufenden Erkrankungen mit autoentzündlichem Charakter, hervorgerufen durch eine fehlgeleitete oder überschießende Immunreaktion. Sie führen zu Entzündungen in verschiedenen Geweben des Körpers und betreffen insbesondere muskuloskelettale Strukturen, was häufig zu Schmerzen und Alltagseinschränkungen führt (Zink et al., 2010). In Deutschland leiden schätzungsweise 2,6 Prozent der erwachsenen Bevölkerung an einer ERE, was ca. 1,8 Millionen Betroffenen entspricht (Zink & Albrecht, 2016).

Den ERE werden mehr als hundert Krankheitsentitäten zugeordnet. Im Folgenden wird auf die wichtigsten Erkrankungsgruppen eingegangen. Zu den häufigsten ERE zählen die entzündlichen Gelenkerkrankungen, vornehmlich die rheumatoide Arthritis (RA) als häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung weltweit. In die Gruppe der entzündlichen Gelenkerkrankungen gehören auch die sogenannten Spondyloarthritiden (SpA) mit den Entitäten der axialen Spondyloarthritis (axSPA) und der Psoriasisarthritis (PsA) (DGRh, 2023).

Eine weitere Erkrankungsgruppe bilden die Vaskulitiden, d. h. entzündliche Erkrankungen der Gefäße, zu denen auch die ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitis sowie die Riesenzellarteriitis (RZA) mit Befall der großen Gefäße gehören (Aries et al., 2023). Eine Sonderstellung nimmt die Polymyalgia rheumatica (PMR) ein, die die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung (ERE) darstellt. Sie tritt typischerweise bei älteren Menschen auf und äußert sich in den Schulter- und Beckengürtel betreffenden Muskelschmerz, dem eine muskuläre Vaskulopathie zu Grunde liegt, sowie synoviale und periartikuläre Entzündungen. Streng genommen gehört sie nicht zu den Vaskulitiden, wird jedoch häufig in Zusammenhang mit den Großgefäßvaskulitiden gebracht (Lundberg et al., 2022).

Eine weitere große Erkrankungsgruppe sind die Kollagenosen. Diese sind systemische Autoimmunerkrankungen, die das Bindegewebe und verschiedene Organe und Gewebe gleichzeitig oder nacheinander betreffen, einschließlich Haut, Gelenke und innere Organe. Sie sind geprägt durch das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANA). Die Kollagenosen umfassen den systemischen Lupus erythematoses (SLE), das Sjögren-Syndrom (SS), die systemische Sklerose (SSc), die Mischkollagenose (MCTD) sowie die Myositis-assoziierten und -spezifischen Syndrome, zu denen die Dermatomyo-

sitis (DM), die Polymyositis (PM), die Antisynthetase-Syndrome (AsyS) sowie die Myositis-Overlap-Syndrome (Myositis-OS) gehören (Witte & Schneider, 2019). Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der anzunehmenden Prävalenzen der unterschiedlichen ERE in Deutschland.

Tabelle 6: Übersicht der anzunehmenden Prävalenzen der ERE in Deutschland

Erkrankung	Prävalenzangaben in % aus Studien	Geschätzte Anzahl Betroffener in Deutschland
Rheumatoide Arthritis	0,42–1,85	560.000–830.000
Spondyloarthritis	1,0–1,4	690.000–970.000
Systemischer Lupus erythematodes	0,03 –0,14	39.000
Primäres Sjögren-Syndrom	0,07	49.000
Systemische Sklerose	0,017–0,77	12.000–17.000
Idiopathische entzündliche Myopathien	0,0024–0,034	10.000–14.000
Polymyalgia rheumatica	0,14–0,15	66.000–71.000
Riesenzellarteriitis	0,04–0,05	15.000–19.000
ANCA-assoziierte Vakulitiden	0,015–0,026	18.000

Quelle: In Anlehnung an Zink und Albrecht, 2023.

Das Ziel der Behandlung jeder ERE ist die Remission. Um diese zu erreichen, ist meist der langfristige Einsatz immunmodulatorischer Medikamente notwendig. Zur sogenannten Remissionsinduktion – vorwiegend bei organbedrohender Manifestation – werden häufig Glukokortikosteroide (GC) eingesetzt, welche bei längerer Anwendung zu einer Immunsuppression führen. In Einzelfällen ist auch der längerfristige Einsatz von GC notwendig. Zur langfristigen Therapie und zur Steroideinsparung stehen disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) zur Verfügung. Die Therapie mit DMARDs ermöglicht zum einen, den Einsatz der GC-Dosis und -Therapiedauer zu begrenzen, und zum anderen, das Outcome und die Prognose der Patient*innen zu verbessern (Hua et al., 2020; Smolen et al., 2023).

Die DMARDs werden je nach Wirkungsweise und chemischer Struktur in drei große Gruppen kategorisiert:

1. Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)

Bei dieser Gruppe handelt es sich um synthetische Medikamente, die auf allgemeine Mechanismen der Immunantwort einwirken. Das am häufigsten eingesetzte csDMARD ist Methotrexat (MTX), das eine hemmende Wirkung auf das Wachstum entzündlicher Zellen hat und die Aktivität von T- und B-Lymphozyten

reduziert (Nakajima et al., 1996). Andere Medikamente sind Leflunomid (LEF), Cyclophosphamid (CYC), Hydroxychloroquin (HCQ), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Sulfasalazin (SSZ), Azathioprin (AZA) und Ciclosporin (CSA).

2. Biological DMARDs (bDMARDs)

bDMARDs sind molekulargenetisch hergestellte Proteine und zielen auf spezifische Moleküle oder Zellen des Immunsystems ab, die an der Entstehung und dem Fortschreiten entzündlicher Prozesse beteiligt sind. Die bDMARDs sind monoklonale Antikörper oder Rezeptor-Fusionen, welche subcutan oder intravenös appliziert werden (Fiehn, 2017). Beispielhaft zu nennen sind TNF- α -Inhibitoren (TNFi), welche seit ihrer Zulassung 2000 zur Therapie entzündlicher Erkrankungen eingesetzt werden (Braun & Sieper, 2022).

3. Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)

Diese Gruppe der DMARDs umfasst Substanzen, welche gezielt bestimmte Signalwege blockieren, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungen eine Schlüsselrolle spielen. Sie werden synthetisch hergestellt, oral eingenommen und unterscheiden sich von den klassischen csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) durch ihre molekulare Zielgerichtetheit. Die aktuell zugelassenen Substanzen dieser Gruppe sind die Januskinase-Inhibitoren (JAKi) sowie die der PDE-4-Hemmer Apremilast (C. Liu et al., 2021).

1.3.2 Besonderheiten unter immunmodulatorischer Therapie

ERE-Patient*innen unter immunmodulatorischer Therapie haben ein generell erhöhtes Infektionsrisiko, über das sie vor und regelmäßig während der Therapie mit einem DMARD aufgeklärt werden sollten (Fragoulis et al., 2023).

Die Datenlage, inwiefern unter immunmodulatorischer Therapie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf oder infektionsbedingte Todesereignisse von COVID-19 während der Pandemie vorlagen, war nicht eindeutig. Spezifische Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf einschließlich COVID-19-bedingter Todesfälle sind ein hohes Alter sowie zusätzliche Komorbiditäten – etwa ein Diabetes mellitus, eine chronische Lungenerkrankung oder kardiovaskulären Erkrankungen. Überdies galten ERE-Patient*innen unter immunmodulatorischer Therapie als potentiell gefährdet, schwer an einer SARS-CoV-2-Infektion zu erkranken (Gianfrancesco et al., 2020; Strangfeld et al., 2021).

In verschiedenen Registerstudien gelang die Assoziation der ERE-Patient*innen unter Therapie mit DMARDs (außer Rituximab) und dem erhöhten Risiko für schwere Krankheitsverläufe jedoch nicht (Bower et al., 2021; Favalli et al., 2020).

Einerseits legen einzelne immunmodulatorische Substanzen nahe, einen schweren COVID-19-Verlauf zu begünstigen. Hier ist vorrangig und beispielhaft die B-Zell-depletierende Substanz RTX zu erwähnen. Zudem ergab sich für die Therapie mit GC ein erhöhtes Risiko für einen COVID-bedingten Krankenhausaufenthalt (Hasseli et al., 2021). Andererseits konnte in einer großen Registerstudie das Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-bedingte Todesfälle mit der Höhe der Krankheitsaktivität assoziiert werden. Daher hatte eine durch ein DMARD gut kontrollierte ERE ohne gleichzeitig bestehende höher dosierte GC-Therapie umgekehrt protektiven Charakter (Strangfeld et al., 2021).

Andere Studien zeigten insbesondere für die Behandlung mit bDMARDs ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen (Sepriano et al., 2023). Unter TNFi beispielsweise verdoppelt sich das Risiko für schwere Infektionen. Auch GC erhöhen das Risiko für schwere Infektionen dosisabhängig (Listing et al., 2013). Die Behandlung mit TNFi, JAKi und Abatacept (ABC) war in einer anderen Analyse ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer COVID-19-Infektion verbunden (Yap et al., 2024). Insgesamt gilt aber, dass eine gut eingestellte ERE kein echtes Risiko für eine schwere COVID-19 Infektion darstellt.

1.3.3 Impfung bei Patient*innen mit ERE

Impfungen sind ein zentraler Baustein, um das erhöhte Infektionsrisiko bei Patient*innen mit einer ERE wirksam zu senken, denn sie stellen neben kardiovaskulären Ereignissen weiterhin die Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität bei Menschen mit einer ERE dar (Damiani et al., 2020; Stefanski et al., 2024).

Impfungen mit Totimpfstoffen bei Patient*innen mit ERE unter immunmodulatorischer Therapie sind analog dem Impfkalendar der STIKO generell ausdrücklich empfohlen. Dies galt zum Zeitpunkt der Befragung auch für alle zugelassenen SARS-COV-2 Impfstoffe (DGRh, 2021b; Robert Koch Institut, 2021g).

Viele von einer ERE Betroffene sind auf eine langfristige immunmodulatorische medikamentöse Therapie angewiesen, um eine anhaltende Krankheitskontrolle zu erreichen. Häufig herrscht sowohl bei den Patient*innen als auch bei ihren behandelnden Hausärzt*innen Unsicherheit, inwiefern Impfungen bei einer ERE verträglich und wirksam sind (Figuerola-Parra et al., 2020). Die vorhandenen Studiendaten zum Nachweis schützender Antikörpertiter nach einer Impfung unter immunmodulatorischer Behandlung sind unvollständig. Hinzu kommt, dass mRNA-Impfstoffe zunächst eine vollkommen neue Technologie darstellten, deren Wirksamkeit und Sicherheit in Kombination mit immunmodulatorischen Therapien zu Beginn nicht bekannt waren (Geisen et al., 2021). Diese Unsicherheiten verstärkten die Skepsis sowohl bei den Patient*innen mit einer ERE als auch bei den behandelnden Hausärzt*innen (Felten et al., 2021).

Unter einer immunmodulatorischen Therapie ist die Reaktion auf eine Impfung, insbesondere mit den COVID-19-Impfstoffen, häufig beeinträchtigt, was ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe zur Folge haben kann (Mauro et al., 2022). Verschiedene Medikamente, beispielsweise GC, MTX, MMF, TNFi und ABC, reduzieren sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort auf Impfungen (Friedman et al., 2021; Yap et al., 2024).

Unter Priorisierung einer guten Krankheitskontrolle der ERE wurde jedoch ein generelles Absetzen der jeweiligen immunmodulatorischen Therapie nicht empfohlen, da die Auswirkung dieser auf den Impfschutz nicht bekannt war. So empfahl die DGRh in einer aktualisierten Handlungsempfehlung aus Juli 2021, unter bestimmten Medikamenten nur in einem sinnvollen Zeitfenster zu impfen. Dies galt insbesondere für die Therapie mit dem B-Zell-depletierenden monoklonalen Antikörper RTX (Iking-Konert et al., 2021; Schulze-Koops et al., 2021; Specker, Schulze-Koops, et al., 2021).

Auch wurde häufig diskutiert, inwieweit Impfungen Krankheitsschübe von ERE auslösen können. Hierzu publizierte die DGRh ebenfalls in einer Stellungnahme, dass es keinen belegten Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Impfung und einem Rheumaschub gibt (Specker et al., 2021). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2024 bestätigte diese Annahme und fand nachträglich keinen Hinweis darauf, dass die COVID-19-Impfstoffe einen Krankheitsschub einer entzündlichen Gelenkerkrankung auslösen können (Hoxha et al., 2024).

Inzwischen lässt sich die Wirksamkeit der COVID-19-Impfungen für ERE-Patient*innen nachweislich an verschiedenen Outcome-Parametern belegen. Beispielsweise ließ sich durch Analysen aus dem Deutschen COVID-19-Rheumaregister ableiten, dass die zweifache Impfung gegen COVID-19 das Risiko für einen Krankenhausaufenthalt von Rheumapatient*innen um annähernd 60 Prozent reduzierte. Die Risiko-Reduktion erhöhte sich mit der dritten Impfung auf mehr als 80 Prozent (Hasseli et al., 2023).

2 Wissenschaftliche Zielsetzung sowie primäre und sekundäre Studienfragen

Die Grundlage zur Konzeption dieser Studie war das Unwissen darüber, wie die Impfbereitschaft der ERE-Patient*innen vor dem Hintergrund der beginnenden Massenimpfungen gegen COVID-19 zu Beginn des Jahres 2021 sein würde. Angesichts der möglichen schwerwiegenden Krankheitsverläufe in dieser Population war es von besonderer Bedeutung, die Studie zügig durchzuführen. Dabei sollten die Daten an Studienzentren erhoben werden, die die klinische Versorgung der ERE-Patient*innen in Deutschland repräsentativ abbilden, um eine möglichst breite und aussagekräftige Datenbasis zu erhalten.

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Impfbereitschaft von Patient*innen mit einer ERE im Vergleich zu Patient*innen mit anderen internistischen Vorerkrankungen zu untersuchen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Impfbereitschaft innerhalb der ERE-Kohorte hoch ist und keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe bestehen. Überdies verfolgte die Studie ein sekundäres exploratives Ziel: Es sollten Parameter identifiziert werden, die mit einer höheren oder niedrigeren Impfbereitschaft assoziiert sind. Dabei standen demografische Daten wie Geschlecht und Alter, die verschiedenen Arten von ERE, der Zeitpunkt der Befragung innerhalb des Rekrutierungszeitraums sowie die Bereitschaft, sich gegen andere Krankheiten – gemessen an der Akzeptanz der Grippeimpfung – impfen zu lassen, im Fokus.

Die Ergebnisse der Studie sollten den behandelnden Ärzt*innen und insbesondere den Rheumatolog*innen schnell Aufschluss darüber geben, wie Impfkampagnen und Impfberatungen für ERE-Patient*innen optimiert werden könnten. Weiterhin sollten potenzielle Subgruppen identifiziert werden, die besonders angesprochen werden müssten, um eine höhere Impfbereitschaft zu erreichen.

3 Material und Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen (AZ278/20) genehmigt und in Deutschland im Einklang mit den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Es erfolgte eine Registrierung bei der European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EuDRACt) (Nr.2021-000681-15).

3.1 Studienpopulation und Kontrollgruppe

3.1.1 Teilnehmer*innen

Ziel der Untersuchung war es, in möglichst kurzer Zeit eine große Anzahl von Patient*innen zu befragen, um die Fragestellung noch in der ersten Phase der Impfkampagne zu beantworten und ggf. unmittelbare Handlungsempfehlungen wie gezielte Impfberatung ableiten zu können. Daher erfolgte die Befragung parallel in vielen Zentren und Praxen deutschlandweit. Durch dieses Vorgehen wurde ebenfalls eine ausreichend große Anzahl an Teilnehmer*innen rekrutiert, und es konnte eine Selektionsverzerrung der Kohorte verhindert werden. Bei der Planung der vorliegenden Studie wurde eine Fallzahlberechnung von 2.500 Befragten errechnet.

