



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (36)

Von Botswana lernen, heißt im Kampf gegen Corona siegen lernen!

Über ein Jahr Corona-Krise. Schätzen Sie mal, wie viele randomisierte und kontrollierte Studien in dieser Zeit durchgeführt wurden, die gezielt die Wirksamkeit von Social-Distancing-Maßnahmen untersuchten? Der Wissenschaftsnarr hat weltweit gerade mal drei gefunden.

Solange die Mehrheit der Bevölkerung nicht immun gegen SARS-CoV-2 ist, muss das Gesundheitssystem vor dem Kollaps durch Überlastung mit COVID-19-Patienten geschützt werden. Seit einem Jahr erproben wir daher mit einigem Erfolg Maßnahmen, die von verstärktem Händewaschen bis hin zum totalen Lockdown reichen. Dabei werden Maßnahmen eingeführt, verschärft, ge-

lockert oder abgeschafft, um dann wieder eingeführt zu werden, ... – und so geht's dahin.

Die Politik begründet ihr Vorgehen mit Inzidenzwerten, Auslastung von Krankenhäusern, Modellrechnungen und dem Rat von Experten (siehe hierzu auch den „Wissenschaftsnarren“ in LJ 11/2020: 22-24). Unbestritten haben viele dieser (Anti-)Corona-Maßnahmen enorme Plausibilität. Auch ist die Einsicht trivial, dass ein totaler Lockdown die Verbreitung eines Virus stark einschränken kann. Der ist aber nicht ewig durchzuhalten. Ungemein relevant ist deshalb die Frage, welche der Maßnahmen aus der Blackbox „Lockdown“ Wirkung haben, und bei welchen der Schaden den Nut-

»Vorsicht! Die Frage nach der Evidenz von Corona-Maßnahmen ist inzwischen gefährlich geworden.«

zen überwiegt. Man könnte mit diesem Wissen ein evidenzbasiertes Paket von Corona-Maßnahmen schnüren, das weniger drastisch ist als der Lockdown – aber genauso effektiv. Und nebenbei vielleicht doch so manchen Skeptiker noch zum Mitmachen bewegen.

Deshalb ist die Frage, welche Evidenz wir für die Wirksamkeit einzelner Maßnahmen haben, so wichtig. Aber Vorsicht! Die Frage nach der Evidenz von Corona-Maßnahmen ist inzwischen recht gefährlich geworden. Denn man läuft Gefahr, sofort ins Lager der Virus-Leugner, Querdenker (was früher eigentlich eher ein Kompliment war) und Rechtsradikalen verortet zu werden. Oder man wird gleich als Narr abgestempelt – weshalb das Thema letztlich ja auch in mein Ressort fällt. Und deswegen möchte ich in dieser Sache unsere Aufmerksamkeit jetzt auf Botswana lenken.

Wir haben eine Flut von Studien, die die Wirksamkeit von Corona-Maßnahmen mittels statistischer Modellierung untersuchen – und nicht ganz überraschend zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Schließlich führen geringfügige Veränderungen von Modell-Parametern häufig zu ganz anderen Vorhersa-

gen. Abgesehen davon, dass sich zudem die Modellierer untereinander ihre Modelle madig machen. Und wer von uns würde sich schon zutrauen, deren Qualität, Validität und Prädiktivität einzuschätzen?

Dazu gibt es eine Flut von Beobachtungsstudien, welche die Effekte von Corona-Maßnahmen zum Gegenstand haben. Aber solche Beobachtungsstudien liefern nur schwache Evidenz und erlauben keine kausalen Schlussfolgerungen. Was wir deshalb bräuchten, sind randomisierte und kontrollierte Studien (RCT), in denen spezifische Corona-Maßnahmen als Intervention getestet werden. RCTs sind schließlich der Goldstandard zur Überprüfung therapeutischer Interventionen in der Medizin – und deshalb ganz nebenbei auch die Grundlage für die Zulassung der Corona-Vakzinen.

Nun schätzen Sie mal, wie viele RCTs es bislang gab, die die Wirksamkeit von Social-Distancing-Maßnahmen untersucht haben?

Ich konnte nur drei finden. Weltweit!

