

# **Masterarbeit**

## **Die COVID-19 Pandemie in Österreich: Eine Gegenüberstellung der wissenschaftlichen Evidenz zur natürlichen Immunität und regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen in den Jahren 2021 und 2022**

eingereicht von

**Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Stefan Pilz, PhD**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Business Administration  
(M.B.A.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt im

**Universitätslehrgang Health Care and Hospital Management**

unter der Anleitung von

**Dr. Martin Sprenger, MPH**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

*Graz, am 20.06.2024*

*Stefan Pilz*

## Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bis zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Besonderer Dank gilt Dr. Martin Sprenger, MPH für die Betreuung und Unterstützung bei dieser Masterarbeit.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Im Verlauf der COVID-19 Pandemie in Österreich wurden viele Maßnahmen verordnet und Empfehlungen herausgegeben, die neben Impfplänen unter anderem auch Einschränkungen von Grundrechten beinhalteten und mit enormen ökonomischen Kosten verbunden waren. Eine Aufarbeitung der COVID-19 Pandemie und Evaluierung der getroffenen Entscheidungen ist daher angebracht. In dieser Arbeit werden jene Maßnahmen und Empfehlungen evaluiert, die Personen betrafen, die bereits einmal mit SARS-CoV-2 infiziert waren (=Genesene) und somit eine natürliche Immunität aufgebaut haben. Die Fragestellung lautet, ob und wie gut die Empfehlungen und regulatorischen Maßnahmen während der COVID-19 Pandemie in Österreich mit der zu verschiedenen Zeitpunkten bereits veröffentlichten wissenschaftlichen Evidenz über die natürliche Immunität übereinstimmen.

**Methodik:** Systematische Recherche der Literatur zur natürlichen Immunität in der Allgemeinbevölkerung. Vergleich der zu den jeweiligen Quartalsanfängen der Jahre 2021 und 2022 veröffentlichten Publikationen, mit den zu diesen Zeitpunkten gültigen Impfeempfehlungen und regulatorischen Maßnahmen für Genesene.

**Ergebnisse:** Mit der systematischen Literaturrecherche wurden 48 relevante Publikationen identifiziert. Die Evidenz zeigte bereits Anfang 2021, dass Personen mit natürlicher Immunität ungefähr so gut vor SARS-CoV-2 Infekten geschützt sind wie geimpfte Personen. Im Verlauf der Pandemie zeigte sich, dass diese relative Schutzwirkung (Immunität) nach SARS-CoV-2 Infektionen länger anhält wie nach Impfungen. Eine eindeutige Diskrepanz zwischen regulatorischen Maßnahmen und wissenschaftlichen Daten gab es bei der Benachteiligung von Genesenen im Vergleich zu Geimpften bei dem grünen Pass bzw. der 3G/2G Regeln, da die zeitliche Dauer der Befreiung von Einschränkungen und Testpflichten nach Genesung deutlicher kürzer war wie nach der Impfung. Diskrepanzen zeigten sich auch zwischen der wissenschaftlichen Evidenz zur natürlichen Immunität und verschiedenen Impfeempfehlungen für Genesene.

**Schlussfolgerung:** Regulatorische Maßnahmen und Empfehlungen während der COVID-19 Pandemie in Österreich haben die wissenschaftliche Evidenz zur natürlichen Immunität nur unzureichend berücksichtigt. Diese Schlussfolgerung bezieht sich auf die Diskrepanzen zwischen wissenschaftlicher Evidenz und veröffentlichten Maßnahmen sowie Empfehlungen, ersetzt jedoch keine Evaluierung der Prozesse und Diskussionen, die zu diesen Entscheidungen geführt haben.

## Abstract

**Introduction:** During the COVID-19 pandemic in Austria, various regulatory measures and recommendations have been released, including vaccination policies and restriction of basic rights, which led to enormous economic costs. A critical appraisal of the decisions made during the COVID-19 pandemic is therefore required. In this work, we evaluate the regulatory measures and recommendations regarding previously SARS-CoV-2 infected individuals who are protected against further infections by natural immunity. The research question is whether and how well the regulatory measures and recommendations at different time points of the COVID-19 pandemic in Austria, fit to the scientific evidence on natural immunity at the same time.

**Methods:** A systematic literature research was performed to identify epidemiologic publications on natural immunity in the general population. The scientific evidence on natural immunity, which was available at the beginning of each quarter of the years 2021 and 2022, was compared with the vaccine recommendations and regulatory measures at these time points to evaluate whether and how well they fit together.

**Results:** The systematic literature search identified 48 eligible publications. At the beginning of 2021, the scientific literature indicated that persons with natural immunity confer a protection against SARS-CoV-2 infections that is approximately as strong as the protection conferred by vaccination. Further publications during the COVID-19 pandemic showed that this protection by natural immunity is longer lasting than vaccine induced immunity. There was a mismatch between regulatory measures and scientific data regarding the discrimination of recovered persons in comparison to vaccinated persons for the green pass and its 3G/2G rules, because the duration of the liberation of restrictions and testing duties was significantly shorter after recovery from infection than after vaccination. Various discrepancies were also identified between the scientific evidence on natural immunity and some vaccine recommendations for individuals recovered from SARS-CoV-2 infections.

**Conclusions:** Regulatory measures and recommendations during the COVID-19 pandemic in Austria have only insufficiently considered the existing scientific evidence on natural immunity. This conclusion refers to the identified discrepancies between scientific evidence and regulatory measures and recommendations, but it is no evaluation of the processes and discussions that led to these decisions.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
1. Einleitung	9
1.1. Allgemeines zur COVID-19 Pandemie	9
1.2. Die COVID-19 Pandemie in Österreich	10
1.3. Ziel und Rationale für diese Masterarbeit	11
1.3.1. Impfeempfehlungen	12
1.3.2. Regulatorische Maßnahmen	16
1.4. Fragestellung dieser Masterarbeit	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Systematische Literaturrecherche in PubMed zur natürlichen Immunität	22
2.2. Recherche zu den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen	25
3. Ergebnisse	25
3.1. Systematische Literaturrecherche in PubMed zur natürlichen Immunität	25
3.2. Recherche zu den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen	26
3.3. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.01.2021	27
3.4. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.04.2021	28
3.5. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.07.2021	30
3.6. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.10.2021	33
3.7. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.01.2022	35
3.8. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.04.2022	38
3.9. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.07.2022	40
3.10. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.10.2022	42
3.11. Evidenz zur natürlichen Immunität im März 2024	44
4. Diskussion	46
4.1. Diskussion der Ergebnisse am 01.01.2021	46
4.2. Diskussion der Ergebnisse am 01.04.2021	47
4.3. Diskussion der Ergebnisse am 01.07.2021	48
4.4. Diskussion der Ergebnisse am 01.10.2021	49
4.5. Diskussion der Ergebnisse am 01.01.2022	49
4.6. Diskussion der Ergebnisse am 01.04.2022	50
4.7. Diskussion der Ergebnisse am 01.07.2022	50
4.8. Diskussion der Ergebnisse am 01.10.2022	51
4.9. Allgemeine Diskussion und Schlussfolgerungen	51