Die Umfrage begann am 13. Januar 2021 und endete am 27. April 2021. Auch um Doppelbefragungen zu vermeiden, wurde die Umfrage nur für die Dauer eines Quartals durchgeführt, da die Patient*innen in der Regel nur einmal im Quartal ihre Rheumatologin bzw. ihren Rheumatologen konsultieren.

Die befragten Patient*innen waren Bestandspatient*innen aus dem ambulanten, teilstationären und stationären Bereich der teilnehmenden rheumatologischen Kliniken und Praxen. Einschlusskriterien war das Vorhandensein der Diagnose einer ERE. Ausschlusskriterium war ein Alter unter 18 Jahren.

Elf rheumatologische Kliniken (St. Josef Krankenhaus, Wuppertal; Campus Kerckhoff, Bad Nauheim/Gießen; Immanuel Krankenhaus, Berlin; Universitätsklinikum Heidelberg; Universitätsklinikum Jena; St. Marien-Hospital Köln; Klinikum Essen-Mitte; Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach; Universitätsklinikum Düsseldorf; Krankenhaus Porz am Rhein, Köln; Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach) aus sechs Bundesländern (Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Hessen, Baden-Württemberg, Berlin, Thüringen) und sieben rheumatologische Praxen (Rheumatologie im Veedel, Köln; Rheumazentrum Ratingen; Rheumatologie Centrum, Leverkusen; Praxisklinik Mittelhessen, Wetzlar; MVZ Straubing; MVZ Arnsberg; Arthros plus, Hannover) aus drei Bundesländern (Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Bayern) nahmen an der Umfrage teil.

Im Zeitraum vom 13. Januar 2021 bis zum Ende des Studienzeitraums am 27. April 2021 wurden 3.661 Patient*innenfragebögen in die Auswertung einbezogen.

3.1.2 Kontrollgruppe

Die Impfbereitschaft rheumatologischer Patient*innen wurde mit der Impfbereitschaft einer Kontrollgruppe verglichen. Diese umfasste Patient*innen aus der hausärztlichen Versorgung mit anderen chronischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, COPD, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit). Sie wurden ebenfalls nach ihrer Bereitschaft befragt, sich gegen SARS-CoV-2 impfen zu lassen. Die Daten dieser Patient*innen wurden in vier Praxen von Hausärzt*innen (Praxis S. Balzer, Haan; Praxis K. Vesper, Wuppertal; Praxis Dr. med. I. Kräft, Dormagen; Praxis Dr. med. E. Domgörgen, Frechen) erhoben. 381 Patient*innen wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. Einschlusskriterium war das Vorhandensein einer chronischen Erkrankung. Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein einer ERE und ein Alter unter 18 Jahren.

3.2 Fragebögen

3.2.1 Fragebogen der ERE-Patient*innen

Der Fragebogen wurde von der Verfasserin der vorliegenden Studie selbstständig entwickelt. Diese Fragen waren auf die spezifischen Anforderungen und Zielsetzungen der Studie – insbesondere auf den zeitlichen Aspekt der Befragung – abgestimmt. Es wurden keine validierten Fragebögen verwendet.

Der Fragebogen diente der Erfassung der Einstellung gegenüber der bevorstehenden SARS-CoV-2-Impfung sowie der medizinischen Vorgeschichte von Patient*innen mit einer ERE. Er bot eine Grundlage, um die demografischen Daten, Vorerkrankungen, aktuelle Medikation sowie die Einstellung der Patient*innen zur COVID-19-Impfung zu erfassen, gezielt auszuwerten und gleichzeitig den zeitlichen Aspekt der Befragung zu berücksichtigen.

Im ersten Abschnitt wurden Angaben zur Erkrankung abgefragt, wobei die verschiedenen rheumatischen Krankheitsentitäten aufgeführt wurden. Um das Erkrankungsspektrum umfänglich zu erfassen, bestand zudem die Möglichkeit, andere nicht genannte Erkrankungen einzutragen. Der nächste Abschnitt des Fragebogens erfasste die subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität auf einer numerischen Skala von 0 bis 10, wobei 0 für „gar nicht aktiv“ und 10 für „eine sehr hohe Aktivität der Erkrankung“ steht. Anschließend wurden demografische Daten wie Alter und Geschlecht abgefragt.

Im Fragebogen wurden die Altersgruppen in sechs Kategorien unterteilt: 1. Alter von 18 bis 30 Jahren, 2. Alter von 31 bis 50 Jahren, 3. Alter von 51 bis 60 Jahren, 4. Alter von

61 bis 70 Jahren, 5. Alter von 71 bis 80 Jahren, 6. Alter ab 81 Jahren. Diese Einteilung ermöglichte eine präzise Erfassung der Altersstruktur der befragten Patient*innen.

Eine weitere Kategorie des Fragebogens war die Abfrage der aktuellen Medikation der Patient*innen. Hier wurde eine umfangreiche Liste von Medikamenten bereitgestellt, die sämtliche Substanzen aus den Gruppen der csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs sowie weitere in der Rheumatologie eingesetzte Substanzen wie Immunglobuline (IVIG) abbildete. Die Patient*innen konnten die entsprechenden Medikamente ankreuzen und zusätzliche, nicht genannte Präparate handschriftlich angeben. Im Abschnitt zum Verhalten gegenüber der SARS-CoV-2-Impfung wurde erfragt, ob die befragte Person sich bereits hat impfen lassen, ob sie vorhat, sich impfen zu lassen, ob sie eine Impfung ablehnt oder ob sie aufgrund einer bereits überstandenen Infektion keine Impfung plant. Abschließend wurde nach einer Gripeschutzimpfung gefragt, wobei die Optionen „geimpft“, „erstmals geimpft“ und „nicht geimpft“ zur Verfügung standen.

Der vollständige Fragebogen ist im Anhang dargestellt.

3.2.2 Fragebogen der Kontrollgruppe

Der Fragebogen der Kontrollgruppe umfasste dieselben demografischen Kategorien wie der Fragebogen der ERE-Kohorte. Neben der Abfrage des Geschlechts wurden auch hier analog zu dem Fragebogen der ERE-Kohorte die Altersgruppen in sechs Kategorien erfasst. Anschließend erfolgte eine detaillierte Erfassung der Vorerkrankungen der Teilnehmer*innen. Dazu standen verschiedene Kategorien zur Verfügung, die folgende Krankheitsentitäten umfassten: Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt und Bluthochdruck), Lungenerkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, COPD und Lungenfibrose), Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Gicht und Übergewicht), chronische Nierenerkrankungen und/oder Tumorerkrankungen. Darüber hinaus konnten die Befragten andere, nicht genannte Erkrankungen angeben, wofür ein Freifeld zur individuellen Eintragung bereitgestellt wurde.

Der wesentliche Bestandteil des Fragebogens bestand analog zum Fragebogen der ERE-Kohorte in der Erhebung der Einstellung der Teilnehmer*innen zur Corona-Impfung. Hier konnten die Befragten genauso angeben, ob sie sich gegen das Coronavirus impfen lassen möchten, bereits geimpft sind, sich grundsätzlich nicht impfen lassen möchten oder aufgrund einer überstandenen Infektion keine Impfung planen. Auch der Impfstatus der Gripeschutzimpfung wurde abgefragt. Zur korrekten Vergleichbarkeit erfolgte diese Abfrage wie im Fragebogen der ERE-Kohorte.

Der Fragebogen ermöglichte eine strukturierte Erfassung der gesundheitlichen Ausgangssituation sowie der Einstellung zur Impfung gegen COVID-19 und zur Grippe-schutzimpfung bei Teilnehmer*innen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen.

Der vollständige Fragebogen der Kontrollgruppe ist in Anhang B dargestellt.

3.2.3 Datenerhebung

Die ERE-Patient*innen wurden während eines Routinebesuchs in den teilnehmenden Zentren mit dem einseitigen anonymisierten Fragebogen nach ihrer Bereitschaft gefragt, die Impfung gegen COVID-19 zu erhalten. Das Ausfüllen der Fragebögen erfolgte vor Ort in dem jeweiligen teilnehmenden Zentrum, d. h. vor oder nach der ambulanten Behandlung bzw. während des teilstationären oder stationären Aufenthaltes. Zusätzlich zum Fragebogen erhielten die Patient*innen ein Informationsschreiben, welches in Anlage C dargestellt ist. Das Ausfüllen des Fragebogens nahm weniger als fünf Minuten in Anspruch. Alle Daten wurden mithilfe des Datenerfassungssystems Microsoft Excel sekundär digital erfasst.

3.2.4 Auswertung der Fragebögen

Die im Rahmen der Studie erhobenen Fragebögen wurden von der Verfasserin unizentrisch ausgewertet. Die Fragebögen wurden nach Eingang im Studienzentrum Krankenhaus St. Josef in Wuppertal jeweils mit einer Kennnummer versehen, bestehend aus einer zwei- bis dreistelligen Abkürzung für das jeweilige Zentrum oder die Praxis und einer fortlaufenden Nummer (z. B. KSJ-001 für den ersten Fragebogen aus dem Zentrum Krankenhaus St. Josef Wuppertal).

3.3 Statistische Auswertung

In dieser kontrollierten, nicht randomisierten zweiarmigen Registerstudie wurden für den primären Endpunkt die Aussagen zur Impfbereitschaft von Patient*innen mit ERE mit denen anderer internistischer Erkrankungen verglichen. Hierzu wurden die Anteile der Patient*innen, die angegeben hatten (1) sich impfen lassen zu wollen, (2) bereits geimpft, (3) bereits erkrankt (oder genesen) zu sein oder (4) sich nicht impfen lassen zu wollen, über die beiden Gruppen mittels eines 4x2-Felder X^2 -Tests verglichen. Der Test wurde konfirmatorisch auf dem allgemeinen α -Niveau von $\alpha = 0.05$ getestet.

Da dieses Vorgehen jedoch unberücksichtigt ließ, dass es im Dezember 2020 und Januar 2021 je nach Priorisierung per internistischer Vorerkrankung und Altersstufe verschieden hohe Anteile von bereits geimpften Personen in den beiden Populationen gegeben hatte, wurden für alle nachfolgenden Tests die Gruppen (1) impfwillig, aber noch

nicht geimpft und (2) bereits geimpft zu einer Gruppe der Impfwilligen zusammengezogen und Gruppe (4) der explizit Impfunwilligen gegenübergestellt. Dabei wurde auf die Auswertung von Gruppe (3) der bereits erkrankten und oder erkrankten und genesenen Personen verzichtet.

Als zweiter Test wurden daher die Daten aus dem primären Endpunkt noch einmal auf folgende Weise ausgewertet: Vergleich von Impfwilligen und Impfunwilligen in den beiden klinischen Gruppen der ERE-Patient*innen vs. Kontrollgruppe (Patient*innen mit anderen internistischen Erkrankungen). Dazu wurden im Sinne einer Subgruppenanalyse die prozentualen Anteile sowie die Odds für jede Patient*innengruppe und aus diesen die Odds-Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall berechnet und über die Auswertung mittels χ^2 -Test die Anteile auf Unterschiedlichkeit geprüft.

Für die sekundären Endpunkte wurde diese Auswertungsstrategie genutzt, um – separat zuerst für die ERE-Patient*innen und anschließend für die Kontrollgruppe – die jeweils gefundenen Anteile auf Unterschiede in den Subgruppen der Variablen Geschlecht, Altersstufen, Impfwilligkeit gegenüber der Impfung gegen Grippe sowie – für die erste Gruppe – die Art der ERE und Medikation und – für die zweite Gruppe – die Art der internistischen Vorerkrankung zu testen.

Im Gegensatz zur konfirmatorischen Testung für den primären Endpunkt sind alle für die sekundären Endpunkte gewonnenen Ergebnisse rein explorativ zu interpretieren. Wie für explorative Testungen üblich, wird der Wert von $\alpha = 0.05$ nicht für die Anzahl der Tests (z. B. durch eine Bonferroni-Korrektur) adjustiert. Im Gegenzug können alle Testergebnisse mit $p < 0.05$ zwar als „exploratorisch“ oder „probatorisch signifikant“, d. h. als „interessant“ genug eingestuft werden, um in einer neuen (konfirmatorischen Studie) näher untersucht zu werden. Der gefundene Zusammenhang oder die gefundenen Unterschiede gelten aber nicht als statistisch belegt interpretiert und werden folglich nicht benutzt, um von dieser Stichprobe auf die Allgemeinheit zu schließen. Bei Parametern mit mehreren Unterkategorien (wie Alter und Geschlecht) wurden die einzelnen Kategorien univariat gegen die jeweils erste Kategorie getestet. Kategorische Variablen werden dabei als Anzahlen (N) und relative Anteile (%) für jede Gruppe und für kombinierte Gruppen angegeben.

Um zu entscheiden, welcher der fünf Parameter Alter, Geschlecht, Monat des Einschlusses, Grippeimpfstatus und Patient*innengruppe (ERE-Kohorte vs. Kontrollgruppe) welche Wichtigkeit hat, wurden abschließend eine logistische Regressionsanalyse mit dem Zielparameter Impfbereitschaft (Ja/Nein) und den fünf genannten Parametern als Prädiktoren gerechnet.

Die Auswertungen und die Abbildungen wurden mit Python (Version 3.12) sowie den Statistikpaketen statsmodels (Version 0.14) und scipy (Version 1.15.1) gerechnet und erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

Für diese Studie wurden selbst erhobene Registerdaten von 4,134 Patient*innen ausgewertet, die im Zeitraum zwischen dem 13. Januar 2021 und dem 27. April 2021 in einer rheumatologischen Klinik oder Praxis (Tabelle 7) turnusgemäß zu einem Routinetermin vorstellig wurden oder sich in einem teilstationären oder stationären Aufenthalt in der Klinik befanden.

Von diesen wurden 92 aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt, sodass die Daten von insgesamt 4.042 Patient*innen, davon 3.661 mit rheumatologischen und 381 mit anderen chronischen internistischen Erkrankungen in die Studie eingeschlossen wurden (Abbildung 9). Drei Fragebögen, welche einem diversen Geschlecht zugeordnet wurden, konnten wegen einer zu kleinen Fallzahl nicht als eigene Subgruppe ausgewertet werden und wurden ausgeschlossen.