Eine in Norwegen, in der den Teilnehmerinnen und Teilnehmern randomisiert die Nutzung von Fitnessstudios erlaubt beziehungsweise verboten wurde. Dann die dänische „Masken-Studie“, in der das Tragen von Gesichtsmasken in der Öffentlichkeit untersucht wurde – und das zu einer Zeit, in der dies noch nicht Pflicht war. Die Teilnehmer wurden per Zufall in zwei Gruppen aufgeteilt – eine trug Masken, die andere nicht. Endpunkt war in beiden skandinavischen Studien, die jeweils mehrere tausend Teilnehmer rekrutieren konnten, das Auftreten von SARS-CoV-2-Infektionen.

Außerdem lief eine sehr interessante Intervention – Sie haben es sicher schon vermutet – tatsächlich in Botswana! Auch dort wurden die Schulen wegen Corona geschlossen – und umgehend verglich man, ob sich mittels „Low-Tech“-Maßnahmen dennoch ein Lernerfolg erzielen ließe. Hierzu wurden Schülerinnen und Schüler in die folgenden drei Gruppen randomisiert: kein Unterricht, täglicher Kontakt mit Lehrkräften via SMS oder dasselbe via Anruf. Dort haben Schüler nämlich keine Smartphones oder Laptops.



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Transforming Biomedical Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter www.laborjournal.de/rubric/narr

Ich will hier jetzt nichts zu den Ergebnissen, der Qualität oder auch über die Übertragbarkeit dieser drei Studien auf Deutschland sagen. Allerdings ist es schlichtweg ein Skandal, dass es bisher nur Botswana geschafft hat, eine randomisierte Interventionsstudie zu den Auswirkungen der mit am heftigsten diskutierten Corona-Maßnahme durchzuführen, von der weltweit bisher immerhin 1,6 Milliarden Schülerinnen und Schüler betroffen sind. Und das ein Jahr nach Beginn einer weltweiten Pandemie, für die es immer noch keine spezifische Therapie gibt. Konkret also nach über 100 Millionen gesicherten Infektionen und 2,3 Millionen assoziierten Toten samt einer Kakophonie von fluktuierenden, teils drastischen Maßnahmen der sozialen Distanzierung.

Statt auf randomisiert kontrollierte Studien verlassen sich unsere Modellierer und Politiker auf Beobachtungsdaten – inklusive solcher, die in der Zeit der Spanischen Grippe von 1918/19 erhoben wurden. Wäre es nicht an der Zeit zu untersuchen, ob ein totaler Lockdown von Alters- und Pflegeheimen effektiver ist als

»Kontrollierte Interventionsstudien zu Social Distancing – das geht gar nicht! Sind Sie sicher?«

die Kombinationsstrategie aus negativem Virusnachweis (PCR), Schnelltests an Eingängen und FFP2-Maske? Oder ob komplette Schulschließungen besser wirken als die Kombination von Masken, Tests und Wechselunterricht? Ich bin sicher, Ihnen fallen noch ein paar weitere interessante Fragen dieser Art ein.

Jetzt werden Sie vermutlich sagen: So ein Narr, so ein Sofa-Epidemiologe! Fordern kann man sowas natürlich. Aber kontrollierte Interventionsstudien zu *Social Distancing*? Das geht doch gar nicht! Sind Sie da so sicher? Hat es denn jemand versucht bei uns? Und ist damit gescheitert – sodass wir wissen würden, wie man es mit einem modifizierten Ansatz besser machen könnte? Es sieht leider ganz so aus, als wäre das nicht der Fall.

Schon aus der Botswana-Studie sowie den beiden skandinavischen und einer weiteren geplanten, aber nie durchgeführten norwegischen Schulschließungsstudie hätten wir viel lernen können. Zunächst einmal, dass es ganz grundsätzlich machbar ist. Die Methoden für solche Studien stehen im Prinzip. Sie kommen aus der ganz normalen klinisch-epidemiologischen Studienroutine, aber auch von ran-

domisiert kontrollierten Interventionen, die mittlerweile auch in den Erziehungs-, Wirtschafts- und Sozialwissenschaften durchgeführt werden. Man kann solche Studien sowohl auf der Ebene von Individuen wie auch derjenigen von Gruppen machen. Letzteres zum Beispiel in sogenannten *Cluster-Randomised Trials*, die auch in klinischen Fragestellungen häufig eingesetzt werden.

Einfach ist das natürlich nicht, ganz besonders unter den Bedingungen einer Pandemie. Um ein brauchbares Protokoll für solch eine Studie aufzusetzen, muss man sich eine Menge Gedanken machen.