	<b>Seite</b>
4.9.1. Zusammenfassung	51
4.9.2. Mögliche Auswirkungen	54
4.9.3. Mögliche Ursachen	56
4.9.5. Limitierungen und Stärken dieser Arbeit	58
4.9.6. Lehren für kommende Pandemien und Krisen	63
4.9.7. Schlussfolgerungen	63
5. Literaturverzeichnis	64

## **Abkürzungsverzeichnis**

AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
COVID-19	Coronavirus disease 2019
EMS	Epidemiologisches Meldesystem
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
WHO	World Health Organisation

# 1. Einleitung

Die „Coronavirus Disease 2019“ (COVID-19) Pandemie hat unsere Gesellschaft vor große Herausforderungen gestellt und erforderte in emotional angespannten Zeiten Entscheidungen zu treffen, die neben unserer Gesundheit auch praktisch alle anderen Lebensbereiche betroffen haben. Für zukünftige Pandemien ist eine Aufarbeitung der COVID-19 Pandemie von zentraler Bedeutung um noch besser vorbereitet darauf reagieren zu können [1, 2]. Erkenntnisse aus dieser Aufarbeitung haben aber vermutlich auch eine Relevanz für den Umgang mit anderen Krisensituationen [1].

## 1.1. Allgemeines zur COVID-19 Pandemie

Nachdem im Dezember 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan gehäufte Fälle einer oftmals schwer verlaufenden Lungenentzündung aufgetreten sind, hat man nachfolgend ein bisher unbekanntes Coronavirus als Ursache dafür identifiziert [3]. Dieses Coronavirus wurde schließlich als severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bezeichnet [3]. Die durch SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung erhielt von der World Health Organisation (WHO) den Namen COVID-19 [3]. Die WHO erklärte am 11. März 2020 COVID-19 als eine Pandemie, welche schließlich am 5. Mai 2023 für beendet erklärt wurde [4]. Es sind laut WHO Bericht über 766 Millionen SARS-CoV-2 Fälle und über 6,8 Millionen COVID-19 Todesfälle im Verlauf dieser Pandemie registriert worden [4].

Bei Infektionserkrankungen spielt das Immunsystem eine zentrale Rolle. Die ausgezeichnete und sehr anpassungsfähige Schutzwirkung unseres menschlichen Immunsystems vor Infektionskrankheiten wurde in der Medizingeschichte intensiv erforscht, was auch in der Verleihung zahlreiche Nobelpreise zu diesem Thema gipfelte [5]. Der Begriff natürliche Immunität („natural immunity“) wird in dieser Masterarbeit, wie auch in vielen wissenschaftlichen Publikationen, für die nach einem SARS-CoV-2 Infekt erworbene Immunität verwendet [6]. Eine Impfung gegen SARS-CoV-2 führt ebenfalls zu einer erworbenen Immunität. Wenn nicht anders angeführt, bezieht sich der Begriff Immunität auf den immunologischen Schutz vor einer SARS-CoV-2 Infektion und/oder deren Symptome/Erkrankungserscheinungen (=COVID-19). Diese Schutzwirkung kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und kann vereinfacht nach einem durchgemachten SARS-CoV-2 Infekt als „Genesenenschutz“ und nach Impfung als „Impfschutz“ bezeichnet werden. Unter hybrider Immunität

versteht man eine Kombination aus Impfschutz und Genesenenschutz, d.h. dies liegt bei Personen vor die sowohl zumindest einmal mit SARS-CoV-2 infiziert waren als auch zumindest eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben. Da die natürliche Immunität somit auch als Teil der Immunität von geimpften Personen angesehen wird (=hybride Immunität), bezieht sich der Begriff natürliche Immunität (oder Genesenenschutz) somit im Text teilweise auch auf beide Formen der Immunität (natürliche und hybride Immunität). Die Begriffe Infekt und Impfung beziehen sich in dieser Arbeit immer auf SARS-CoV-2 und nicht auf andere Erreger.

## **1.2. Die COVID-19 Pandemie in Österreich**

Ende Februar 2020 wurde über die ersten SARS-CoV-2 Infektionen in Österreich berichtet und bis Ende April waren dann bereits > 14.000 Infektionen im Epidemiologischen Meldesystem (EMS) der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) registriert worden [7, 8]. Im Verlauf dieser Pandemie wurde der Großteil der Bevölkerung in Österreich als zumindest einmal mit SARS-CoV-2 infiziert im EMS gemeldet, bis dann mit Ende Juni 2023 die Meldepflicht und auch die offizielle Registrierung der SARS-CoV-2 Fälle beendet wurde. Bis zum 30.06.2024 wurden in Österreich insgesamt 6.081.287 SARS-CoV-2 Fälle und 22.542 COVID-19 Todesfälle registriert, wobei auch über 200 Millionen SARS-CoV-2 Tests im Verlauf dieser Pandemie durchgeführt wurden. Das durchschnittliche Todesalter der an COVID-19 verstorbenen Personen war über 80 Jahre, z.B. im Jahre 2022 bei Männern bei 81,2 Jahren und bei Frauen bei 85,5 Jahren [9].

Die COVID-19 Pandemie hatte in Österreich auch weitreichende ökonomische Auswirkungen und verursachte enorme Kosten, wobei die Gesamtkosten auf z.B. 175 Milliarden Euro (Agenda Austria) oder für die Jahre 2020 bis 2022 auf 70 Milliarden Euro (Wirtschafts-Universität Wien) geschätzt wurden [10-12]. Alleine für die SARS-CoV-2 Tests wurden in Österreich gemäß Rechnungshofausschuss mindestens 5,2 Milliarden Euro ausgegeben und auch die Impfstoffbeschaffung und Verabreichung hat Milliardenbeträge gekostet, wobei die Kosten für die Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 bisher nicht vollständig transparent und somit auch nicht exakt kalkulierbar sind [13]. Die enormen Staatsausgaben im Rahmen der COVID-19 Pandemie haben wahrscheinlich entscheidend zur nachfolgenden ausgeprägten Steigerung der Inflation beigetragen, deren Anstieg auch Monate vor dem Russland-

Ukraine Konflikt aufgetreten ist, weswegen es auch naheliegend ist, dass der Inflationsanstieg primär den vermehrten Staatsausgaben während der COVID-19 Pandemie zuzuschreiben ist [14]. Die durch die COVID-19 Pandemie in vielen Bereichen bedingten negativen Auswirkungen, mit wahrscheinlich auch Konsequenzen für nachfolgende Generationen, verlangen nach einer vollständigen Aufarbeitung der im Rahmen der COVID-19 Pandemie getroffenen Entscheidungen bezüglich der COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen.