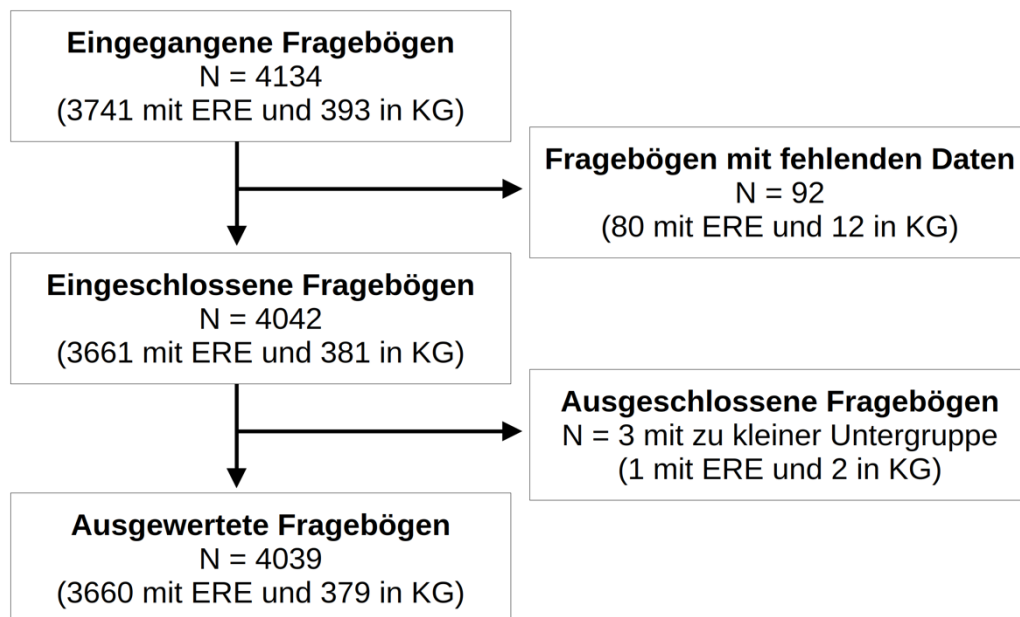


Abbildung 9: Flowchart zu den eingeschlossenen Fragebögen

Tabelle 7: Anzahl der gescreenten Fragebögen nach Zentrum

Einrichtung	Abk.	Pat. mit ERE 3741	Kontroll- gruppe 393
Uniklinik Düsseldorf	UKD	98	–
Uniklinik Freiburg	UKF	30	–
Uniklinik Jena	UKJ	12	–
Uniklinik Heidelberg	UKH	258	–
Justus Liebig Universität - Klinik Bad Nauheim	JLU	473	–
Rheuma Zentrum Ratingen	RZR	541	–
Rheumapraxis Hannover	PHA	68	–
Rheumapraxis Mittelhessen	PMH	41	–
Rheumapraxis Tim Schmeiser	TS	574	–
Immanuel Krankenhaus Berlin	IKB	50	–
MVZ Straubing	MVS	307	–
Rheumazentrum Bad Kreuznach	RBK	67	–
Krh. St. Josef Wuppertal	KSJ	891	–
Rheumapraxis Jasemin Saech	JS	25	–
Krh. Essen Mitte	KEM	200	–
Marien Krankenhaus Köln	MKK	18	–
Krh. Köln Porz	KP	69	–
MVZ Arnsberg	MVA	19	–
Hausarztpraxis Dr. E. Domgörgen, Frechen	HPD	–	201
Hausarztpraxis K. Vesper, Wuppertal	HPV	–	49
Hausarztpraxis S. Balzer, Haan	HPB	–	71
Hausarztpraxis Dr. I. Kräft, Dormagen	HPK	–	72

Von den N = 4042 (100 %) Patient*innen waren 1.450 (35.9 %) männlich, 2.589 (64.0 %) weiblich und 3 (0.1 %) diversen Geschlechts (Tabelle 8). Die Patient*innen verteilten sich wie folgt auf die vier Monate des Befragungszeitraums: Im Januar nahmen 739 Personen (18.3 %), im Februar 1.419 (35.1 %), im März 1.528 (37.8 %) und im April 355 (8.8 %) an der Umfrage teil. Die Patient*innen waren überwiegend in einem Alter zwischen 50 und 70 Jahren, mit 219 Personen (5.4 %) zwischen 18 und 30 Jahren, 827 (20.5 %) zwischen 31 und 50 Jahren, 1.106 (27.4 %) zwischen 51 und 60 Jahren, 899 (22.2 %) zwischen 61 und 70 Jahren, 724 (17.9 %) zwischen 71 und 80 Jahren und schließlich 267 (6.7 %) ab 81 Jahren. Tabelle 8 zeigt die Demografische Daten der Studienkohorte und der Kontrollgruppe.

Tabelle 8: Demografische Daten der Studienkohorte und der Kontrollgruppe. Angegeben sind die absoluten (N) und relativen Anteile (%). Die relativen Anteile ergeben rundungsbedingt nicht immer 100 Prozent.

	Alle	ERE-Kohorte	Kontrollgruppe
Alle Patient*innen	4.042 (100 %)	3.661 (100 %)	381 (100 %)
Geschlecht			
männlich	1.450 (35.9 %)	1.257 (34.3 %)	193 (50.7 %)
weiblich	2.589 (64.1 %)	2.403 (65.6 %)	186 (48.8 %)
divers	3 (0.1 %)	1 (0.0 %)	2 (0.5 %)
Monat (im Jahr 2021)			
Januar	739 (18.3 %)	720 (19.7 %)	19 (5.0 %)
Februar	1.419 (35.1 %)	1.333 (36.4 %)	89 (22.6 %)
März	1.528 (37.8 %)	1.338 (36.6 %)	197 (50.3 %)
April	355 (8.8 %)	269 (7.3 %)	87 (22.2 %)
Alter [Jahre]			
18–30	219 (5.4 %)	204 (5.6 %)	15 (3.9 %)
31–50	827 (20.5 %)	788 (21.5 %)	39 (10.2 %)
51–60	1.106 (27.4 %)	1.041 (28.4 %)	65 (17.1 %)
61–70	899 (22.2 %)	826 (22.6 %)	73 (19.2 %)
71–80	724 (17.9 %)	606 (16.6 %)	118 (31.0 %)
≥ 81	267 (6.6 %)	196 (5.4 %)	71 (18.5 %)

4.2 Vergleich der Patient*innengruppen

Von den N = 3.660 Personen in der ERE-Kohorte gaben 2.848 (80.5 %) einen Impfwunsch an, während 263 (7.2 %) bereits geimpft waren und 60 eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung überstanden hatten. Im Gegensatz dazu wollten sich 390 (10.7 %) nicht gegen COVID-19 impfen lassen (Tabelle 9 und Abbildung 10). Von 379 Patient*innen in der Kontrollgruppe äußerten 276 (72.8 %) einen Impfwunsch, 80 (22.1 %) waren bereits geimpft und 23 (6.1 %) wollten sich nicht impfen lassen. In dieser Gruppe hatte niemand der Patient*innen wissentlich eine Infektion überstanden.

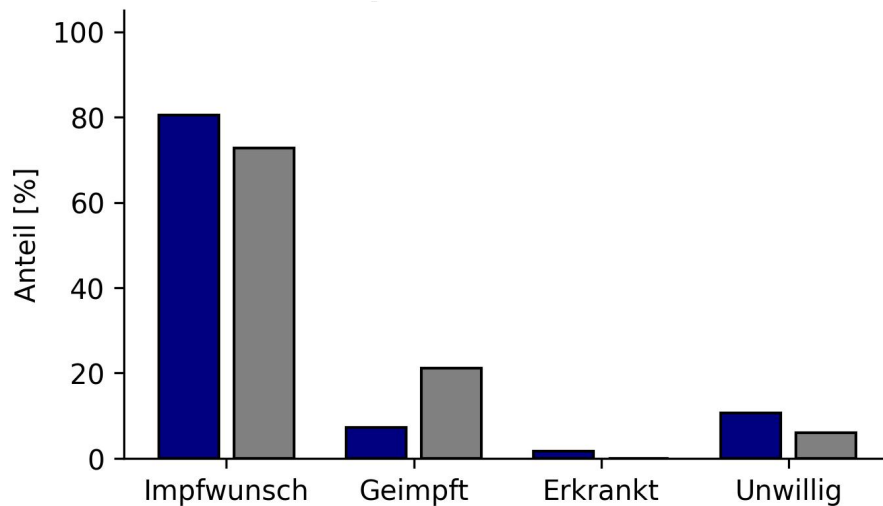


Abbildung 10: Relative Anteile (%) der vier Ausprägungen der Impfwilligkeit gegen COVID-19 für die ERE-Kohorte (dunkelblau) und die Kontrollgruppe (grau)

Damit hatten in der ERE-Kohorte ca. 8 Prozentpunkte mehr einen Impfwunsch, aber ca. 15 Prozentpunkte waren auch weniger geimpft. Diese Differenz von ca. 7 Prozent verteilte sich auf das Mehr an Patient*innen mit durchlebter Infektion (ca. 2 %) und einem leicht größeren Widerstand gegen eine Impfung (ca. 5 %) als in der Kontrollgruppe.

Die Unterschiede in der Verteilung sind signifikant ($X^2 = 99.22$, $df = 3$, $p < 0.001$). Die erreichte Effektstärke von 15 (etwa einem Cohen's d von 0.28 vergleichbar) zeigt jedoch (trotz der Signifikanz des Ergebnisses) einen lediglich schwachen Effekt an. Die Signifikanz ist also zum Teil der sehr hohen Anzahl eingeschlossener Fälle geschuldet.

Wie im Methodenteil bereits erklärt, wurden für alle folgenden Analysen die Fälle ausgeschlossen, die bereits eine COVID-19-Infektion durchlebt hatten. Denn da zu diesem Zeitpunkt unklar war, wann und ob diese Personen priorisiert noch einmal geimpft werden würden. Damit hatte die Impfbereitschaft zu diesem Zeitpunkt wenig Relevanz gehabt.

Tabelle 9: Primäre Endpunkte

	Alle	ERE-Kohorte	Kontrollgruppe
Alle Patient*innen	4.039 (100 %)	3.660 (100 %)	379 (100 %)
Impfstatus			
impfbereit	3.223 (79.8 %)	2.947 (80.5 %)	276 (72.8 %)
geimpft	343 (8.5 %)	263 (7.2 %)	80 (21.1 %)
bereits erkrankt	60 (1.5 %)	60 (1.6 %)	0 (0.0 %)
nicht impfbereit	413 (10.2 %)	390 (10.7 %)	23 (6.1 %)
$X^2 = 94.22, p < 0.001, \Phi = 0.15$			

Angeben sind die absoluten (N) und relativen Anteile (%) der Impfwilligkeit. für alle Patient*innen zusammen und getrennt für die ERE-Kohorte und die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse des X^2 -Tests beziehen sich auf die unterschiedliche Verteilung über die vier Ausprägungen der Impfwilligkeit in den beiden Gruppen. X^2 = Teststatistik des Chi-Quadrat-Tests, p = Signifikanzwert. Φ = Phi-Koeffizient.

In einem zweiten Schritt wurden die Gruppen der Personen mit Impfwunsch und der bereits Geimpften zu einer Gruppe der Impfwilligen zusammengeschlossen. Dem wurde die Gruppe der Impfunwilligen gegenübergestellt, sodass nun eine dichotome Analyse (Impfwunsch Ja/ Nein) möglich war.

Im Rahmen der Analysen des primären Endpunkts wurde dieser Impfwunsch auf Unterschiede zwischen den beiden Patient*innengruppen getestet (Abbildung 11). Von den 3.600 Patient*innen in der ERE-Kohorte waren 3210 impfwillig (89.2 %), wohingegen in der Kontrollgruppe der Patient*innen mit anderen internistischen Vorerkrankungen von 379 Patient*innen 356 (93.9 %) impfwillig waren.

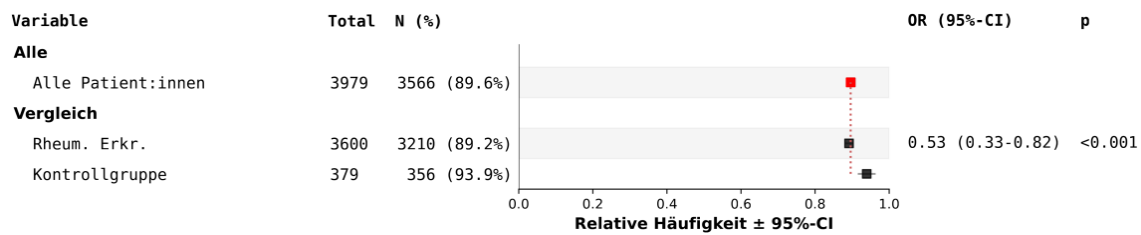


Abbildung 11: Sekundäre Auswertung des primären Endpunkts

Angegeben sind, für beide Gruppen gemeinsam und im Vergleich zueinander, die gesamte Anzahl der Patient*innen (Total) und die kombinierte Anzahl der Impfwilligen und bereits Geimpften als absolute Häufigkeit (N) und relativer Anteil (%). Die Odds Ratio (OR) und ihr Konfidenzintervall (95%-CI) geben an, um wie viel größer die Bereitschaft (Chance) ist, sich in der ERE-Gruppe impfen zu lassen. p = Signifikanzwert

4.3 Subgruppenanalysen

Wie oben bereits dargelegt, mussten für alle Subgruppenanalysen zusätzlich die drei Personen mit diversem Geschlecht ausgeschlossen werden.

4.3.1 Subgruppenanalyse der ERE-Kohorte

Bei den $N = 3.660$ Patient*innen mit ERE zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Abbildung 12). Mit 88.8 Prozent unter den Männern und 89.4 Prozent unter den Frauen war die Impfbereitschaft annähernd gleich hoch ($OR = 1.06$, $p = 0.590$). Im Gegensatz dazu stieg die Impfbereitschaft von 86.7 Prozent im Januar über 87.9 Prozent im Februar und 91.1 Prozent im März zu 92.4 Prozent im April stetig an und war damit im März ($OR = 1.57$, $p = 0.002$) und April ($OR = 1.86$, $p = 0.016$) deutlich höher als im Januar.

Ebenso zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Impfwunsches mit zunehmendem Alter: Lag die Impfbereitschaft bei den 18- bis 30-Jährigen bei 75.4 Prozent, nahm sie pro Altersgruppe schrittweise zu. Der Unterschied war bereits ab der nächsten Altersgruppe sichtbar ($OR = 1.65$, $p = 0.008$) und nahm mit höherem Alter weiter zu. Die Ältesten (> 80 Jahre) äußerten mit 96.6 Prozent eine mehr als zehnmal so hohe Bereitschaft, sich impfen zu lassen ($OR = 10.29$, $p < 0.001$), als die jüngste Altersgruppe.

Ein weiterer Zusammenhang existiert zwischen einer erhaltenen Grippeimpfung und der Bereitschaft einer Impfung gegen COVID-19: Mit einer Odd Ratio von $OR = 7$ ($p < 0.001$) war die Chance unter den gegen Grippe geimpften Personen viel höher als in der Vergleichsgruppe der gegen Grippe ungeimpften.

Wenige Unterschiede gibt es hingegen in den verschiedenen Untergruppen der jeweiligen rheumatologischen Erkrankung. Bei Patient*innen, die an SpA erkrankt waren, lag die Impfbereitschaft niedriger als bei den anderen (OR = 0.53, $p < 0.001$). Dagegen war die Impfbereitschaft bei den Patient*innen mit PMR/RZA höher (OR 3.69, $p < 0.002$). Die Subgruppenanalyse der Medikamente (Abbildung 12, Fortsetzung) zeigt eine geringere Impfbereitschaft bei Patient*innen, die TNFi (OR = 0.71, $p = 0.009$) oder die generell bMARDS (OR = 0.7, $p = 0.001$) nahmen, und eine höhere Impfbereitschaft bei Patient*innen, die GC bekamen (OR = 1.61, $p = 0.001$). Bei allen anderen Medikamenten zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede, auch nicht bei Rituximab oder bei der Anzahl der verschriebenen Medikamente.