Nehmen wir ruhig das Beispiel Schulschließungen: Welche „Dosis“ und welches Timing soll die Intervention haben? Randomisiert man Schulschließung versus Wechselunterricht und verringerter Klassenstärke? Welche Klassenstufen sollen untersucht werden, wie groß dürfen die Klassen sein, wie oft wird gelüftet? Welchen primären *Outcome* wählt man? – SARS-CoV-2-Infektionen, na klar! Aber in welchem Kollektiv? Im Landkreis, in der Umgebung der Schule, nur bei Eltern und Schülern?

Außerdem will man ja auch etwas über die sonstigen Auswirkungen erfahren. Führen solche Schließungen zum Beispiel spä-

PAUL EHRLICH-STIFTUNG

AUSSCHREIBUNG

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis für hervorragende biomedizinische Forschung an deutschen Forschungseinrichtungen

Dieser Preis wird von der Stiftung einmal jährlich an **eine*n promovierte*n Nachwuchswissenschaftler*in** verliehen, die/der an einer Forschungseinrichtung in Deutschland **herausragende Leistungen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung** erbracht hat. Die Höhe des Preisgeldes beträgt bis zu €60.000. Das Preisgeld darf ausschließlich forschungsbezogen verwendet werden.

Preisträger*innen der letzten 5 Jahre

2021 Elvira Mass
2020 Judith Reichmann
2019 Dorothee Dormann
2018 Tim Julius Schulz
2017 Volker Busskamp

Forschungsthemen

The role of macrophages in health and disease
Chromosome segregation at the beginning of life
Molecular mechanisms of neurodegeneration
Stem cell biology and development of metabolic disorders
Stem cell-derived neuronal cells and functional circuits

Die Vergabe und Preisverleihung findet in Form einer feierlichen Übergabe durch die Stiftung am 14. März 2022 in der Paulskirche Frankfurt statt.

Vorschlagsberechtigt sind Hochschullehrer*innen sowie leitende Wissenschaftler*innen von Forschungseinrichtungen in Deutschland. Selbstbewerbungen werden nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Preisverleihung soll der/die Preisträger*in das vierte Lebensjahrzehnt noch nicht vollendet haben und keine Lebenszeitprofessur oder vergleichbare Position innehaben. Vorschläge werden ausschließlich in elektronischer Form per E-Mail bis zum **11. April 2021** erbeten. Sie sollen eine detaillierte Begründung, ein Schriftenverzeichnis sowie die drei wichtigsten Publikationen und ein *Curriculum Vitae* der/des Vorgeschlagenen zusammengefasst in einer PDF-Datei enthalten.

Bitte richten Sie Ihre Vorschläge an den Vorsitzenden der Auswahlkommission:

Prof. Dr. Robert Tampé, Institut für Biochemie, Biozentrum, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt a.M., paul-ehrllich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de

Der/die Preisträger*in wird vom Stiftungsrat auf Vorschlag einer Auswahlkommission ernannt. Kandidat*innen der engeren Wahl werden zuvor zu einem Symposium nach Frankfurt am Main eingeladen. Informationen dazu erteilt:

Christel Fäßler, Tel. 069 798-17250, paul-ehrllich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de
<https://www.uni-frankfurt.de/44953552/Nachwuchspreise#pen>

Einfach mal testen!

BWOOF!



Foto: Alexander Sidemay

LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



<https://www.laborjournal.de/rubric/aktuell/index.php>

ter zu schlechterem Bildungsniveau und Abschlüssen? Aber nach welcher Zeit, und wie gemessen?

Im Schulschließungsfall geht das schließlich auch nicht auf der Ebene von Individuen. Man kann nicht einzelne Schülerinnen und Schüler aus einer Klasse in die Studiengruppen randomisieren. Also muss man Schulen oder Schulbezirke randomisieren. Würden Eltern bei so etwas zustimmen? Inwieweit ist ihre Einwilligung überhaupt nötig? Der Staat fragt die Eltern ja auch nicht, bevor er Schulen auf- oder zumacht.

Ethisch ist so etwas immer dann unproblematisch, wenn man nicht weiß, welche Maßnahme besser ist – also wenn potenzieller Nutzen und Risiko bei Intervention und Kontrolle gleich verteilt sind. Die Ethiker nennen das Equipose. Bei Schulschließungen ist das der Fall. Aber selbst wenn eine Ethikkommission zustimmt, welche Schulbehörde würde dabei mitmachen? Würde es einen Aufstand von unwilligen Eltern geben?