### **1.3. Ziel und Rationale für diese Masterarbeit**

In dieser Masterarbeit wird die COVID-19 Pandemie in Österreich mit Fokus auf die wissenschaftlichen Daten zur natürlichen Immunität und deren Berücksichtigung bei verschiedenen Empfehlungen und regulatorischen Maßnahmen aufgearbeitet. Das Ziel ist, zu evaluieren ob und wie gut die Empfehlungen und regulatorischen Maßnahmen während der COVID-19 Pandemie in Österreich mit der zu verschiedenen Zeitpunkten bereits vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz über die natürliche Immunität übereinstimmen. Es geht dabei um eine Erhebung der Faktenlage, d.h. um eine Gegenüberstellung der wissenschaftlichen Evidenz und der Maßnahmen/Empfehlungen, jedoch nicht um eine Evaluierung der Prozesse und Diskussionen, die zu diesen Entscheidungen bezüglich der COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen geführt haben. Eine derartige Aufarbeitung dieses Aspektes der COVID-19 Pandemie ist bisher nicht erfolgt. Es ist jedoch schon von der österreichischen Akademie der Wissenschaften eine sozialwissenschaftliche Studie zur Corona Aufarbeitung publiziert worden, in der aber Entscheidungen und Maßnahmen im Rahmen der COVID-19 Pandemie nicht bewertet wurden [1]. Dies ist aber insofern notwendig, da bei der Kommunikation der Empfehlungen und Maßnahmen im Zuge der COVID-19 Pandemie in Österreich in relativ geringem Ausmaß auf wissenschaftliche Publikationen verwiesen wurde, und vor allem auch kein strukturierter Prozess veröffentlicht wurde, wie wissenschaftliche Evidenz, gesucht, bewertet und in die Entscheidungen bzgl. COVID-19 Maßnahmen eingeflossen ist. Dies kann man auch daran gut überprüfen, dass in den von der Bundesregierung dazu veröffentlichten Dokumenten (siehe z.B. die Internetseite <https://www.sozialministerium.at>) nur relativ wenige wissenschaftliche Publikationen referenziert (angeführt) wurden. In welcher Form und Ausprägung die wissenschaftliche Literatur und Evidenz in die, teils nicht öffentlich zugänglichen,

Prozesse und Diskussionen eingeflossen ist, die zu den nachfolgend veröffentlichten COVID-19 Maßnahmen und Entscheidungen geführt haben, ist nicht Gegenstand dieser Masterarbeit.

Im Verlauf der COVID-19 Pandemie in Österreich wurden verschiedenste Empfehlungen sowie Verordnungen und Maßnahmen herausgegeben, für die Daten zur natürlichen Immunität von großer Relevanz gewesen sind. Dies trifft vor allem auf die Impfempfehlungen gegen SARS-CoV-2 zu sowie auf Verordnungen und Maßnahmen wie z.B. Testpflichten, Verkehrs- und Zugangsbeschränkungen in allen Bereichen der Gesellschaft. Diese Empfehlungen und Maßnahmen hatten je nach zugeschriebener Schutzwirkung und deren Dauer nach Impfungen gegen SARS-CoV-2 und/oder durchgemachten SARS-CoV-2 Infekten teils individuell unterschiedliche Gültigkeiten. Da es dabei, unter anderem, um die Einschränkung der Grundrechte von Millionen von Menschen in Österreich gegangen ist und dies auch viele Milliarden Euro gekostet hat, ist eine Aufarbeitung dieser Thematik eine wichtige Aufgabe. Weil es den Rahmen einer Masterarbeit sprengen würde diverse allgemeine Maßnahmen wie z.B. Maskenpflicht, Teststrategie oder alle Beschränkungen im öffentlichen und privaten Leben zu evaluieren, konzentriert sich diese Arbeit vor allem auf den relativen Vergleich von Genesenen mit Geimpften oder Personen die weder geimpft noch genesen sind. Die COVID-19 Empfehlungen und Maßnahmen, welche bezüglich der natürlichen Immunität relevant für diese Masterarbeit sind, werden im Folgenden aufgeführt.

### **1.3.1. Impfempfehlungen**

Eine nach einem durchgemachten SARS-CoV-2 Infekt vorhandene natürliche Immunität hat diverse Implikationen für Impfempfehlungen. Beispielsweise für die Priorisierung bei der Impfstoffverteilung und vor allem auch für die empfohlenen Abstände zwischen Infektionen und Impfungen.

Die Relevanz einer natürlichen Immunität für die Überlegungen zur Priorisierung bei der Impfstoffverteilung soll an dieser Stelle näher ausgeführt werden. Wenn man von der Annahme ausgeht, dass man anhand verschiedener Ressourcenengpässe, die Bevölkerung eines Landes oder einer Region nicht zeitgleich (simultan) impfen kann, wie es zu Beginn des Jahres 2021 in Österreich der Fall war, müssen im Sinne der öffentlichen Gesundheit Überlegungen zur Priorisierung der Impfstoffverteilung angestellt werden, um z.B. das Auftreten

schwerer Erkrankungen und Todesfälle in der Gesamtbevölkerung zu minimieren. Eine solche Priorisierung der Impfstoffverteilung berücksichtigt vordergründig das Risiko für Infekte und damit einhergehende gesundheitliche Schäden verschiedener Personengruppen. Es sollten diejenigen zuerst geimpft werden, welche das dbzgl. höchste Risiko haben, dass durch einen Infekt „Lebensjahre verloren gehen“. In diesem Kontext, wurde z.B. in Österreich richtigerweise nach Lebensalter priorisiert, d.h. es haben ältere vor jüngeren Personen die Impfung erhalten, da das Risiko für schwere COVID-19 Erkrankungsverläufe und Todesfälle mit dem Alter stark zunimmt. Wenn aber ein durchgemachter SARS-CoV-2 Infekt im Sinne einer natürlichen Immunität zu einer signifikanten Risikoreduktion beiträgt, sollte dies bei Überlegungen zur Impfstoffpriorisierung berücksichtigt werden.