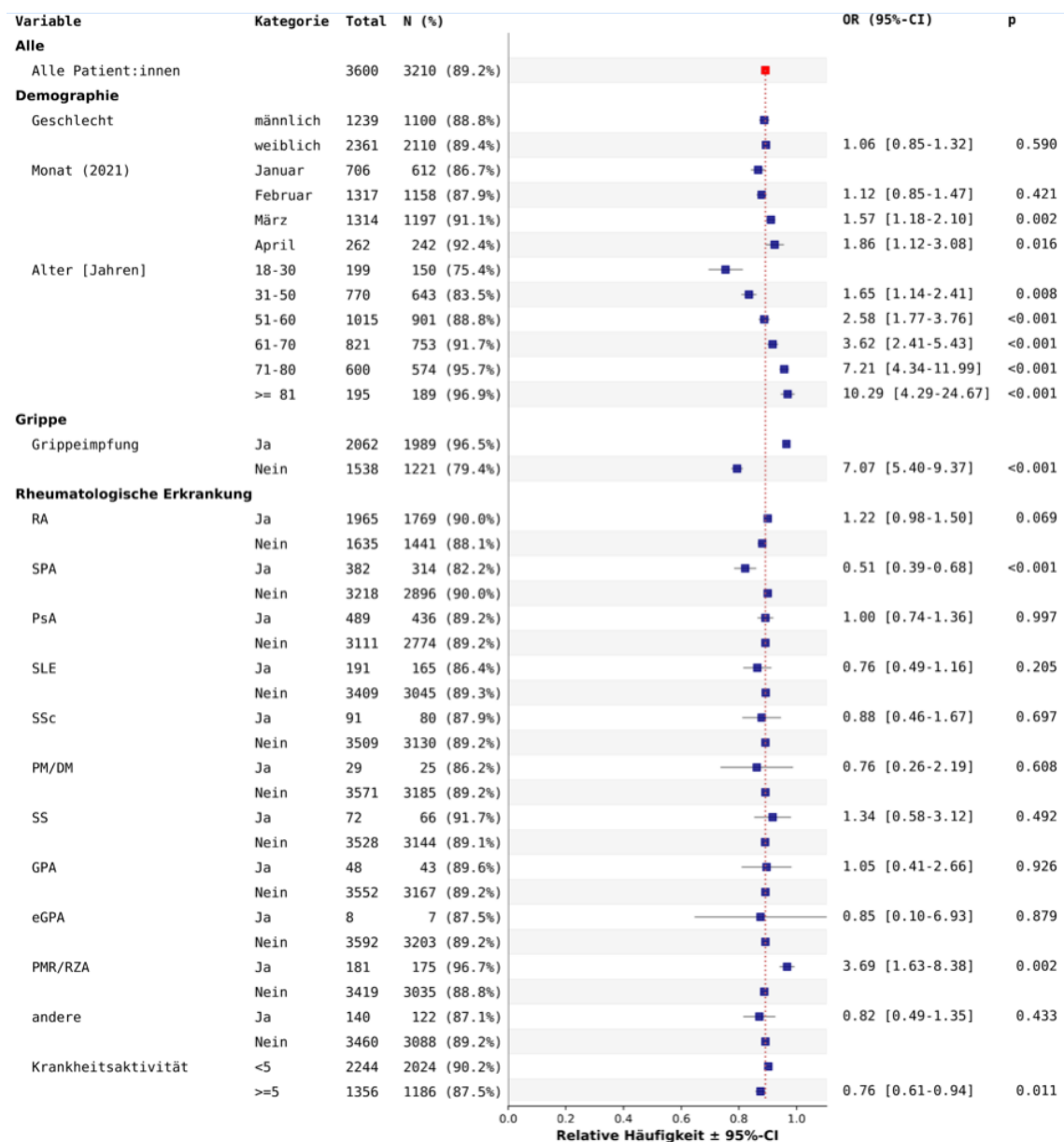


Abbildung 12: Subgruppenanalyse der Impfwilligkeit der ERE-Kohorte. Angegeben sind für die gesamte Studienpopulation und jede der Untergruppen die gesamte Anzahl der Patient*innen (Total) und die kombinierte Anzahl der Impfwilligen und bereits Geimpften als absolute Häufigkeit (N) und der relative Anteil (%). Die Odds Ratio (OR) und ihr Konfidenzintervall (95%-CI) geben jeweils für die Subgruppe an, um wie viel größer als in der Vergleichsgruppe (jeweils die ohne OR-Angabe) die Bereitschaft ist, sich impfen zu lassen.

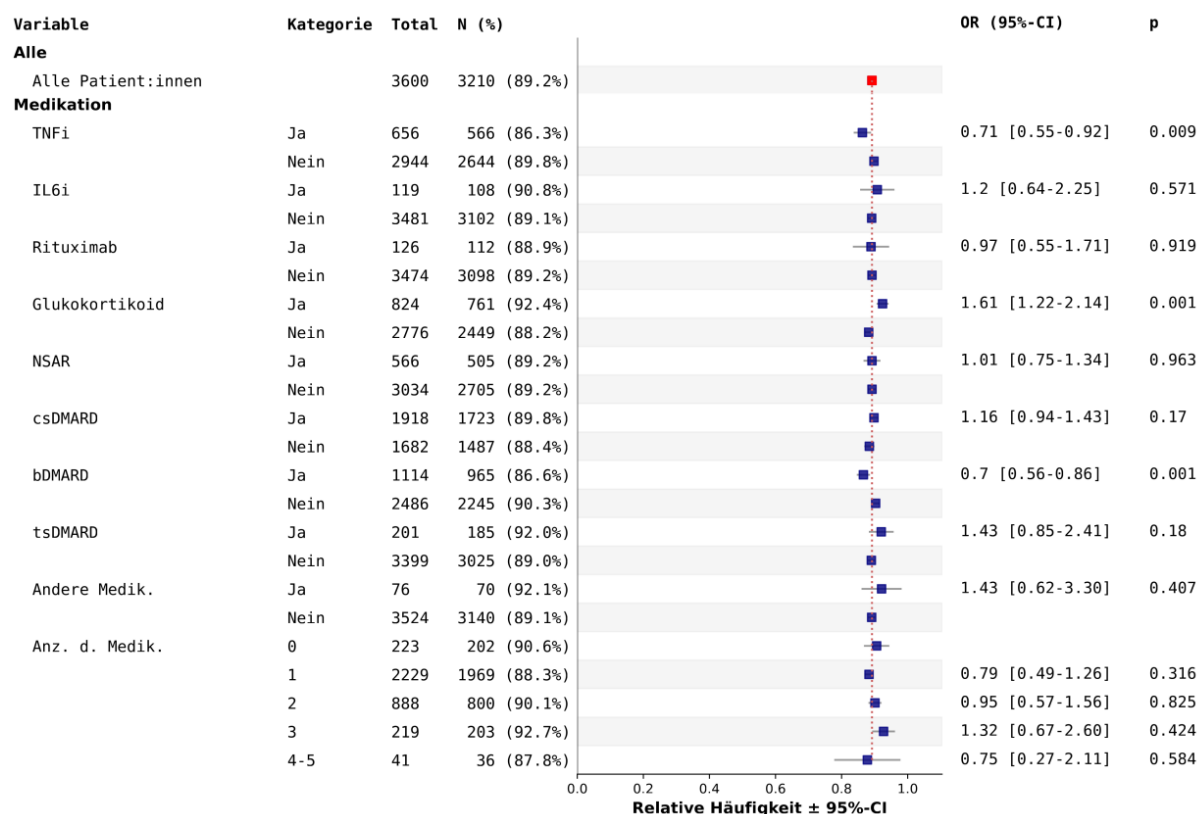


Abbildung 12 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse der Impfwilligkeit der ERE-Kohorte. Angeben sind für die gesamte Studienpopulation und jede der Untergruppen die gesamte Anzahl der Patient*innen (Total) und die kombinierte Anzahl der Impfwilligen und bereits Geimpften als absolute Häufigkeit (N) und der relative Anteil (%). Die Odds Ratio (OR) und ihr Konfidenzintervall (95%-CI) geben jeweils für die Subgruppe an, um wie viel größer als in der Vergleichsgruppe (jeweils die ohne OR-Angabe) die Bereitschaft ist, sich impfen zu lassen.

4.3.2 Subgruppenanalyse für die Kontrollgruppe

Ähnlich wie bei der ERE-Kohorte zeigen sich auch in der Kontrollgruppe für die N = 379 Patient*innen mit anderen internistischen Vorerkrankungen keine signifikanten Unterschiede für die Impfbereitschaft zwischen den Geschlechtern. Zwar war hier der Unterschied zwischen 96.2 Prozent bei den Frauen und 91.7 Prozent bei den Männern mit OR = 2.31 höher als in der ERE-Kohorte (dort war er mit OR = 1.06 geringer), allerdings war die Effektstärke auch hier noch gering (in Cohen's d umgerechnet d = 0.19, und damit noch nicht einmal nominell ein schwacher Effekt). Es sei hier noch einmal darauf hingewiesen, dass die statistische Power bei den 3.660 Patient*innen in der ersten Gruppe wesentlich größer ist als in der Kontrollgruppe mit 379 Patient*innen, sodass hier die ORs allein aus statistischer Sicht größer sein müssen, um (explorativ) signifikant ($p < 0.05$) zu werden.

Dies gilt auch für die Unterscheidung zwischen den Einschlussmonaten. Hier nahm die OR im Vergleich zum Januar (88.2 % Impfbereitschaft) zwar auch mit den Monaten zu (Februar: 91.9 %, OR = 1.5, März: 94.7 %, OR = 2.39 und April: 95.3 %, OR = 2.70), und die ORs waren nominell auch größer als in der ERE-Kohorte, jedoch lag keiner der assoziierten p-Werte unter 0.05.

Mit höherem Alter nahm die Impfbereitschaft der Patient*innen zu. Die Zunahme verlief zwar nicht so stetig wie bei den ERE-Patient*innen, aber die Abweichungen von einem stetigen Verlauf basieren, wegen der kleineren Gruppengrößen, oft nur auf einem oder zwei impfwilligen Patient*innen mehr oder weniger. Trotz vergleichbarer bzw. größerer OR (zwischen 2.4 und fast 20) fällt auch hier kein p-Wert unter die 5-Prozent-Hürde.

Hingegen zeigt sich auch in dieser Gruppe eine deutlich größere Impfbereitschaft gegen COVID-19 unter denjenigen, die bereits eine Grippeimpfung bekommen hatten (97.9 %) als unter denen, die keine erhalten hatten (97.1 %, OR = 6.95, $p < 0.001$).

Abschließend zeigen die Daten, dass sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Art der internistischen Vorerkrankung und der Impfbereitschaft ergab. Abbildung 14 zeigt die Übersicht der Subgruppenanalyse der Kontrollgruppe.

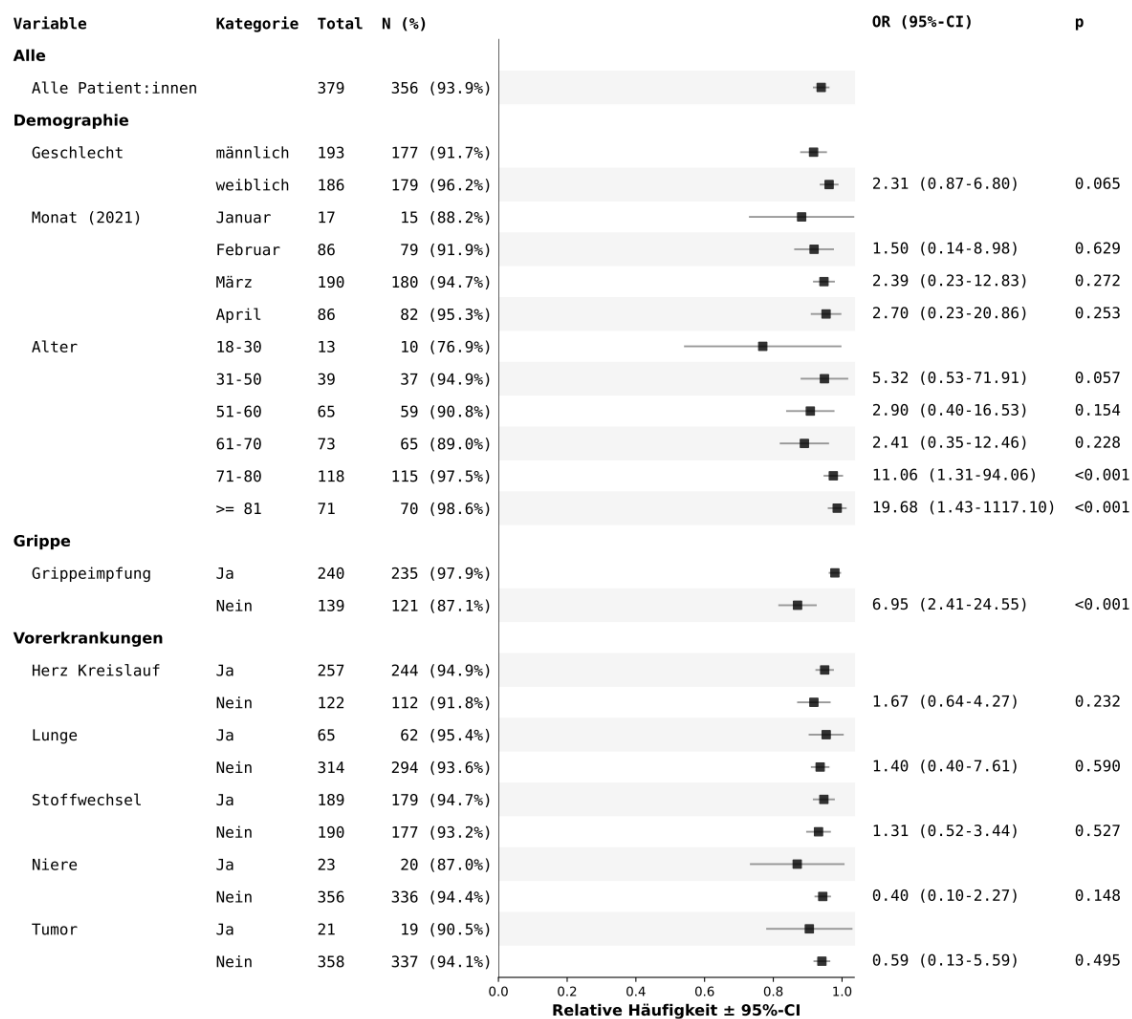


Abbildung 13: Subgruppenanalyse der Impfwilligkeit der Kontrollgruppe. Angegeben sind für die Gesamtpopulation und jede der Untergruppen die gesamte Anzahl der Patient*innen (Total) und die kombinierte Anzahl der Impfwilligen und bereits Geimpften als absolute Häufigkeit (N) und relativer Anteil (%). Die Odds Ratio (OR und ihr Konfidenzintervall (95%-CI)) geben jeweils für die Subgruppe, in der die Auswertung gelistet ist, an, um wie viel größer als in der Vergleichsgruppe die Bereitschaft ist, sich impfen zu lassen (jeweils die ohne OR-Angabe). p = Signifikanzwert

4.4 Prädiktoren für die Impfbereitschaft

In den für die beiden Patient*innengruppen getrennt durchgeführten Analysen (Kapitel 3.1 und 3.2) zeigen sich in beiden Gruppen deutliche Unterschiede für den Monat, das Alter und den Grippeimpfungsstatus. Geschlechtsunterschiede sind numerisch und nicht statistisch signifikant. Abbildung 14 zeigt die Anteile (%) der impfbereiten Patient*innen nach jeweiliger Kategorie.

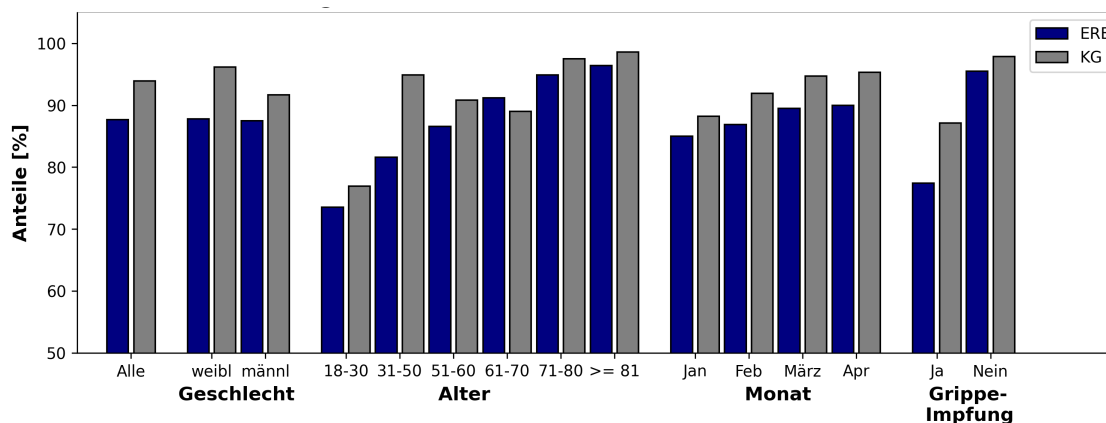


Abbildung 14: Anteile (%) der Patient*innen mit Impfbereitschaft nach Kategorien

Die folgende logistische Regressionsanalyse (Tabelle 10) zeigt einen Einfluss auf die Zielvariable Impfwilligkeit für Gripeschutz (OR = 5.90, $p = < 0.001$), das Alter (OR = 1.34, $p = < 0.001$) sowie für die zeitliche Komponente (Befragungsmonat) (OR = 1.29, $p = < 0.001$). Keinen Einfluss auf die Impfwilligkeit haben hingegen das Geschlecht (OR = 0.97, $p = 0.803$) und die Zugehörigkeit zur Patient*innengruppe (OR = 0.78, $p = 0.303$).

Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Parameter	Stufen	beta	SE	z	p	OR	95%-CI
Intercept*		0.468	0.312	1.50	0.134	1.60	[0.87–2.94]
Patient*innen- gruppe	KG → ERE	-0.242	0.235	-1.03	0.303	0.78	[0.50–1.24]
Grippeimpfung	nein → ja	1.775	0.134	13.25	< 0.001	5.90	[4.54–7.67]
Geschlecht	w → m	-0.028	0.113	-0.25	0.803	0.97	[0.78–1.21]
Alter	pro Dekade	0.295	0.047	6.27	< 0.001	1.34	[1.23–1.47]
Monat	pro Monat	0.258	0.064	4.06	< 0.001	1.29	[1.14–1.47]

beta = standardisierter Regressionskoeffizient; **SE** = Standardfehler des Koeffizienten; **z** = Teststatistik; **p** = Signifikanzwert; **OR** = Odds Ratio mit Konfidenzintervall (95%-CI); *Intercept = Konstanter Term der Regressionsanalyse

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassende Schlussfolgerung der Ergebnisse

Die vorliegende bundesweite Befragung zur Impfbereitschaft der Patient*innen mit ERE zeigt, dass zum Zeitpunkt des Beginns der COVID-19-Impfkampagne in Deutschland annähernd 90 Prozent der Befragten bereit waren, sich impfen zu lassen. Diese Akzeptanzrate ist wahrscheinlich das Resultat der kontinuierlichen Information der Patient*innen durch die behandelnden Ärzt*innen, insbesondere Rheumatolog*innen, und die Aufklärung durch die Öffentlichkeitsarbeit der DGRh und des öffentlichen Gesundheitswesens im Zeitraum der Pandemie (DGRh, 2021b; Schulze-Koops et al., 2021).

Die Bereitschaft zur Impfung war unabhängig von Geschlecht und Art der ERE oder immunmodulatorischen Therapie. Lediglich in der Gruppe der Patient*innen mit PMR/RZA zeigte sich eine größere Impfbereitschaft ($p < 0.002$), wohingegen die Subgruppe der Patient*innen mit SpA eine signifikant niedrigere Impfbereitschaft zeigte ($p < 0.001$).

Die Patient*innen-Gruppe der 18- bis 30-Jährigen gab im Vergleich zu älteren Subgruppen eine geringere Bereitschaft an, sich impfen zu lassen zu wollen ($p = 0.001$). Im Verlauf der Befragung gab es einen signifikanten Anstieg der Impfbereitschaft und einen Rückgang der Zahl der Patient*innen, die sich nicht impfen lassen wollten ($p = 0.002$). Patient*innen, die schon eine Grippeimpfung erhalten hatten, waren öfter bereit, sich gegen COVID-19 impfen zu lassen ($OR = 5.90$, $p < 0.001$).

Im Vergleich zur Bereitschaft von Patient*innen mit anderen chronischen Erkrankungen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, welcher jedoch wahrscheinlich durch die Gruppengröße und andere Parameter wie Alter und Befragungszeitpunkt beeinflusst wurde. Die Zugehörigkeit zur Befragungsgruppe oder das Geschlecht hatten nach Schätzung der Prädiktoren keinen Einfluss auf die Impfwilligkeit.

5.1.1 Interpretation der Ergebnisse

- **Vergleich der Befragungsgruppen**

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Impfbereitschaft in beiden Gruppen insgesamt hoch war. Die Ergebnisse der Studie zeigen jedoch Unterschiede zwischen der ERE-Kohorte und der Kontrollgruppe bei der Impfbereitschaft und im Impfstatus. In der ERE-Kohorte waren 89,2 Prozent der Patient*innen impfwillig, während in der Kontrollgruppe ein höherer Anteil von 93,9 Prozent diese Bereitschaft zeigte. Auch der Anteil der bereits geimpften Personen war in der Kontrollgruppe mit 21,1 Prozent deutlich höher als in der ERE-Kohorte, in der lediglich 7,2 Prozent der Patient*innen bereits geimpft waren. Gleichzeitig war der Anteil der Personen, die sich nicht impfen lassen wollten, in der ERE-Kohorte mit 10,7 Prozent höher als in der Kontrollgruppe, in der nur 6,1 Prozent der Patient*innen angaben, keine Impfung zu wünschen.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als statistisch signifikant ($X^2 = 94.22$, $p < 0.001$), jedoch war die Effektstärke mit einem Koeffizienten von 0.15 gering. Die berechnete Odds Ratio ($OR = 0.53$, $p < 0.001$) verdeutlicht, dass die Chance, impfwillig zu sein, in der ERE-Kohorte etwa halb so groß war wie in der Kontrollgruppe. In der ERE-Kohorte war der Anteil der impfwilligen Personen (89.2 %) etwas geringer als in der Kontrollgruppe (93.9 %). Dies deutet zunächst darauf hin, dass Personen mit einer ERE im Vergleich zu Personen mit anderen chronischen internistischen Erkrankungen etwas zögerlicher waren, eine COVID-19-Impfung durchzuführen. Der Anteil der bereits geimpften Personen war jedoch in der Kontrollgruppe deutlich höher (21.1 % vs. 7.2 % in der ERE-Kohorte). Dies könnte darauf hindeuten, dass Personen mit anderen internistischen Erkrankungen möglicherweise früher Zugang zur Impfung hatten (Robert Koch Institut, 2021f).

Ein höherer Anteil an Patient*innen in der ERE-Kohorte hatte bereits eine wissentliche SARS-CoV-2-Infektion überstanden was möglicherweise dazu führte, dass diese Personen eine geringere Dringlichkeit für eine Impfung empfanden.

- **Subgruppenanalyse der ERE-Kohorte und der Kontrollgruppe**

Für die ERE-Kohorte und die Kontrollgruppe ergaben sich jeweils ähnliche Subgruppenanalysen. Das Geschlecht hatte in beiden Gruppen keinen wesentlichen Einfluss auf die Impfbereitschaft. Während in der ERE-Kohorte Männer eine Impfbereitschaft von 88,8 Prozent und Frauen von 89,4 Prozent aufwiesen ($OR = 1,06$, $p = 0,590$), war der Unterschied in der Kontrollgruppe mit 91,7 Prozent bei Männern und 96,2 Prozent bei

Frauen ($OR = 2,31$, $p = 0,065$) zwar etwas größer, aber statistisch ebenfalls nicht signifikant. Das Geschlecht hatte in beiden Gruppen somit keinen wesentlichen Einfluss auf die Impfbereitschaft.

Eindeutig signifikant war die Zunahme der Impfwilligkeit über den Befragungszeitraum sowohl in der ERE-Kohorte als auch in der Kontrollgruppe, die von Januar bis April stetig zunahm. In der ERE-Kohorte stieg die Impfbereitschaft von 86,7 Prozent im Januar auf 92,4 Prozent im April, wobei die Zunahme im März ($OR = 1,57$, $p = 0,002$) und April ($OR = 1,86$, $p = 0,016$) signifikant war. In der Kontrollgruppe war der Anstieg nominell stärker, von 88,2 Prozent im Januar auf 95,3 Prozent im April, jedoch blieb die Signifikanz aufgrund der kleineren Stichprobengröße aus. Dieser Anstieg lässt sich vermutlich durch eine zunehmende Akzeptanz der Impfstoffe sowie die breitere Informationsverfügbarkeit erklären.

In beiden Gruppen nahm die Impfbereitschaft mit steigendem Alter deutlich zu. Während die jüngsten Patient*innen (18 bis 30 Jahre) in der ERE-Kohorte eine Impfbereitschaft von 75,4 Prozent aufwiesen, lag diese bei den über 80-Jährigen bei 96,6 Prozent ($OR = 10,29$, $p < 0,001$). Ähnlich zeigte sich in der Kontrollgruppe ein starker, wenn auch nicht stetiger Anstieg der Impfbereitschaft mit zunehmendem Alter. Dies reflektiert am ehesten eine höhere Risikowahrnehmung älterer Menschen, die sich stärker durch COVID-19 bedroht fühlten.

Ein besonders deutlicher positiver Zusammenhang bestand zwischen einer erhaltenen Grippeimpfung und der Bereitschaft, sich gegen COVID-19 impfen zu lassen. In beiden Gruppen war die Impfbereitschaft unter denjenigen, die bereits eine Grippeimpfung erhalten hatten, signifikant höher (ERE-Kohorte: $OR = 7$, $p < 0,001$; Kontrollgruppe: $OR = 6,95$, $p < 0,001$). Dies deutet darauf hin, dass Personen mit einer positiven Einstellung zu Impfungen allgemein auch offener gegenüber einer COVID-19-Impfung sind.

In der Subgruppenanalyse der unterschiedlichen ERE zeigte sich eine signifikant höhere Impfbereitschaft in der Subgruppe der Patient*innen mit PMR/RZA im Vergleich zur Gesamtgruppe der ERE. Im Gegensatz dazu war die Impfbereitschaft in der Subgruppe der Patient*innen mit SpA signifikant niedriger. Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Unterschied liegt in der Altersstruktur der jeweiligen Subgruppen: Patient*innen mit PMR/RZA sind per definitionem älter, was mit einer generell höheren Impfabzeptanz in älteren Bevölkerungsgruppen übereinstimmt. Demgegenüber sind Patient*innen mit axialer SpA im Durchschnitt jünger, was eine geringere Impfbereitschaft in dieser Subgruppe erklären könnte.

- **Kritische Bewertung des primären Endpunkts**

Die Analyse zeigt, dass in der ERE-Kohorte (N = 3.660) 89,2 Prozent der Patient*innen impfwillig waren, während es in der Kontrollgruppe (N = 379) 93,9 Prozent waren. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind statistisch signifikant (OR = 0,53, $p < 0,001$), was bedeutet, dass die Chance auf Impfbereitschaft in der ERE-Kohorte etwa halb so groß war wie in der Kontrollgruppe. Obwohl die Unterschiede signifikant waren, zeigte die Effektstärke ($\chi^2 = 99,22$ d = 0,28) nur einen schwachen Effekt, was darauf hindeutet, dass die Signifikanz durch die große Stichprobengröße beeinflusst wurde. Zudem wurde die dichotome Variable „Impfwunsch Ja/Nein“ gebildet, indem Fälle mit bereits durchlebter COVID-19-Infektion ausgeschlossen und Impfwillige (Impfwunsch und bereits Geimpfte) zu einer Gruppe zusammengefasst wurden.

Es stellt sich die Frage, ob der zu Beginn als primärer Endpunkt konfirmatorisch getestete Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Impfbereitschaft wirklich aus sich heraus signifikant geworden ist. Eine alternative Erklärung könnte sein, dass die Signifikanz weniger an der Gruppenzugehörigkeit an sich gelegen hat als eher an den unterschiedlichen Verteilungen der Parameter Geschlecht, Alter und des Befragungszeitpunktes innerhalb jeder Patient*innengruppe. Die Patient*innen der Kontrollgruppe hatten ein ausgewogeneres Verhältnis zwischen den Geschlechtern, waren älter und wurden eher in den späteren Monaten in die Studie eingeschlossen (Tabelle 8) als die Personen der Gruppe mit ERE. Sollten daher ein höheres Alter und späterer Befragungszeitpunkt, sowie eine allgemeine Impfbereitschaft (attestiert durch eine erfolgte Gripeschutzimpfung) mit der Impfbereitschaft gegenüber einer COVID-19-Impfung zusammenhängen, könnte es sein, dass der Einfluss der Vorerkrankung (ERE oder andere internistische Vorerkrankungen) eine geringere Rolle spielt, als das Signifikant-Werden des primären Endpunkts suggeriert.

5.1.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Eine große GEDA-Umfrage aus dem Jahr 2021, die vom Robert Koch-Institut getragen wurde, untersuchte soziale Unterschiede im COVID-19-Impfstatus und liefert eine vergleichbare Häufigkeit zur Impfbereitschaft in der Allgemeinbevölkerung wie die vorliegende Studie bei ERE-Patient*innen: Insgesamt gaben 86,7 Prozent der befragten Personen ab 18 Jahren an, mindestens eine Impfung gegen COVID-19 erhalten zu haben. Hierbei nahm der Anteil der geimpften Personen mit steigendem Alter zu. Diese altersdifferenzierte Betrachtung unterstreicht zudem, dass die sozialen Unterschiede im Impfstatus in der Altersgruppe ab sechzig Jahren deutlich geringer ausfielen und somit

das Alter einen entscheidenden Prädiktor für die Impfab­sicht darstellt (Bartig et al., 2023).

In Deutschland werden die Impfquoten sowie die Impfbereitschaft in der deutschen Bevölkerung durch das COVID-19-Impfquoten-Monitoring (COVIMO) erfasst. Laut dem dritten COVIMO-Report, der den Zeitraum vom 18. März bis 10. April 2021 untersuchte, gaben 72,6 Prozent der Befragten an, sich „auf jeden Fall gegen COVID-19 impfen“ lassen zu wollen. Hierzu müssen die Personen addiert werden, die zu dem Zeitpunkt als „bereits geimpft“ erfasst wurden (19,1 %), sodass sich annähernd vergleichbare Impfquoten ergeben (Robert Koch Institut, 2021i).

Weitere Studien aus dem Jahr 2021 zur Impfbereitschaft von Patient*innen mit ERE zeigen allerdings geringere Anteile der Impfwilligkeit. Eine türkische Studie zur Impfbereitschaft von Patient*innen mit ERE zeigt eine nur geringe Bereitschaft von 29 Prozent, sich gegen SARS-CoV-2 impfen zu lassen (Yurttas et al., 2021). Möglicherweise ist dieser Unterschied abhängig vom Befragungszeitpunkt und -zeitraum, der in der Studie von Yurttas et al. früher und kürzer gewählt wurde. Außerdem war die Größe der ERE-Befragungsgruppe mit N = 732 deutlich kleiner als in der hier vorliegenden Studie, was den Vergleich der Ergebnisse einschränkt. Ein weiterer Grund könnten die Unterschiede in Art und Anzahl der zur Verfügung stehenden Impfstoffe sein (Deutschlandfunk, 2021). Die französische VAXICOV-Studie zeigt ebenfalls eine deutlich geringere Bereitschaft der Patient*innen mit einer ERE, sich gegen SARS-CoV-2 impfen zu lassen (54 %), 14 Prozent der Patient*innen der VAXICOV-Studie gaben an, dass sie nicht geimpft werden wollten. Allerdings war der Anteil an unentschlossenen Patient*innen während der Pandemie hoch (32 %) (Felten et al., 2021), welche sich später im Verlauf der Pandemie überwiegend haben impfen lassen (*Corona-Zahlen für Frankreich*, 2023).