Fragen über Fragen. Und so sieht man an diesem Beispiel, dass es ganz und gar nicht einfach ist, solche Interventionen zu planen und durchzuführen. Aber man könnte sich ja zunächst etwas einfachere und ebenso wichtige Fragestellungen vornehmen – wie beispielsweise, welche Hygienemaßnahmen in Restaurants wirksam sind.

Sollten Sie jetzt denken, das geht doch sowieso alles nicht, denn wir sind ja schon mitten im Lockdown – dann irren Sie sich. Man bräuchte die zeitliche Sequenz ja nur umzudrehen und nicht die Einführung der Maßnahme, sondern deren Lockerung als Intervention zu testen. Außerdem wechseln wir ständig von strengeren zu weniger strengen Maßnahmen und wieder zurück – eigentlich also ideale Bedingungen für kausale Studien.

Mein Punkt ist allerdings vielmehr: Solange man sich gar nicht auf den Weg macht und somit nicht versucht, Hindernisse zu überwinden sowie neue Untersuchungskonzepte und Methoden zu entwickeln – solange ist das Argument, dass man die Blackbox „Lockdown“ nicht knacken könne, falsch und gefährlich. Und selbst wenn man jetzt tatsächlich keine Antworten mehr bekäme, die in dieser Pandemie politische Entscheidungen auf eine rationale Grundlage stellen würden: Die nächste Pandemie kommt bestimmt. Vielleicht sind wir ja sogar schon mittendrin, mit irgendeiner der Mutanten. Insbesondere wenn die derzeitigen Impfstoffe gegen eine davon tatsächlich nicht mehr wirken sollten. Denn dann hieße es: Und ewig grüßt das Murmeltier – Lockdown, Lockerung, Lockdown... und so weiter.

Aber was regt ich mich eigentlich über das Fehlen randomisiert kontrollierter Studi-

en auf? Bei uns werden ja nicht einmal einfach durchzuführende und extrem aussagekräftige observationale Studien und Datenerhebungen durchgeführt. Wissen wir, ob Pflegekräfte, Paketausfahrer oder Supermarktkassierer häufiger SARS-CoV-2-positiv sind – und häufiger symptomatisch? Wäre doch eigentlich recht gradlinig: Man müsste doch nur die Berufsgruppen melden, zusammen mit den Virus-Testergebnissen.

Und wieso kennen wir eigentlich nicht die Dunkelziffer der Infizierten – also derer, die nicht getestet wurden, aber dennoch vom Virus befallen waren? Das ist nicht nur für die Berechnung der infektiösen Mortalität wichtig, sondern auch für die Frage, wie weit man schon in Richtung Herdenimmunität ist. Wie wäre es dazu mit zufällig ausgewählten Stichproben, die in repräsentativen Regionen (Stadt, Landkreis, Bundesland,...) wiederholt getestet werden – so wie das in der ersten Welle in München gemacht wurde? Wieso gibt es eigentlich keine flächendeckende, systematische molekulargenetische Überwachung der Virusgenome? Wenn man erstmal zig Milliarden für die Pandemiebekämpfung ausgegeben hat, ist dieses Versäumnis zumindest ökonomisch nicht mehr zu begründen.

»In Botswana bekommen jetzt alle Familien mit Schulkindern Textnachrichten und Anrufe.«

Stattdessen starren wir wie hypnotisiert auf die tägliche Verkündung der gemeldeten Infektionszahlen, und auf die Vakzinierung. Vier Prozent des Forschungs-Outputs der gesamten Welt im Jahr 2020 befasste sich mit Corona. *PubMed* listet bereits über hunderttausend Artikel zum Thema. Mehr als 4.000 klinische Corona-Studien sind bei *Clinicaltrials.gov* registriert, mehrere hundert davon haben die Wirkung von Chloroquin getestet. Studien, die mittels einer randomisierten und kontrollierten Intervention herauszufinden versuchen, was bei der sozialen Distanzierung etwas nützt und was dabei schadet, kann man dagegen an einer Hand abzählen.

In Botswana kam übrigens heraus, dass sowohl Textnachrichten als auch Anrufe der Lehrer bei den Eltern und Schulkindern deren Interaktion signifikant verbessern konnten – und damit die Rechenfähigkeiten der Schülerinnen und Schüler gegenüber denjenigen in der Kontrollgruppe erhöhten. Deshalb kriegen jetzt alle Familien mit Schulkindern Textnachrichten und Anrufe.

Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://diirnagl.com/lj>.