Um dies beispielhaft zu illustrieren, nehmen wir einfach hypothetisch an wir haben, unter den z.B. über 70-Jährigen, 200.000 Personen, die bereits infiziert waren und 200.000 Personen, die noch nicht infiziert waren, wobei ca. jede 1000. „ungeschützte“ (nicht geimpfte und nicht vormals infizierte) Person innerhalb einer kommenden Infektionswelle verstirbt, wir aber aktuell, und bis zum Ende dieser Infektionswelle, nur 200.000 Personen insgesamt impfen können (dies schaffen wir aber in sehr kurzem Zeitraum). Wenn wir nun annehmen, dass sowohl Impfung als auch durchgemachter Infekt das Sterberisiko durch den Infekt um 90% reduzieren können (=90% relative Risikoreduktion), kommen wir zu folgendem Ergebnis: Würde man überhaupt nicht impfen, hätten wir insgesamt 220 Todesfälle: 200 Todesfälle der 200.000 Personen ohne vorangegangenen Infekt (keine Risikoreduktion) und 20 Todesfälle bei den 200.000 Personen, die bereits vormals infiziert waren (90% Risikoreduktion) (siehe Abbildung 1). Würde man impfen aber nicht nach natürlicher Immunität priorisieren, würden je 50% der vormals Infizierten und 50% der vormals nicht infizierten Personen den Impfstoff erhalten, wobei wir dabei annehmen, dass der Impfstoff das Sterberisiko (Mortalität/Letalität) auch bei den vormals Infizierten wiederum um 90% absenkt, d.h. es kommt dann zu einer 99% Absenkung des Sterberisikos. In diesem Szenario würden 121 Personen in dieser Infektionswelle versterben: bei Gruppengrößen von je 100.000 Personen wären das 100 Todesfälle der nicht geimpften und nicht infizierten Personen (keine Risikoreduktion), 10 Todesfälle der geimpften aber vormals nicht infizierten Personen (90% Risikoreduktion), 10 Todesfälle der nicht geimpften aber vormals infizierten Personen

(90% Risikoreduktion) und 1 Todesfall der geimpften und vormals infizierten Personen (99% Risikoreduktion) (siehe Abbildung 1).

Wenn wir mit den vorhandenen Impfdosen nach natürlicher Immunität priorisieren und nur diejenigen impfen, die vormals noch nicht infiziert waren, haben alle Personen eine 90% Reduktion des Sterberisikos und es würden insgesamt „nur“ 40 Personen in dieser Infektionswelle versterben (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1: Hypothetisches Beispiel zur Effektivität des Schutzes durch die natürliche Immunität und durch die Impfung mit und ohne Priorisierung nach natürlicher Immunität.**

<p><b>400.000 Personen über 70 Jahre alt:</b> 200.000 Personen davon bereits vormals infiziert und ungeimpft (genesen) 200.000 Personen davon vormals nicht infiziert und ungeimpft (ungeschützt)</p> <p><b>Gefährlichkeit (Virulenz) des Infektes gemessen an der Mortalität (Sterblichkeit):</b> Jede 1000. ungeschützte Person verstirbt durch den Infekt (Mortalität 0,1%; alle infizieren sich)</p> <p><b>Schutzwirkungen (=relative Risikoreduktion im Vergleich zu ungeschützten Personen)</b> Genesen = 90% relative Risikoreduktion Geimpft = 90% relative Risikoreduktion Genesen und geimpft = 99% relative Risikoreduktion</p> <p><b>Szenario 1: Niemand wird geimpft</b> 200.000 Ungeschützte = 200 Todesfälle 200.000 Genesene = 20 Todesfälle (90% Risikoreduktion) <u>Insgesamt 220 Todesfälle</u></p> <p><b>Szenario 2: 200.000 Personen werden ohne Priorisierung geimpft</b> 100.000 Ungeschützte = 100 Todesfälle 100.000 Genesene = 10 Todesfälle (90% Risikoreduktion) 100.000 Geimpfte = 10 Todesfälle (90% Risikoreduktion) 100.000 Genesene und Geimpfte = 1 Todesfall (99% Risikoreduktion) <u>Insgesamt 121 Todesfälle</u></p> <p><b>Szenario 3: 200.000 werden mit Priorisierung geimpft</b> 200.000 Genesene = 20 Todesfälle (90% Risikoreduktion) 200.000 Geimpfte = 20 Todesfälle (90% Risikoreduktion) <u>Insgesamt 40 Todesfälle</u></p>
---

In diesem hypothetischen Beispiel hätten wir also ohne eine Priorisierung nach natürlicher Immunität mehr als 3-mal so viele Todesfälle im Vergleich zu einer Impfstoffverteilung, welche die natürliche Immunität berücksichtigt (121 versus 40

Todesfälle), obwohl gleich viele Impfungen verabreicht werden. Dies unterstreicht das lebensrettende Potenzial, welches Daten zur natürlichen Immunität und deren Berücksichtigung bei der Impfstoffpriorisierung haben könnten, ist aber ein rein hypothetisches Beispiel, das lediglich zur Illustration dient.

Die natürliche Immunität hat aber andererseits auch eine Relevanz für die generellen Impfeempfehlungen wenn keine Impfstoffknappheit/Ressourcenknappheit vorliegt. Wenn nach einem durchgemachten Infekt das Infektionsrisiko reduziert wurde, verschiebt sich auch folglich das Risiko-Nutzen bzw. Kosten-Nutzen Verhältnis für eine Impfung. Vereinfacht ausgedrückt ist der potenzielle Vorteil einer Impfung, d.h. die dadurch zu erzielende absolute Risikoreduktion, umso geringer, je kleiner das Risiko einer Person ist durch einen Infekt gesundheitliche Schäden zu erleiden. Entscheidend dabei ist natürlich nicht nur wie stark, sondern auch wie lange im zeitlichen Verlauf jemand nach einem durchgemachten Infekt bzw. auch nach einer Impfung geschützt ist. Auf diesen Überlegungen und Daten basieren natürlich die Empfehlungen für die zeitlichen Intervalle, in denen jemand sich ggf. wiederholt gegen eine Infektionskrankheit impfen lassen sollte.

In diesem Zusammenhang muss auch die wichtige Unterscheidung zwischen absoluter und relativer Risikoreduktion unterstrichen werden. Wenn wir z.B. hypothetisch annehmen, dass von 100.000 ungeimpften Personen 1000 an einem Infekt sterben würden und eine Impfung eine relative Risikoreduktion von 90% bewirkt, würden nach Impfung all dieser 100.000 Personen statt 1000 Todesfällen „nur“ mehr 100 Personen versterben und würden 900 Personen durch die Impfung gerettet, d.h. eine absolute Risikoreduktion von 900 Todesfällen weniger erreicht. Wenn wir aber hypothetisch annehmen, dass von 100.000 ungeimpften Personen (ohnehin „nur“) 10 an einem Infekt versterben würden (z.B. weil schon viele davon durch eine erworbene Immunität geschützt sind und/oder eine weniger tödliche Virusvariante zirkuliert), würden wir aber auch hier mit der Impfung eine 90% relative Risikoreduktion erreichen könnten, würde in diesem Beispiel statt 10 Personen nur eine Person versterben. Unsere absolute Risikoreduktion wären also „nur“ 9 Todesfälle weniger, wofür wir aber 100.000 Personen impfen müssten. Obwohl also in diesen hypothetischen Beispielen die relative Risikoreduktion durch die Impfung bei jeweils 90% lag, also identisch war, bedeutet dies in diesen zwei Szenarien sehr unterschiedliche Auswirkungen auf die absolute Risikoreduktion. Würde die Impfung in dem letzten Beispiel mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:10.000 zu schweren und