In der vorliegenden Studie waren die jüngeren Patient*innen (18 bis 30 Jahre), weniger bereit, sich impfen zu lassen. Vermutlich ist dieser Effekt auf das bekannte geringere Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs bei jüngeren Personen im Vergleich zu älteren Patient*innen zurückzuführen und somit aufgrund einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung niedriger ausgefallen, da die Unsicherheit und Skepsis gegenüber den neuartigen Impfstoffen zu Beginn der Impfkampagne groß waren (DGRh, 2021a; Figueroa-Parra et al., 2020; Pauly et al., 2024; Yurttas et al., 2021).

Obwohl deutsche und internationale rheumatologische COVID-19-Register aufzeigen, dass eine erhöhte Krankheitsaktivität und die Therapie mit RTX als Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf von COVID-19 wirken (Müller et al., 2023), konnte in dieser Umfrage keine Veränderung der Impfbereitschaft bei Patient*innen unter RTX-Therapie nachgewiesen werden.

Auch andere Studien konnten zeigen, dass die Impfbereitschaft für eine COVID-19-Impfung bei den Bevölkerungsgruppen höher ist, die sich gegen Grippe haben impfen lassen und impfen lassen möchten (Leuchter et al., 2022).

5.2 Stärken und Limitationen der Arbeit

Die Stärke dieser Studie liegt in der Generierung eines großen Datensatzes in verschiedenen klinischen Einrichtungen. Dies hat zu einer echten „Real-world“-Analyse geführt. Die Daten sind somit auf unterschiedliche Altersgruppe, Patient*innenpopulationen und Gesundheitseinrichtungen übertragbar.

Allerdings weist die vorliegende Studie auch einige methodische Limitationen auf, die insbesondere bei der Datenerhebung und der Generalisierbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Der Verzicht auf validierte Fragebögen könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien einschränken und potenziell die Reliabilität und Validität der erhobenen Daten beeinflussen. Zudem wurden keine Maßnahmen zur Überprüfung der Antwortkonsistenz getroffen, sodass mögliche Antwortmuster oder inkonsistente Angaben unentdeckt geblieben sein können. Um diesen Einschränkungen entgegenzuwirken, wurde bei der Entwicklung der Fragebögen besonderes Augenmerk auf eine klare, präzise und einfache Formulierung der Items sowie auf eine einfache Strukturierung gelegt. Dennoch bleibt eine mögliche Verzerrung der Antworten bestehen, insbesondere durch die Art der Befragung. Die Form der Befragung wies potenzielle Fehlerquellen auf, primär durch soziale Erwünschtheit. Obwohl die Befragung anonym erfolgte, fand sie im Rahmen eines Routinebesuchs in der Praxis ihrer Ärzt*innen statt. Da die ausgefüllten Fragebögen persönlich zurückgegeben wurden, könnte dies zu einer Verzerrung der Antworten durch soziale Erwartung geführt haben. Überdies könnte die Anwesenheit von medizinischem Personal oder anderen Patient*innen das Antwortverhalten beeinflusst haben.

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die Unterschiede in der Größe der Vergleichsgruppen. Die Untersuchungsgruppe (ERE-Gruppe) war deutlich größer als die Kontrollgruppe. Während dies einerseits zu einer hohen externen Validität führt, kann es andererseits die Vergleichbarkeit der Gruppen beeinträchtigen. Zudem wurde kein Matching-Verfahren angewandt, sodass systematische Unterschiede innerhalb der Gruppen nicht auszuschließen sind. Dies könnte die interne Validität der Studie beeinflussen, da potenzielle Störvariablen ungleich zwischen den Gruppen verteilt sein könnten. Zusätzlich wurden keine langfristigen Follow-up-Daten erhoben, wodurch mögliche Veränderungen über die Zeit nicht erfasst werden konnten. Dies schränkt die Möglichkeit ein, Aussagen

über die Stabilität der Ergebnisse oder längerfristige Effekte zu treffen. Trotz dieser Limitationen liefert die Studie wichtige erste Erkenntnisse, die als Grundlage für weiterführende, methodisch optimierte Untersuchungen dienen können.

5.3 Handlungsempfehlung

Die Ergebnisse der Studie belegen, dass Impfprogramme für ERE-Patient*innen aufgrund der hohen Bereitschaft, sich impfen zu lassen, ein großes Erfolgspotenzial haben. Potenzielle Bedenken spezifischer Patient*innengruppen, z. B. jüngere Patient*innen, sollten gezielt angesprochen werden, um deren Zugang zur Impfung individuell zu fördern. Patient*innen, die schon ihre Bereitschaft für andere Impfungen (z. B. die Grippeimpfung) gezeigt haben, müssen womöglich weniger intensiv aufgeklärt werden als Patient*innen, die auch andere Impfungen abgelehnt haben. So könnten die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie in Zeiten von knappen zeitlichen und finanziellen Ressourcen einen Beitrag zur Optimierung der gesundheitspolitischen Versorgung für zukünftige Pandemien sowie für Routineimpfkampagnen leisten.

6 Zusammenfassung

Die WHO rief am 11. März 2020 die COVID-19-Pandemie aus. Verursacht wurde das weltweite Infektionsgeschehen durch das SARS-CoV-2. Da Patient*innen mit einer ERE sowohl mit immunmodulierenden bzw. immunsupprimierenden Therapien behandelt werden als auch häufiger SARS CoV-2-relevante Komorbiditäten aufweisen, bestand für diese Patient*innengruppe gerade zu Beginn der Pandemie ein besonderes Risiko. Mit dem Beginn der weltweiten Impfungen im Dezember 2020 gab es Hoffnung, diesem Risiko entgegenzuwirken. Die Frage nach der Impfbereitschaft der Patient*innen mit ERE war zu Beginn der Impfkampagne von großer Bedeutung, um die Impfberatung für diese spezielle Patient*innengruppe zu optimieren. Daher untersuchte die vorliegende Studie die Impfbereitschaft von Patient*innen mit einer ERE zur Teilnahme an den SARS-CoV-2-Impfungen in Deutschland zu Beginn der Impfkampagne im Frühjahr 2021.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden in einem Zeitraum von 3 Monaten deutschlandweit Befragungen durchgeführt: Vom 13. Januar bis zum 21. April 2021 wurden Patient*innen mit einer ERE gebeten, einen Fragebogen zu beantworten, der ihre Bereitschaft zu einer SARS-CoV-2-Impfung zum Gegenstand hatte. Darunter befanden sich Patient*innen aus ambulant versorgenden rheumatologischen Praxen, rheumatologischen Fachkrankenhäusern sowie rheumatologische Primärversorgungszentren. Insgesamt wurden 3.661 Fragebögen gesammelt, ausgewertet und mit der Impfbereitschaft von Patient*innen mit anderen chronischen Erkrankungen (Kontrollgruppe) verglichen. Annähernd 90 Prozent der Befragten waren bereit, sich gegen COVID-19 impfen zu lassen.

Die Bereitschaft zur Impfung war unabhängig von Geschlecht, Art der ERE und immunmodulatorischen Therapie. Lediglich die jüngeren Patient*innen (18 bis 30 Jahre) waren weniger häufig bereit, sich impfen zu lassen, wohingegen die Impfwillingkeit mit jeder Altersdekade anstieg. Patient*innen, die sich gegen Grippe impfen ließen, waren häufiger bereit, sich auch gegen COVID-19 impfen zu lassen. Im Vergleich zur Bereitschaft von Patient*innen mit anderen chronischen Erkrankungen (Kontrollgruppe) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, welcher jedoch wahrscheinlich durch die Gruppengröße und andere Parameter wie Alter und Befragungszeitpunkt beeinflusst wurde.

Die Ergebnisse der Studie belegen, dass Impfprogramme für ERE-Patient*innen aufgrund der hohen Bereitschaft, sich impfen zu lassen, ein großes Erfolgspotenzial haben. Impfkampagnen und ärztliche Beratungsgespräche sollten insbesondere die jüngeren ERE-Patient*innen adressieren, da hier eine niedrigere Impfbereitschaft besteht.

7 Abstract

The WHO declared the COVID-19 pandemic on March 11, 2020. The global infection was caused by SARS-CoV-2. As patients with inflammatory rheumatic disease (IRD) are treated with immunomodulatory or immunosuppressive therapies and more frequently have SARS-CoV-2-related comorbidities, this patient group was at particular risk at the beginning of the pandemic. With the start of worldwide vaccinations in December 2020, there was hope of counteracting this risk. The question of the willingness of patients with IRD to be vaccinated at the start of the vaccination campaign was of great importance in order to optimize vaccination advice for this particular patient group. This study therefore investigated the willingness of patients with IRD to participate in the SARS-CoV-2 vaccinations in Germany at the start of the vaccination campaign in winter/spring 2021.

To answer the question, surveys were conducted throughout Germany over a period of 3 months: From January 13 to April 21, 2021, patients with IRD were asked to answer a questionnaire about their attitude towards willingness to receive a SARS-CoV-2 vaccination. This included patients from outpatient rheumatology practices, specialist rheumatology hospitals and rheumatology primary care centers. A total of 3.661 questionnaires were collected, analyzed and compared with the willingness of patients with other chronic diseases (control group) to be vaccinated.

Almost 90 % of respondents were willing to be vaccinated against COVID-19. The willingness to be vaccinated was independent of gender, type of IRD and immunomodulatory therapy. Only the younger patients (18–30 years) were less willing to be vaccinated, whereas the willingness to be vaccinated increased with each decade of age. Patients who were vaccinated against influenza were more likely to be vaccinated against COVID-19. Compared to the willingness of patients with other chronic diseases (control group), a statistically significant difference was found, although this was probably influenced by the group size and other parameters such as age and time of questioning.

The results of the study show that vaccination programs for ERE patients have great potential for success due to the high willingness to be vaccinated. Vaccination campaigns and medical consultations should particularly target younger patients with IRD, as they have a lower willingness to be vaccinated.

Abkürzungsverzeichnis

2019-nCoV	neuartiges Coronavirus 2019
ACE2	Angiotensin-Converting-Enzym 2
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile Cytoplasmatische Antikörper
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ARE	Akute respiratorische Erkrankung
AsyS	Antisynthetase-Syndrom
axSPA	axiale Spondyloarthritis
AZA	Azathioprin
bDMARDs	biological disease-modifying antirheumatic drugs
BMJ	British Medical Journal
CSA	Ciclosporin
csDMARDs	Conventional synthetic DMARDs
CYC	Cyclophosphamid
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DM	Dermatomyositis
DMARDs	disease-modifying antirheumatic drugs
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
EuDRACt	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial
GC	Glukokortikoide
HCoV	humanes Coronavirus
HCQ	Hydroxychloroquin
IFR	Infektionssterblichkeitsrate
ILI	influenza-like illness

IVIG Immunglobuline
 JAKi Januskinase-Inhibitoren
 LEF Leflunomid
 MCTD Mixed Connective Tissue Disease
 MERS Middle East respiratory syndrome
 MMF Mycophenolat-Mofetil
 mRNA messenger RNA
 MTX Methotrexat
 Myositis-OS Myositis-Overlap-Syndrom
 NIH National Institutes of Health
 PF4 Plättchenfaktor 4
 PM Polymyositis
 PsA Psoriasisarthritis
 RA Rheumatoide Arthritis
 RBD Rezeptorbindungsdomäne
 RKI Robert Koch Institut
 RNA Ribonukleinsäure
 RZA Riesenzelleriitis
 SARS severe acute respiratory syndrome
 SARS-CoV-2 SARS-Coronavirus 2
 SLE Systemischer Lupus Erythematoses
 SpA Spondyloarthritis
 S-Protein Spike Protein
 SS Sjögren Syndrom
 SSc Systemische Sklerose
 ssRNA single-stranded RNA
 SSZ Sulfasalazin
 STIKO Ständige Impfkommision
 TNFi TNF- α -Inhibitoren

VITT..... Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

WHO..... World Health Organization

WIV..... Wuhan Institute of Virology

α -CoV Alphacoronavirus

β -CoV Betacoronavirus

γ -CoV Gammacoronavirus

δ -CoV Deltacoronavirus

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Länder mit gemeldeten bestätigten Fällen von 2019-nCoV am 21. Januar 2020	5
Tabelle 2: Übersicht über die im Menschen vorkommenden Coronaviren bis 2019 ..	13
Tabelle 3: Erfasste Symptome und deren Häufigkeit für COVID-19 in Deutschland ..	19
Tabelle 4: Anteil der nach akuter COVID-19-Infektion erlittenen Symptome während 1–180 Tagen und 90–180 Tagen.....	20
Tabelle 5: Im Studienzeitraum zugelassene und empfohlene COVID-19 Impfstoffe ..	21
Tabelle 6: Übersicht der anzunehmenden Prävalenzen der ERE in Deutschland	27
Tabelle 7: Anzahl der gescreenten Fragebögen nach Zentrum	39
Tabelle 8: Demografische Daten der Studienkohorte und der Kontrollgruppe	40
Tabelle 9: Primäre Endpunkte	42
Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der gemeldeten COVID-19-Fälle nach dem Datum des Auftretens der Symptome oder der Meldung in Europa zum 21. Februar 2020.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 2: WHO gemeldete COVID-19-Fälle bis heute: Visuelle Darstellung der Verteilung kumulativer Fallzahlen nach Land bzw. Region	8
Abbildung 3: Hierarchisch geschätzte absolute Risiken für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe zur Bildung einer Impfrangfolge	10
Abbildung 4: Morphologie eines Coronavirus im Elektronenmikroskop im Jahr 1967	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 5: Mögliche Rolle einer Reihe von Tierarten bei der Übertragung von SARS-CoV-2	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 6: Schematische Darstellung des SARS-CoV-2 mit den Proteinstrukturen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 7: SARS-CoV-2. Elektronenmikroskopie, Maßstab 100nm	16
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Spikeproteins und RBD	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 9: Flowchart über die eingeschlossenen Fragebögen.....	38
Abbildung 10: Relative Anteile (%) der vier Ausprägungen der Impfwilligkeit gegen COVID-19.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 11: Sekundäre Auswertung des primären Endpunkts.	42
Abbildung 12: Subgruppenanalyse der Impfwilligkeit der ERE-Kohorte	45
Abbildung 13: Subgruppenanalyse der Impfwilligkeit der Kontrollgruppe	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 14: Anteile (%) der Patient*innen mit Impfbereitschaft nach Kategorien	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Literaturverzeichnis

Almeida, J.D., Berry, D.M., Cunningham, C.H. et al. (1968) Virology: Coronaviruses. Nature, 220, 650. <https://doi.org/10.1038/220650b0>

Amirian, E. S. (2020). Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health. International Journal of Infectious Diseases, 95, 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.057>

Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I. et al. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine, 26(4), 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

Aries, P. M., Hellmich, B., & Iking-Konert, C. (Hrsg.). (2023). Vaskulitis erkennen, verstehen, behandeln: Mit der seltenen Gefäßentzündung leben: Ein Ratgeber für Betroffene. TRIAS.

Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V. et al. (2019). Bats and coronaviruses. Viruses, 11(1), 41. <https://doi.org/10.3390/v11010041>

Bartig, S., Müters, S., Hoebel, J. et al. (2023). Soziale Unterschiede im COVID-19-Impfstatus – Ergebnisse der Studie GEDA 2021. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/11165>

Berche, P. (2023). Gain-of-function and origin of COVID-19. La Presse Médicale, 52(1), 104167. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104167>

Bertram, S., Heurich, A., Lavender, H. et al. (2012). Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. PLoS ONE, 7(4), e35876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035876>

Böhmer, M. M., Buchholz, U., Corman, V. M. et al. (2020). Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: A case series. The Lancet Infectious Diseases, 20(8), 920–928. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30314-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30314-5)

Bower, H., Frisell, T., Di Giuseppe, D. et al. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: A nationwide Swedish cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(8), 1086–1093. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219845>

Braun, J., & Sieper, J. (2022). Geschichte der Biologikatherapie bei axialer Spondyloarthritis – Teil 1. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 81(10), 888–894. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01262-w>

Brogi, E., Marino, F., Bertini, P. et al. (2022). Cardiac complications in patients with COVID-19: A systematic review. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 2, 18. <https://doi.org/10.1186/s44158-022-00046-7>

Bundesgesundheitsministerium. (2020). Chronik zum Coronavirus SARS-CoV-2. Bundesgesundheitsministerium (BMG). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>

Bundesministerium für Gesundheit. (2024a, 3. Dezember). Infektionsradar: 7-Tage-Inzidenz von COVID-19 im Zeitverlauf. Bundesministerium für Gesundheit. <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/inzidenz>

Bundesministerium für Gesundheit. (2024b, 3. Dezember). Infektionsradar. COVID-19 Todesfälle im Zeitverlauf. <https://infektionsradar.gesund.bund.de/de/covid/todesfaelle>

Chan, J. F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H. et al. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)

Christlich Demokratische Union Deutschlands. (2020, 2. März). Chronik der bisherigen Maßnahmen zum Coronavirus. Christlich Demokratische Union Deutschlands. <https://archiv.cdu.de/node/49450>

Collier, D. A., De Marco, A., Ferreira, I. A. T. M. et al. (2021). Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*, 593(7857), 136–141. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7>

Corbett, K. S., Flynn, B., Foulds, et al. (2020). Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *The New England Journal of Medicine*, 383, 1544–1555. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>

Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., et al. (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. In *Advances in Virus Research* (Vol. 100, pp. 163–188). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>

Corona-Zahlen für Frankreich. (2023, 2. Juli). Corona in Zahlen. Corona in Zahlen. <https://www.corona-in-zahlen.de/weltweit/frankreich/>

Costa, K. V. T. da, Carnáuba, A. T. L., Rocha, K. W. et al. (2020). Olfactory and taste disorders in COVID-19: A systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 86(6), 781–792. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.008>

Coughlan, L., Kremer, E. J., & Shayakhmetov, D. M. (2022). Adenovirus-based vaccines—A platform for pandemic preparedness against emerging viral pathogens. *Molecular Therapy*, 30(5), 1822–1849. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.034>

Cui, S., Chen, S., Li, X. et al. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>

Damiani, G., Pacifico, A., Bragazzi, N. L. et al. (2020). Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatologic Therapy*, 33(5), e13475. <https://doi.org/10.1111/dth.13475>

Deutsche Welle. (2020, 26. Dezember). Über 100-Jährige erhält erste Corona-Impfung – DW – 26.12.2020. DW.com. <https://www.dw.com/de/%C3%BCber-100-j%C3%A4hrige-erh%C3%A4lt-erste-corona-impfung-in-deutschland/a-56061914>

Deutschlandfunk. (2021, Januar 14). Unklare Impfstrategie—Türkei verabreicht Impfstoff aus China. Deutschlandfunk. <https://www.deutschlandfunk.de/unklare-impfstrategie-tuerkei-verabreicht-impfstoff-aus-100.html>

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (2021). Stellungnahme zur STIKO-COVID-19-Impfempfehlung einschließlich der aktuellen wissenschaftlichen Begründungen. https://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Publikationen/Archiv/Positionspapiere_und_Stellungnahmen/FINAL_DGIM_20210107_Stellungnahme_STIKO-COVID-19.pdf

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2021a, 15. Januar). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Warnung vor Fehlinformationen über Kontraindikation zur „Corona-Impfung“ bei Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. https://dgrh.de/dam/jcr:f7659d64-8677-47ad-8749-6b9fac3e04c5/PM_Fehlinfo.pdf

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2021b, 6. April). SarsCoV2-Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Aktualisierte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. DGRh. <https://dgrh.de/Start/Wissenschaft/Forschung/COVID-19/COVID-19---Rheuma--Publikationen-der-DGRH/2021/SarsCoV2-Impfung-mit-dem-Impfstoff-von-AstraZeneca.html>

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2023, Oktober). Rheuma in Zahlen. DGRh. <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>

Esquivel Gomez, L. R., Weber, A., Kocher, A et al. (2024, Januar 4). Recombination-aware phylogenetic analysis sheds light on the evolutionary origin of SARS-CoV-2. Scientific Reports; Nature Publishing Group. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-50952-1>

European Centre for Disease Prevention and Control. (2020, Januar 26). Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China; First cases imported in the EU/EEA; second update. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-and-data/monitoring/weekly-threats-reports>

European Medicines Agency. (2020). Comirnaty, COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

European Medicines Agency. (2021, Januar 20). Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) – EPAR medicine overview. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_en.pdf

European Medicines Agency. (2024). Withdrawn applications and products | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/withdrawn-applications-products>

Fathi, A., & Mellinghoff, S. C. (2021). Impfstoffe gegen COVID-19. *Der Internist*, 62(11), 1191–1201. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-01164-0>

Favalli, E. G., Monti, S., Ingegnoli, F. et al. (2020). Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: What can we learn from observational data? *Arthritis & Rheumatology*, 72(10), 1600–1606. <https://doi.org/10.1002/art.41388>

Felten, R., Dubois, M., Ugarte-Gil, M. F. et al. (2021). Vaccination against COVID-19: Expectations and concerns of patients with autoimmune and rheumatic diseases. *The Lancet – Rheumatology*, 3(4), e243–e245. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00039-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00039-4)

Fiehn, C. (2017). Was kommt nach den biologischen DMARDs? JAK-Inhibitoren als neues Therapieprinzip. *Arthritis und Rheuma*, 37(02), 124–125. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618420>

Figueroa-Parra, G., Esquivel-Valerio, J. A., Santoyo-Fexas, L. et al. (2020). Knowledge and attitudes about influenza vaccination in rheumatic diseases patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(5), 1420–1425. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1816108>

Focosi, D., McConnell, S., Casadevall, A. et al. (2022). Monoclonal antibody therapies against SARS-CoV-2. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(11), e311–e326. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00311-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00311-5)

Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley et al. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)

Fragoulis, G. E., Nikiphorou, E., Dey, M. et al. (2023). 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(6), 742–753. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223335>

Friedman, M. A., Curtis, J. R., & Winthrop, K. L. (2021). Impact of disease modifying anti-rheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(10), 1255–1265. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221244>

Gadanec, L. K., McSweeney, K. R., Qaradakh, T. et al. (2021). Can SARS-CoV-2 virus use multiple receptors to enter host cells? *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 992. <https://doi.org/10.3390/ijms22030992>

Geisen, U. M., Berner, D. K., Tran, F. et al. (2021). Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(10), 1306–1311. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272>

Gianfrancesco, M., Hyrich, K. L., Al-Adely, S. et al. (2020). Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, annrheumdis-2020-217871. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S. et al. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Goux, H., Green, J., Wilson, A. et al. (2024). Performance of rapid antigen tests to detect SARS-CoV-2 variant diversity and correlation with viral culture positivity: Implication for diagnostic development and future public health strategies. *mBio*, e0273724.

<https://doi.org/10.1128/mbio.02737-24>

Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A. et al. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T. E., et al. (2021). Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *The New England Journal of Medicine*, 384, 2092–2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>

Halfmann, P. J., Hatta, M., Chiba, S. et al. (2020). Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 592–594. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400>

Hamre, D., & Procknow, J. J. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (New York)*, 121(1), 190–193. <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>

Hannum, M. E., Koch, R. J., Ramirez, V. A., Marks, S. S., Toskala, A. K., Herriman, R. D., Lin, C., Joseph, P. V., & Reed, D. R. (2023). Taste loss as a distinct symptom of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Chemical Senses*, 48, bjad043. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjad043>

Hasseli, R., Mueller-Ladner, U., Hoyer, B. F. et al. (2021). Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*, 7(1), e001464. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001464>

Hasseli, R., Richter, J. G., Hoyer, B. F. et al. (2023). Characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 breakthrough infections among double-vaccinated and triple-vaccinated patients with inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*, 9(2), e002998. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-002998>

Helms, J., Tacquard, C., Severac, F. et al. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S. et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Hou, X., Zaks, T., Langer, R., & Dong, Y. (2021). Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*, 6(12), 1078–1094. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0>

Hoxha, A., Striani, G., Lovisotto, M. et al. (2024). COVID-19 vaccine and the risk of flares in inflammatory arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1503895. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1503895>

Hu, B., Zeng, L.-P., Yang, X.-L. et al. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLOS Pathogens*, 13(11), e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>

Hua, C., Buttgereit, F., & Combe, B. (2020). Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open*, 6(1), e000536. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000536>

Huang, Y., Chen, J., Chen, S. et al. (2024). Molecular characterization of SARSCoV-2 nucleocapsid protein. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 14:1415885. doi: 10.3389/fcimb.2024.1415885

Iking-Konert, C., Specker, C., Krüger, K. et al. (2021). Current state of vaccination against SARS-CoV-2. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 80(2), 158–164. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-00966-9>

International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). News from 2020. ICTV. <https://ictv.global/news/news-2020>

Jackson, L. A., Anderson, E. J., Rouphael, N. G. et al. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2022483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>

Jackson, N. A. C., Kester, K. E., Casimiro, D. et al. (2020). The promise of mRNA vaccines: A biotech and industrial perspective. *NPJ Vaccines*, 5, 11.

<https://doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>

Janssens, U., Kluge, S., Marx, G. et al. (2021). Einstellung zur Impfung gegen SARS-CoV-2. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 116(5), 421–430. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00821-4>

Johns Hopkins University and Medicine - Corona Virus Research Center. (2024a, November 16). United States – COVID-19 Overview – Johns Hopkins. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/region/united-states>

Johns Hopkins University and Medicine - Corona Virus Research Center. (2024b, Dezember 3). COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Ke, Z., Oton, J., Qu, K. et al. (2020). Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*, 588(7838), 498–502. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2665-2>

Kristyanto, H., Slaets, L., Braams, E. et al. (2024). Assessment of antibodies against platelet factor 4 following vaccination with adenovirus type 26–vectored vaccines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(12), 3532–3541. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.08.019>

Lambadiari, V., Korakas, E., Oikonomou, E. et al. (2022). COVID-19, Endothelium and the Cardiometabolic Patient: A Possible Role for Capillary Leak Syndrome. *Biomedicines*, 10(10), 2379. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102379>

Lamers, M. M., Beumer, J., van der Vaart, J. et al. (2020). SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science (New York)*, eabc1669. <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>

Laue, M., Kauter, A., Hoffmann, T. et al. (2021). Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Scientific Reports*, 11(1), 3515. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82852-7>

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R. et al. (2020). Olfactory and

gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

Leuchter, R. K., Jackson, N. J., Mafi, J. N. et al. (2022). Association between Covid-19 Vaccination and Influenza Vaccination Rates. *New England Journal of Medicine*, 386(26), 2531–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2204560>

Listing, J., Gerhold, K., & Zink, A. (2013). The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*, 52(1), 53–61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes305>

Liu, C., Kieleyka, J., Fleischmann, R. et al. (2021). A Decade of Jakinibs: What have we learned and what may be the future. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(12), 2166–2178. <https://doi.org/10.1002/art.41906>

Liu, L., Wang, P., Nair, M. S. et al. (2020). Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*, 584(7821), 450–456. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7>

Lu, R., Zhao, X., Li, J. et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

Lundberg IE, Sharma A, Mohammad AJ. et al. (2022). An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med*. 2022;292:717–732.

Lytras, S., Hughes, J., Martin, D. et al. (2022). Exploring the Natural Origins of SARS-CoV-2 in the Light of Recombination. *Genome Biology and Evolution*, 14(2), evac018. <https://doi.org/10.1093/gbe/evac018>

Ma, K. C., Castro, J., Lambrou, A. S. et al. (2024). Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants: Circulation of Omicron XBB and JN.1 Lineages – United States, May 2023–September 2024. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(42), 938–945. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7342a1>

MacLean, O. A., Lytras, S., Weaver, S. et al. (2021). Natural selection in the evolution

of SARS-CoV-2 in bats created a generalist virus and highly capable human pathogen. *PLOS Biology*, 19(3), e3001115. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001115>

Mauro, D., Ciancio, A., Di Vico, C. et al. (2022). Serological Response to BNT162b2 Anti-SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases: Results from the RHEUVAX Cohort. *Frontiers in Immunology*, 13, 901055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.901055>

McAloon, C., Collins, Á., Hunt, K. et al. (2020). Incubation period of COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*, 10(8), e039652. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039652>

Mizrahi, B., Sudry, T., Flaks-Manov, N. et al. (2023). Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: Nationwide cohort study. *BMJ*, e072529. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>

Müller, F., Heinemann, S., Hummers, E. et al. (2023). Impfeinstellung, Erwartungen und Impferfahrung von Immunsupprimierten bei COVID-19-Impfungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 82(4), 342–354. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01213-5>

Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N. et al. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 586(7830), 589–593. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>

Naito, S., Yamaguchi, H., & Hagino, N. (2023). Systemic capillary leak syndrome as a rare, potentially fatal complication of COVID-19: A case report and literature review. *Cureus*, 15(8), e42837. <https://doi.org/10.7759/cureus.42837>

Nakajima, A., Hakoda, M., Yamanaka, H. et al. (1996). Divergent effects of methotrexate on the clonal growth of T and B lymphocytes and synovial adherent cells from patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55(4), 237–242.

National Human Genome Research Institute. (2024). Understanding COVID-19 mRNA Vaccines. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Understanding-COVID-19-mRNA-Vaccines>

Oude Munnink, B. B., Sikkema, R. S., Nieuwenhuijse, D. F. et al. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans.

Science, 371(6525), 172–177. <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>

Pauly, L., Residori, C., Bulut, H. et al. (2024). Lessons learned from the COVID-19 pandemic: Identifying hesitant groups and exploring reasons for vaccination hesitancy, from adolescence to late adulthood. *Frontiers in Public Health*, 12, 1456265. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1456265>

Peiris, J. S. M. (2012). Coronaviruses. In *Medical Microbiology* (pp. 587–593). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4089-4.00072-X>

Pomorska-Mól, M., Włodarek, J., Gogulski, M. et al. (2021). Review: SARS-CoV-2 infection in farmed minks – an overview of current knowledge on occurrence, disease and epidemiology. *Animal*, 15(7), 100272. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100272>

Richard, M., Kok, A., de Meulder, D. et al. (2020). SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nature Communications*, 11, 3496. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>

Rizvi, N. B., Bibi, M., Rana, M. Z. et al. (2024). Comparison of antibody responses of heterologous and homologous COVID-19 booster vaccination: An observational study. *Frontiers in Immunology*, 15, 1448408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1448408>

Robert Koch-Institut. (2020). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html

Robert Koch Institut. (2021a). Steckbrief zum neuartigen Coronavirus (SARSCoV2). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText3

Robert Koch-Institut. (2021b, 14. Januar). Epidemiologisches Bulletin 2/2021. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile

Robert Koch-Institut. (2021c, 17. Januar). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 vom 17.01.2021. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Jan_2021/2021-01-17-

de.pdf?__blob=publicationFile&v=1

Robert Koch-Institut. (2021d, 27. April). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 vom 27.04.2021. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Apr_2021/2021-04-27-de.pdf?__blob=publicationFile

Robert Koch-Institut. (2021e, 28. April). COVIMO – Impfquoten-Monitoring in Deutschland. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene-Projekte/COVIMO/covimo_studie.html

Robert Koch-Institut. (2021f, 14. Mai). Epidemiologisches Bulletin 19/2021 – COVID-19-Impfung: Impfrangfolge, Schutzwirkung, Effektivität, 5. Aktualisierung der STIKO-Impfempfehlung. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?__blob=publicationFile

Robert Koch-Institut. (2021g, 26. August). Epidemiologisches Bulletin 34/2021. Robert Koch-Institut. <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8683/EB-34-2021-Edoc-Server.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

Robert Koch-Institut. (2021h, 28. Oktober). Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) vom 28.10.2021. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-10-28.pdf?__blob=publicationFile

Robert Koch-Institut. (2021i, November 26). Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText3

Robert Koch-Institut. (2022). SARS-CoV-2-Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland – Aktualisierung September 2022. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/9693.3>

Robert Koch-Institut. (2024a, 20. Februar). Epidemiologisches Bulletin 2/2024. Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/02_24.pdf?__blob=publicationFile

Robert Koch-Institut. (2024b, 9. Juli). RKI – Coronavirus SARS-CoV-2 – Tabelle mit den gemeldeten Impfungen nach Bundesländern und Impfquoten nach Altersgruppen (9.7.2024). Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquotenmonitoring.html

Robert Koch-Institut. (2024c, 26. September). RKI – Impfen – COVID-19-Impfempfehlung (Stand 26.9.2024). Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/Shared-Docs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_STIKO_Empfehlungen.html

Rößler, M., Jacob, J., Risch, L. et al. (2021). Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen.

Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P. et al. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>

Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A. et al. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2101544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>

Scheuch, G. (2020). Breathing is enough: For the spread of influenza virus and SARS-CoV-2 by breathing only. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 33(4), 230–234. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.1616>

Schönborn, L., Seck, S. E., Thiele, T. et al. (2022). SARS-CoV-2 Infection in Patients with a History of VITT. *New England Journal of Medicine*, 387(1), 88–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2206601>

Schulze-Koops, H., Specker, C., & Skapenko, A. (2021). Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: Considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open*, 7(1), e001553. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001553>

Sepriano, A., Kerschbaumer, A., Bergstra, S. A. et al. (2023). Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the EU-

LAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 107–118. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223357>

Shaw Stewart, P. D. (2024). Will COVID-19 become mild, like a cold? *Epidemiology and Infection*, 152, e120. <https://doi.org/10.1017/S0950268824001110>

Sheikhshahrokh, A., Ranjbar, R., Saeidi, E. et al. (2020). Frontier therapeutics and vaccine strategies for SARS-CoV-2 (COVID-19): A review. *Iranian Journal of Public Health*, 49(Suppl 1), 18–29. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49iS1.3666>

Shi, J., Wen, Z., Zhong, G. et al. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARSCoV2. *Science*, 368(6494), 1016–1020. <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>

Sia, S. F., Yan, L. M., Chin, A. W. H. et al. (2020). Pathogenesis and transmission of SARSCoV2 in golden Syrian hamsters. *Nature*, 583 (7818), 834–838. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>

Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bergstra, S. A. et al. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>

Specker, C., Aries, P., Braun, J., et al. (2021). Aktualisierte Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für die Betreuung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie einschließlich Empfehlungen zur COVID-19-Impfung. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 80(6), 570–587. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-01056-6>

Specker, C., Schulze-Koops, H., Ad-hoc-Kommission COVID-19 der DGRh, & Vorstand der DGRh. (2021). Impfung gegen SARS-CoV-2 bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 80(1), 43–44. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00955-4>

Spiteri, G., Fielding, J., Diercke, M. et al. (2020). First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance*, 25(9), 2000178. <https://doi.org/10.2807/1560->

Statistisches Bundesamt. (2022, Dezember). Todesursachenstatistik 2021: 7 % aller Todesfälle gehen direkt auf COVID-19 zurück. Statistisches Bundesamt. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22_544_23211.html

Stefanski, A.-L., Dörner, T., & Kneitz, C. (2024). Einfluss von Grunderkrankung und Immunsuppression auf die Immunkompetenz bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 83(2), 87–97. <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01408-4>

Strangfeld, A., Schäfer, M., Gianfrancesco, M. A. et al. (2021). Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(7), 930–942. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>

Streeck, H., Schulte, B., Kümmerer, B. M. et al. (2020). Infection fatality rate of SARS-CoV-2 in a super-spreading event in Germany. *Nature Communications*, 11(1), 5829. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19509-y>

Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C. et al. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26(5), 681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>

The Government of the Hong Kong Special Administrative Region. (2019, December 31). CHP closely monitors cluster of pneumonia cases on Mainland. The Government of the Hong Kong Special Administrative Region. <https://www.info.gov.hk/gia/general/201912/31/P2019123100667.htm>

The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*, 2(8), 113–122.

Tyrrell, D. A. J., & Bynoe, M. L. (1965). Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *British Medical Journal*, 1(5448), 1467–1470. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467>

Wacharapluesadee, S., Thippamom, N., Hirunpatrawong, P. et al. (2024). Comparative performance in the detection of four coronavirus genera from human, animal, and environmental specimens. *Viruses*, 16(4), 534. <https://doi.org/10.3390/v16040534>

Walker, A., Houwaart, T., Wienemann, T. et al. (2020). Genetic structure of SARS-CoV-2 reflects clonal superspreading and multiple independent introduction events, North-Rhine Westphalia, Germany, February and March 2020. *Eurosurveillance*, 25(22). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2000746>

Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A. et al. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

Wang, C. C., Prather, K. A., Sznitman, J. et al. (2021). Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*, 373(6558), eabd9149. <https://doi.org/10.1126/science.abd9149>

Wang, J., & Dong, W. (2023). COVID-19: The possibility, ways, mechanisms, and interruptions of mother-to-child transmission. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 307(6), 1687–1696. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06639-5>

Weber, R. (2021, March 2). Explaining Johnson & Johnson's, AstraZeneca's new COVID-19 vaccines. The Ohio State University Wexner Medical Center. <https://wexner-medical.osu.edu/blog/explaining-johnson-johnson-astrazeneca-vaccines>

Witte, T., & Schneider, M. (Hrsg.). (2019). Kollagenosen: Der aktuelle Wissensstand zu Diagnostik, Klinik und Therapie. De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110550153>

World Health Organization. (2020a, 5 Januar). Pneumonia of unknown cause – China. World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>

World Health Organization. (2020b, 21. Januar). NoNovel coronavirus (2019-nCoV): Situation report, 1. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/330760>

World Health Organization. (2020c, 30. M). WHO-convened global study of origins of

SARS-CoV-2: China part. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>

World Health Organization. (2020d, 13. Mai). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report, 114. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/332089>

World Health Organization. (2024). COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard. Datadot. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>

Worobey, M., Levy, J. I., Malpica Serrano, L. et al. (2022). The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*, 377(6609), 951–959. <https://doi.org/10.1126/science.abp8715>

Wu, F., Zhao, S., Yu, B. et al. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

Xu, X., Wu, Y., Kummer, A. G. et al. (2023). Assessing changes in incubation period, serial interval, and generation time of SARS-CoV-2 variants of concern: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 21, 374. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03070-8>

Yap, R. X. L., Lai, Y. W., Wei, C. et al. (2024). Impact of immunomodulatory therapy on COVID-19 vaccine response in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Vaccines*, 12(3), 274. <https://doi.org/10.3390/vaccines12030274>

Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *The Journal of Infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>

Yurttas, B., Poyraz, B. C., Sut, N., et al. (2021). Willingness to get the COVID-19 vaccine among patients with rheumatic diseases, healthcare workers and general population in Turkey: A web-based survey. *Rheumatology International*, 41(6), 1105–1114. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04841-3>

Zaballa, M.-E., Perez-Saez, J., de Mestral, C. et al. (2022). Seroprevalence of anti-

SARS-CoV-2 antibodies and cross-variant neutralization capacity after the Omicron BA.2 wave in Geneva, Switzerland: A population-based study. *The Lancet Regional Health – Europe*, 24, 100547. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100547>

Zeng, X., Li, L., Lin, J. et al. (2020). Isolation of a human monoclonal antibody specific for the receptor binding domain of SARS-CoV-2 using a competitive phage biopanning strategy. *Antibody Therapeutics*, 3(2), 95. <https://doi.org/10.1093/abt/tbaa008>

Zhang, L., Cheng, H.-H., Krüger, N. et al. (2024). ACE2-independent sarbecovirus cell entry can be supported by TMPRSS2-related enzymes and can reduce sensitivity to antibody-mediated neutralization. *PLOS Pathogens*, 20(11), e1012653. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012653>

Zhao, X.-Y., Xu, X.-X., Yin, H.-S. et al. (2020). Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: A retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 20, 311. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05010-w>

Zink, A., & Albrecht, K. (2016). Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Zeitschrift für Rheumatologie*, 75(4), 346–353. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0094-2>

Zink, A., Minden, K., & List, S. (2010). Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 49. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/3153>

Anhang

Anhang A

Fragebogen der Patient*innen mit ERE

Umfrage zur Einstellung im Hinblick auf eine Coronavirus- Impfung

Datum: _____

Erkrankung:

- | | |
|---|---|
| ☐ Rheumatoide Arthritis | ☐ Poly-/Dermatomyositis |
| ☐ M. Bechterew (Spondylitis ankylosans) | ☐ Sjögren-Syndrom |
| ☐ Psoriasis Arthritis | ☐ Morbus Wegener
(Granulomatose mit Polyangiitis) |
| ☐ Systemischer Lupus erythematoses | ☐ Churg Strauss Vaskulitis
(Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) |
| ☐ Systemische Sklerose | ☐ Polymyalgia rheumatica
Großgefäßvaskulitis |
| ☐ andere nicht genannte Erkrankung, Name der Erkrankung: _____ | |

Selbsteinschätzung Krankheitsaktivität: [0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]

0= gar nicht aktiv, 10= eine höhere Aktivität ihrer rheumatologischen Erkrankung ist nicht vorstellbar

Ihr Alter:

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| ☐ 18- 30 Jahre | ☐ 31-50 Jahre | ☐ 51-60 Jahre | <u>Geschlecht:</u> |
| | | | ☐ weiblich ☐ männlich |
| ☐ 61- 70 Jahre | ☐ 71-80 Jahre | ☐ 81 Jahre und älter | ☐ divers |

Aktuelle Medikation:

- | | |
|---|---|
| ☐ Abatacept (Orencia) | ☐ Adalimumab (z.B. Humira, Hulio, Amgevita, Imraldi) |
| ☐ Azathioprin (z.B. Imurek) | ☐ Baricitinib (Olmiant) ☐ Belimumab (Benlysta) |
| ☐ Certolizumab-pegol (Cimzia) | ☐ Ciclosporin A (Sandimmun) ☐ Cyclophosphamid (Endoxan) |
| ☐ Etanercept (z.B. Enbrel, Benepali, Erelzi) | ☐ Filgotinib |
| ☐ Golimumab (z.B. Simponi) | ☐ Hydroxychloroquin (Quensyl) ☐ Immunglobuline
(z.B. Privigen, Kiovig) |
| ☐ Infliximab (z.B. Remicade) | ☐ Ixekizumab (Taltz) ☐ Kortison (z.B. Prednisolon) |
| ☐ Leflunomid (z.B. Arava) | ☐ Methotrexat ☐ Mycophenolat-Mofetil (Cellcept) |
| ☐ Rituximab (z.B. Truxima, MabThera) | |
| ☐ Nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Ibuprofen, Arcoxia, Celebrex, Diclofenac, Naproxen) | |
| ☐ Sarilumab (Kevzara) | ☐ Secukinumab (Cosentyx) ☐ Sulfasalazin (z.B. Pleon) |
| ☐ Tofacitinib (Xeljanz) | ☐ Tocilizumab (RoActemra) ☐ Upadacitinib (Rinvoq) |
| ☐ Ustekinumab (Stelara) | ☐ andere hier nicht genannte Medikamente: _____ |

Verhalten (nur ein Kreuz setzen):

- ☐ Ich werde mich gegen das Corona Virus impfen lassen
- ☐ Ich bin bereits gegen das Corona Virus geimpft
- ☐ Ich war bereits am Corona Virus erkrankt, eine Impfung erfolgt deshalb nicht
- ☐ Ich werde mich nicht impfen lassen

Gripeschutzimpfung:

- ☐ ich habe mich Grippe impfen lassen, ☐ ich habe mich erstmals Grippe impfen lassen, ☐ keine Grippeimpfung

Anhang B
Fragebogen der Kontrollgruppe

Umfrage zur Einstellung im Hinblick auf eine Coronavirus- Impfung

Datum: _____

Erkrankung:

☐ Herz-Kreislaufkrankungen (z.B. Koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, Bluthochdruck)

☐ Lungenerkrankung (z.B. Asthma bronchiale, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck)

☐ Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Gicht, Übergewicht)

☐ Nierenerkrankungen (z.B. chronische Nierenschwäche, Nephritis, Harnstau)

☐ Tumorerkrankung (aktiv,chronisch, in Behandlung)

☐ andere nicht genannte Erkrankung, Name der Erkrankung: _____

Ihr Alter:

☐ 18- 30 Jahre

☐ 31-50 Jahre

☐ 51-60 Jahre

☐ 61- 70 Jahre

☐ 71-80 Jahre

☐ 81 Jahre und älter

Geschlecht:

☐ weiblich

☐ männlich

☐ divers

Verhalten (nur ein Kreuz setzen):

☐ Ich werde mich gegen das Corona Virus impfen lassen

☐ Ich bin bereits gegen das Corona Virus geimpft

☐ Ich war bereits am Corona Virus erkrankt, eine Impfung erfolgt deshalb nicht

☐ Ich werde mich nicht impfen lassen

Gripeschutzimpfung:

☐ ich habe mich Grippe impfen lassen, ☐ ich habe mich erstmals Grippe impfen lassen, ☐ keine Grippeimpfung

Anlage C
Informationsblatt Umfrageteilnehmer

**Informationen zur Patientenbefragung zum Impfverhalten im
Rahmen der SARS-CoV2-Pandemie bei Rheumapatienten und
Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen der SARS-CoV2 („Corona“)- Pandemie führen wir eine bundesweite Befragung mittels einseitigem Fragebogen zum Impfverhalten unserer Patienten durch, und möchten Sie bitten, daran teilzunehmen.

Die Befragung findet komplett anonymisiert statt und lässt keine Rückschlüsse auf Ihre Person oder Ihre Personen-bezogenen Daten zu. Die Befragung selbst dauert nur wenige Minuten (< 5 min.).

Damit leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Ermittlung des Beratungsaufwands und der zukünftigen Optimierung der Impfberatung.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung,

Ihr Studienteam

Frau Dana Delia (Koordination)

Oberärztin, Abteilung für Rheumatologie, Krankenhaus St. Josef Wuppertal

Herr Dr. Tim Schmeiser Praxis Rheumatologie im Veedel, Köln

Herr Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Ärztlicher Direktor, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim

Die Befragung wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Giessen genehmigt.

Danksagung

Diese Dissertation wäre ohne die Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen, denen ich an dieser Stelle meinen größten Dank aussprechen möchte.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Müller-Ladner für die Unterstützung dieses Forschungsprojekts zu jedem Zeitpunkt.

Ein besonderer Dank gilt allen mitwirkenden Zentren für die bemerkenswerte zügige Umsetzung der Befragung, mit der sie großartige Arbeit geleistet haben.

Dr. med. Tim Schmeiser und PD Dr. med. Björn Bühring, meinen beruflichen Mentoren, danke ich für die wertvolle berufliche und wissenschaftliche Begleitung, die fachlichen Anregungen und die kontinuierliche Unterstützung während der Promotionszeit. Ihre Expertise und Ihr Vertrauen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit, aber auch zu meiner generellen beruflichen Entwicklung beigetragen.

Meinen Kindern danke ich für ihre Geduld und ihr Verständnis und dafür, dass sie immer stolz auf mich sind. Meinem Vater danke ich vielmals für die bindungslose Unterstützung der Vereinbarkeit von Beruf und Familie.

Von Herzen danke ich schließlich Dr. Farid Kandil, ohne den jeder Weg ungleich schwerer gewesen wäre.