vielleicht tödlichen Nebenwirkungen führen, wäre übrigens die Impfeempfehlung im Sinne einer Risiko zu Nutzen Abwägung kritisch zu hinterfragen. Die hohen Kosten einer Impfung von großen Teilen einer Bevölkerung sollte auch immer berücksichtigt werden, denn Gesundheitskosten, die in einem Bereich z.B. der Impfung anfallen, stehen dann nicht mehr für andere Bereiche zur Verfügung, wo sie nun nicht mehr eingesetzt werden können um Leben bzw. Lebensjahre zu retten. Diese Opportunitätskosten im Gesundheitswesen können somit dazu führen, dass zusätzlichen Ausgaben in einem Gesundheitsbereich vermehrte Todesfällen in der Bevölkerung in einem anderen Bereich zur Folge haben, wie in gesundheitsökonomischen Studien aufgezeigt wurde [15]. Gesundheitsökonomische Überlegungen sind somit auch von einem ethischen Blickwinkel betrachtet sehr wichtig. Dies untermauert natürlich auch wie entscheidend eine kritische Beurteilung der Rechtfertigung für große Staatsausgaben und durch Maßnahmen und Verordnungen indirekt verursachte Kosten im Rahmen der COVID-19 Pandemie ist.

### **1.3.2. Regulatorische Maßnahmen**

Für viele Bürger Österreichs waren bei den regulatorischen Maßnahmen und Verordnungen im Verlauf der COVID-19 Pandemie Zutrittsregelungen zu bestimmten Einrichtungen, teils auch Arbeitsplätzen, und Freizeiteinrichtungen relevant, bei denen man z.B. im Rahmen einer sogenannten „3G Regel“ entweder bzgl. SARS-CoV-2 geimpft, genesen, oder getestet sein musste um Zutritt zu erlangen. Daten zur natürlichen Immunität waren daher in diesem Zusammenhang von zentraler Bedeutung, da solche Regelungen und Maßnahmen einen Einfluss auf das berufliche und soziale Leben vieler Menschen hatten, inklusive teils auch möglicher strafrechtlicher Konsequenzen bei Verstößen gegen diese Regeln. Die natürliche Immunität kann aber auch von großer Bedeutung sein, wenn es darum geht eine Pandemie für beendet zu erklären, denn wenn große Teile der Bevölkerung infiziert waren und einen guten Schutz vor Re-Infektionen bzw. schweren Verläufen dadurch aufgebaut haben, ist dies für die Gesamtbeurteilung der Pandemie zentral.

### **1.4. Fragestellung dieser Masterarbeit**

Die Fragestellung dieser Masterarbeit lautet: Ob und wie gut wurde in Österreich während der COVID-19 Pandemie die wissenschaftliche Evidenz zur natürlichen

Immunität nach einer SARS-CoV-2 Infektion bei den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen berücksichtigt?

In diesem Zusammenhang werden regulatorische Maßnahmen und Empfehlungen evaluiert bei denen zwischen Personengruppen je nach Immunitätsstatus (z.B. bzgl. SARS-CoV-2 geimpft und/oder genesen oder „nicht geimpft und nicht genesen“) unterschieden wurde, oder eine derartige Unterscheidung sinnvoll gewesen wäre.

Um diese Fragestellung zu beantworten, wird zu bestimmten Zeitpunkten der COVID-19 Pandemie, die damals vorhandene wissenschaftliche Evidenz den damals gültigen COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen gegenübergestellt und evaluiert ob diese auch übereinstimmend waren. Da somit die wissenschaftliche Evidenz nur insofern herangezogen wird, als sie zu dem jeweiligen Zeitpunkt der Herausgabe bzw. Gültigkeit der Empfehlungen oder Maßnahmen auch schon publiziert war, kann somit nicht argumentiert werden, dass man im Nachhinein „klüger sei“ und man „das ja nicht hat wissen können“. Bei diversen Entscheidungen im Rahmen der COVID-19 Pandemie war jedoch die wissenschaftliche Evidenz zu verschiedenen COVID19 Themen, vor allem zu Beginn der Pandemie, extrem limitiert oder teils gar nicht vorhanden, sodass Entscheidungen mit großer Unsicherheit getroffen werden mussten. Von einer Kritik solcher Entscheidungen auf Basis einer wissenschaftlichen Evidenz, die erst nach den gefällten Entscheidungen zugänglich war, distanziert sich diese Masterarbeit ganz entschieden.

## **2. Material und Methoden**

Bei dieser Masterarbeit wird eine systematische Literaturrecherche zur wissenschaftlichen Evidenzlage zur natürlichen Immunität sowie zu den in Österreich veröffentlichten regulatorischen COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen zu den Quartalsanfängen der Jahre 2021 und 2022 durchgeführt. Diese acht Zeitpunkte wurden gewählt, da sie den Zeitrahmen der COVID-19 Pandemie in Österreich abdecken, der in Bezug auf die regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen, v.a. Impfeempfehlungen, mit Relevanz für Personen mit natürlicher Immunität entscheidend war.

Diese Masterarbeit fokussiert sich auf die Maßnahmen und Empfehlungen, bei denen Unterscheide zwischen Personengruppen je nach Immunität („geimpft

und/oder genesen oder weder noch“) gemacht wurden. COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen wurden nach dem Prinzip konzipiert und kommuniziert, dass weniger geschützte Personen (=geringere Immunität), weil sie eine größere medizinische „Gefahr“ für sich und andere, im Sinne z.B. einer Virusverbreitung darstellen, stärker in den Grundrechten eingeschränkt und früher oder mehr geimpft werden sollen als Personen mit stärkerer Immunität. Dies stellt natürlich eine Simplifizierung eines komplexen Sachverhaltes dar, aber Fakt ist, dass viele Maßnahmen und Empfehlungen auf Differenzierungen zwischen Personen mit unterschiedlicher Immunität basierten. Diese klare Differenzierung bei Maßnahmen und Empfehlungen stellt aber auch eine gute Basis dar, um zu evaluieren ob die relativen Unterschiede, die zwischen Personengruppen je nach Immunität (Schutzwirkung) getroffen wurden, auch mit der wissenschaftlichen Evidenz über die Stärke der unterschiedlichen Formen der Immunität übereinstimmt. An dieser Stelle sei auch nochmals klar zu betonen, dass sich diese Evaluierung rein auf die relativen Unterschiede der Gruppen je nach Immunität konzentriert, und nicht auf allgemeinere Fragestellungen zu den getroffenen COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen.

In der wissenschaftlichen Literatur wird bei epidemiologischen Studien oft eine Wirksamkeit (“Effectiveness“), der verschiedenen Formen der Immunität für den Schutz vor z.B. SARS-CoV-2 Infekten oder schwerem COVID-19 Verlauf angegeben, die im Folgenden kurz erklärt wird. Bei diesen epidemiologischen Studien zur natürlichen Immunität werden oftmals Genesene mit einer anderen Gruppe (z.B. nicht genesene und nicht geimpfte, d.h. ungeschützte, Personen als Referenzgruppe) im Hinblick auf klinische Endpunkte, in erster Linie die Inzidenz (=relative Häufigkeit) von SARS-CoV-2 Infekten verglichen (angegeben als z.B. Anzahl der Infekte pro Anzahl von Personen einer Gruppe). Bei den statistischen Vergleichen dieser Gruppen wird typischerweise ein relatives Risiko (RR), eine Odds Ratio (OR; Chancenverhältnis oder Quotenverhältnis) oder eine Hazard Ratio (HR; Gefahren-Verhältnis) berechnet, die ähnliche, aber nicht identische, Berechnungsmethoden darstellen. Ein Ergebnis von 1 bedeutet bei diesen Statistiken, dass es keinen Unterschied zwischen der Referenzgruppe (z.B. ungeschützte Personen) und den Genesenen gibt. Ein Ergebnis kleiner als 1, z.B. ein RR von 0,1, zeigt einen besseren Schutz von Genesenen im Vergleich zu ungeschützten Personen an. Die Wirksamkeit des Genesenen-schutzes würde dann

als „1 minus RR“ ausgedrückt in Prozentwerten also als z.B. 90% angegeben werden (dies wird im weiteren Text auch als Schutzwirkung bezeichnet).

Die Evaluierung bzgl. der Übereinstimmung von Evidenz mit den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen wurde in dieser Masterarbeit gemäß folgender Methodik durchgeführt: Es wird grundsätzlich von der Annahme ausgegangen, dass die Empfehlungen und Maßnahmen für eine Vergleichsgruppe (in erster Linie die Geimpften oder die bisher nicht Infizierten) primär richtig war bzw. als Referenz herangezogen werden kann. Es wird evaluiert ob und welche Unterschiede es bei den Maßnahmen und Empfehlungen für die Vergleichsgruppe und die Genesenen gab (z.B. wie viele Monate gemäß 3G Regel der Genesenenstatus und der Impfstatus im grünen Pass gültig waren, d.h. wie lange man jeweils von Testpflichten etc. befreit war). Zudem wird, in der zu den jeweiligen Zeitpunkten vorhandenen wissenschaftlichen Literatur, evaluiert wie stark und lange (bzw. zu welchen Zeitpunkten nach Infekt oder Impfung), die „immunologische Schutzwirkung“ der jeweiligen Gruppe war (z.B. Genesenschutz von 91% im Vergleich zu vormals nicht infizierten und nicht geimpften Personen, 6 bis 8 Monate nach SARS-CoV-2 Infekt). Die spezielle Evaluierungsmethodik für Impfempfehlungen und regulatorische Maßnahmen (d.h. in erster Linie den grünen Pass) wird zum besseren Verständnis im Folgenden getrennt angeführt.

Bei den Impfempfehlungen wird die Annahme getroffen, dass die Effektivität der Impfung im Sinne der dadurch erzielten relativen Risikoreduktion für SARS-CoV-2 Infekte/COVID-19 (umgangssprachlich die Wirkung der Impfung) bei allen Gruppen gleich ist, und dass die Empfehlungen für die Impfzeitpunkte (bzw. Abstände zwischen einer Impfung und der nächsten Impfung, oder einem Infekt und einer nachfolgenden Impfung) für alle Gruppen so gewählt werden, dass diese Impfzeitpunkte dann festgelegt wurden, wenn die Schutzwirkung, die in der Regel nach Impfung oder Infekt über die Zeit hinweg abnimmt, gleich stark (bzw. schwach) ist. Wenn also z.B. der Impfschutz 6 Monate nach Impfung nur mehr 10% und auch der Genesenschutz 6 Monate nach Infekt nur mehr 10% beträgt, und die Impfung sowohl für Genesene 6 Monate nach Infekt als auch für Geimpfte 6 Monate nach der letzten Impfung empfohlen wurde, wären Evidenz und Impfempfehlung übereinstimmend. Bei diesem Beispiel sei auch wieder daran erinnert, dass in dieser Masterarbeit nur der relative Vergleich zwischen Geimpften und Genesenen evaluiert wird, nicht aber die generelle Empfehlung für die Referenzgruppe (=die Geimpften),

d.h. bei einer Schutzwirkung unter 10% wieder zu impfen. Wäre aber zum Beispiel der Genesenenschutz nach 6 Monaten noch 90% und der Impfschutz nur 10%, oder umgekehrt, bei gleicher Impfpflichtung (6 Monate nach Infekt oder Impfung) wäre dies eine Diskrepanz zwischen wissenschaftlicher Evidenz und Impfpflichtung gemäß der Methodik dieser Masterarbeit. Während die Feststellung des Vorliegens einer solchen Diskrepanz in vielen Fällen simpel ist, kann die Quantifizierung dieser Diskrepanz herausfordernd oder auch nicht möglich sein. Im Prinzip könnte man bei den Impfpflichtungen zwar theoretisch danach streben, anhand der vorhandenen Evidenz zu extrapolieren zu welchen Zeitpunkten nach Infekt oder Impfung der immunologische Schutz von Genesenen und Geimpften gleich ist, und dann angeben um wie viele Monate man z.B. eine Impfpflichtung verändern hätte sollen (z.B. wie viele Monate früher oder später man hätte impfen sollen), aber diese Berechnungen würden den Rahmen dieser Masterarbeit sprengen, sofern sie überhaupt anhand der zugänglichen Daten durchführbar sind. Um dennoch quantitative Angaben mit Relevanz für die Diskrepanz zwischen Evidenz und Impfpflichtung darzulegen, wird daher einfach die Evidenz über die quantitative Schutzwirkung zu verschiedenen Zeitpunkten der jeweiligen Gruppen angegeben.

Bei den regulatorischen Maßnahmen, d.h. den 2/3 G Regeln bzw. dem grünen Pass wird natürlich ebenfalls die Annahme getroffen, dass unabhängig von der jeweiligen Gruppe (z.B. Geimpfte oder Genesene), die Dauer der Gültigkeit der jeweiligen Maßnahmenbefreiung (z.B. Befreiung von Testpflichten) davon abhängig ist wie stark (schwach) die immunologische Schutzwirkung zu bestimmten Zeitpunkten ist. Diskrepanzen zwischen Evidenz und Maßnahmen werden dann in Analogie zu den oben beschriebenen Impfpflichtungen evaluiert und beziehen sich somit darauf, wie stark der immunologische Schutz zu bestimmten Zeitpunkten nach Infekt oder Impfung ist, wobei als Referenzgruppe die Geimpften herangezogen werden.

Bei dem Vergleich der Schutzwirkung von bestimmten Gruppen, z.B. Genesenen und Geimpften, basiert dieser vorzugsweise auf epidemiologischen Studien, welche die verschiedenen Gruppen mittels statistischer Tests vergleichen. Bei Fehlen von direkten statistischen Vergleichen von z.B. Geimpften und Genesenen zu bestimmten Zeitpunkten nach Impfung oder Infekt, werden, als pragmatischer aber natürlich limitierter Ansatz, die numerischen Schutzwirkungen (angegeben in Prozentwerten) zum Vergleich herangezogen. Es wird die

Schutzwirkung als in etwa gleich stark (gleichwertig oder vergleichbar) bezeichnet, wenn die absolute numerische Differenz der Schutzwirkungen um maximal 10% voneinander differiert (d.h. 85% und 94% entsprechen einer in etwa gleichen Schutzwirkung). Eine numerische Differenz von bis zu 10% bei der Schutzwirkung als gleichwertig zu betrachten, erscheint auch dahingehend vertretbar, da sich die Schutzwirkungen von verschiedenen Impfstoffen in den Zulassungsstudien um eine Differenz von sogar über 10% unterschieden haben, ohne dass man diese unmittelbar als nicht gleichwertig in den Impfeempfehlungen angesehen hätte [16-18]. Abweichungen von > 10 bis 20% werden als vermutlich unterschiedliche Schutzwirkungen, und Abweichungen von über 20% als unterschiedliche (stärkere oder schwächere) Schutzwirkungen bezeichnet. Für die Beurteilung der Evidenz zur Schutzwirkung, bei der auf diese oben angeführten Prozentwerte zurückgegriffen werden muss, erfolgt auch eine parallele Evaluierung der jeweiligen Schwankungsbreite der Schutzwirkungen in der Literatur, um die anhand der Prozentwerte getroffenen Schlussfolgerungen kritisch zu evaluieren; falls diese Evaluierung die anhand der Prozentwerte getroffene Beurteilung in Frage stellt bzw. mit dieser diskrepant ist wird dies bei den Ergebnissen angemerkt. Sollte es verschiedene Einzelstudien für den Impfschutz und den Genesenenschutz geben, wird der Mittelwert der jeweiligen Schutzwirkungen für einen Vergleich herangezogen, ebenso wird vorgegangen, wenn verschiedene Endpunkte (z.B. SARS-CoV-2 Infekt oder schwere COVID-19 Erkrankung) in der Literatur angegeben werden.

Wenn im Vergleich der wissenschaftlichen Evidenz mit den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen eine Diskrepanz festgestellt wurde, wird dies im Text grundsätzlich als entweder „Evidenz wurde nicht berücksichtigt“ oder als „Evidenz wurde nicht ausreichend oder unzureichend berücksichtigt“ vermerkt. Das Ergebnis „Evidenz wurde nicht berücksichtigt“ wird nur dann konstatiert, wenn zwar eine Evidenz für einen im Vergleich zur Referenzgruppe der ungeimpften und nicht genesenen Personen signifikant besseren Genesenenschutz vorhanden ist, aber diese Evidenz überhaupt nicht berücksichtigt wird, d.h. die Maßnahmen und Empfehlungen sich für Genesene und nicht geimpfte sowie vormals nicht infizierte Personen nicht unterschieden haben. Das Ergebnis „Evidenz wurde nicht ausreichend oder unzureichend berücksichtigt“ liegt dann vor, wenn zwar die Evidenz zum Genesenenschutz berücksichtigt wurde, indem den Genesenen im Rahmen der

Empfehlungen oder Maßnahmen eine größere Schutzwirkung zugeschrieben wird als den vormals nicht infizierten und nicht genesenen Personen, diese Schutzwirkung aber im Vergleich zur vorhandenen Evidenz der Referenzgruppe der Geimpften mit einer zu geringen Stärke in die jeweiligen Empfehlungen und Maßnahmen eingeflossen ist. Eine „unzureichend berücksichtigte Evidenz“ liegt zum Beispiel vor, wenn der Genesenenschutz im grünen Pass zwar für 6 Monate gültig ist (und somit eine bessere Schutzwirkung von Genesenen im Vergleich zu vormals nicht infizierten und nicht geimpften Personen berücksichtigt wird), aber bei der Referenzgruppe der Geimpften für 12 Monate gültig ist, obwohl die Schutzwirkung für Genesene 12 Monate nach Infekt gleich stark oder sogar stärker ist wie bei Geimpften; der Vergleich bzgl. der Evidenz zur Schutzwirkung der Genesenen im Vergleich zur Referenzgruppe erfolgt also vorzugsweise zu dem Zeitpunkt nach Infekt oder Impfung zu dem oder bis zu dem eine bestimmte Maßnahme oder Empfehlung Ihre Gültigkeit für die Referenzgruppe hat. Die Diktion „nicht berücksichtigt“ oder „unzureichend berücksichtigt“ bezieht sich somit rein auf die festgestellte Diskrepanz zwischen Evidenz und Maßnahmen/Empfehlungen, trifft aber keine Aussage darüber, wie sehr die Evidenz bei den Diskussionen oder den Prozessen, die zu diesen Empfehlungen und Maßnahmen geführt haben, berücksichtigt bzw. eingeflossen ist. In dieser Masterarbeit werden somit nur die Ergebnisse der Maßnahmen und Empfehlungen anhand der veröffentlichten Dokumente evaluiert, jedoch nicht die Prozesse und Diskussionen, die dazu geführt haben.

## **2.1. Systematische Literaturrecherche in PubMed zur natürlichen Immunität**

Eine systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt um Daten der Allgemeinbevölkerung zur natürlichen Immunität zu identifizieren. Es erfolgte am 22.03.2024 eine Literaturrecherche in PubMed mit den folgenden Suchbegriffen: ("natural immunity" OR "reinfection" OR "re-infection") AND ("general population" OR "systematic review") AND ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19"). Diese Suchstrategie erhebt nicht den Anspruch einer vollständigen und umfassenden Literatursuche zur natürlichen Immunität, sondern fokussiert mit den Suchbegriffen „systematic review“ oder „general population“ auf die systematischen Übersichtsartikeln zu diesem Thema im Sinne eines sogenannten „umbrella review“, und auf die für die Allgemeinbevölkerung relevanten Studien.

Anhand von Titeln und Abstracts wurden Arbeiten identifiziert, die Daten zum Re-Infektionsrisiko mit SARS-CoV-2 bei Personen der Allgemeinbevölkerung beinhalten oder bei denen anhand des Abstracts vermutet wurde, dass solche Daten im Volltext enthalten sein könnten. Diese Arbeiten wurden dann im Volltext gelesen und die relevanten Daten dieser Publikationen in dieser Arbeit vermerkt. Im Detail sind dies Ergebnisse der statistischen Tests, welche das Risiko oder einen Risikoschätzer für SARS-CoV-2 Infekte, oder schweren COVID-19 Verlauf und/oder COVID-19 Todesfall für den Vergleich von vormals SARS-CoV-2 Infizierten (=Genesenen) versus nicht Infizierten (mit und ohne Impfung gegen SARS-CoV-2; Referenzgruppe) zeigen. Als Publikationsdatum wurde das Erscheinungsdatum in PubMed für jede gefundene Arbeit vermerkt um die Publikation dann auch den jeweiligen Zeitpunkten zuordnen zu können, an denen sie bereits öffentlich zugänglich waren.

Publikationen über Studienpopulationen, die nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sind (z.B. Patientenkohorten, bestimmte Berufsgruppen etc.), oder über Antikörpermessungen, wurden nur in Ausnahmefällen berücksichtigt, d.h. wenn ansonsten keine ausreichenden Daten zu bestimmten Zeitpunkten verfügbar waren. Da epidemiologische Daten der Bevölkerung eines Landes bzgl. SARS-CoV-2 Infekten fast ausschließlich auf Erregernachweisen mit PCR (manchmal auch Antigentests) und nur selten auf Antikörpermessungen gegen SARS-CoV-2 basieren, beziehen sich auch regulatorische Maßnahmen und Empfehlungen mit Relevanz für die natürliche Immunität primär auf Personen, deren SARS-CoV-2 Infekt Nachweis auf PCR Tests oder Antigentests beruht. Einschränkend muss hier auch angeführt werden, dass sich alle Maßnahmen und Empfehlungen nur auf die offiziell registrierten Genesenen beziehen können, und nicht auf diejenigen die zwar mit SARS-CoV-2 infiziert waren, bei denen aber kein entsprechender Testnachweis eines Infektes erfolgt oder registriert wurde. Es wird auch der Fokus auf epidemiologische Arbeiten gelegt, deren klinische Studienendpunkte SARS-CoV-2 Infekte und/oder COVID-19 Erkrankungen bzw. Todesfälle sind. Publikationen mit Antikörpermessungen oder sonstigen Parametern des Immunsystems als Studienendpunkte, die über diese Laborparameter Aussagen zum immunologischen Schutz von Genesenen treffen, werden grundsätzlich nicht berücksichtigt, da diese Laborparameter ohnehin nur als indirektes und somit auch unsicheres Maß für den Schutz vor SARS-CoV-2 Infekten und/oder COVID-19 Erkrankungen bzw.

Todesfällen dienen. Vereinfacht ausgedrückt sollte z.B. die Frage ob und wie gut jemand nach einem durchgemachtem SARS-CoV-2 Infekt vor einem neuerlichen Infekt geschützt ist primär dadurch evaluiert werden, dass man das tatsächliche Risiko von zukünftigen SARS-CoV-2 Infekten bei Genesenen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht und nicht dadurch, dass man Antikörper oder sonstige immunologische Laborparameter bei Genesenen misst, die nur indirekt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzeigen, dass man vor einem SARS-CoV-2 Infekt geschützt ist. Solche immunologischen Parameter wie z.B. Antikörper gegen SARS-CoV-2, werden nur dann herangezogen, wenn ansonsten keine anderen relevanten Studiendaten vorhanden sind und bereits nachgewiesen wurde, dass diese eine gewisse Schutzwirkung im Hinblick auf klinische Endpunkte wie z.B. SARS-CoV-2 Infekte oder COVID-19 Todesfälle anzeigen.

Zusätzlich wurden auch noch die Referenzlisten der im Volltext gelesenen Arbeiten gescreent um weitere Publikationen zu finden, welche bei entsprechender Relevanz für die Fragestellung dieser Masterarbeit dann auch im Abschnitt für den jeweiligen Suchzeitraum referenziert wurden. Die oben skizzierte Suchstrategie stellt einen Kompromiss dar zwischen Machbarkeit im Rahmen der Ressourcen einer Masterarbeit und dem üblichen wissenschaftlichen Procedere im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche.

Ergänzt wurde die Literaturrecherche noch mit einer PubMed Suche über die Effektivität der COVID-19 Impfungen, um noch zusätzliche Studien zur Evidenz der Impfung zu finden um diese dann mit der Evidenz zur natürlichen Immunität zu vergleichen, wobei die gefundenen Publikationen nicht notwendigerweise konsistent im Ergebnissteil dieser Masterarbeit angeführt werden, sondern vor allem für den Diskussionsteil verwendet und dort bei Bedarf referenziert bzw. diskutiert werden. Folgende Suchbegriffe wurden bei dieser PubMed Recherche verwendet: "vaccine AND SARS-CoV-2 AND randomized AND systematic review". Nachfolgend wurden nur anhand der Titel und der Qualität des Journals, die für einen allgemeinen Überblick zur Effektivität der Impfungen geeignetsten Publikationen identifiziert, im Volltext gelesen und dann je nach Datenrelevanz im Diskussionsteil referenziert. Der Hauptfokus für den Vergleich von natürlicher Immunität und Impfschutz beruht aber auf wissenschaftlichen Arbeiten, die diese beiden Formen der Immunität direkt, und vor allem mit den gleichen statistischen Methoden, verglichen haben.

## **2.2. Recherche zu den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen**

Die Recherche zu den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen konzentriert sich primär auf die von der Bundesregierung in Österreich veröffentlichten Dokumente. Hauptsächlich wurden diese Dokumente von dem Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz über die Internetseite <https://www.sozialministerium.at> zugänglich gemacht. Um die jeweils zu den Quartalsanfängen der Jahre 2021 und 2022 aktuellen Dokumente zu identifizieren, wurde diese Recherche mit Hilfe der Internetseite <https://web.archive.org> durchgeführt, da es so möglich ist die Inhalte von Internetseiten zu bestimmten Zeitpunkten in der Vergangenheit abzurufen. Da bestimmte Internetseiten bei einer Archivsuche auch nicht täglich gespeichert wurden, besteht allerdings die Möglichkeit einer leichten Unschärfe was die kalendarische Treffgenauigkeit der gültigen Empfehlungen und Maßnahmen betrifft, wobei dies wahrscheinlich keine signifikante Limitierung darstellt, da diese Dokumente auch als Orientierungshilfe entsprechende Versionsbezeichnungen hatten.

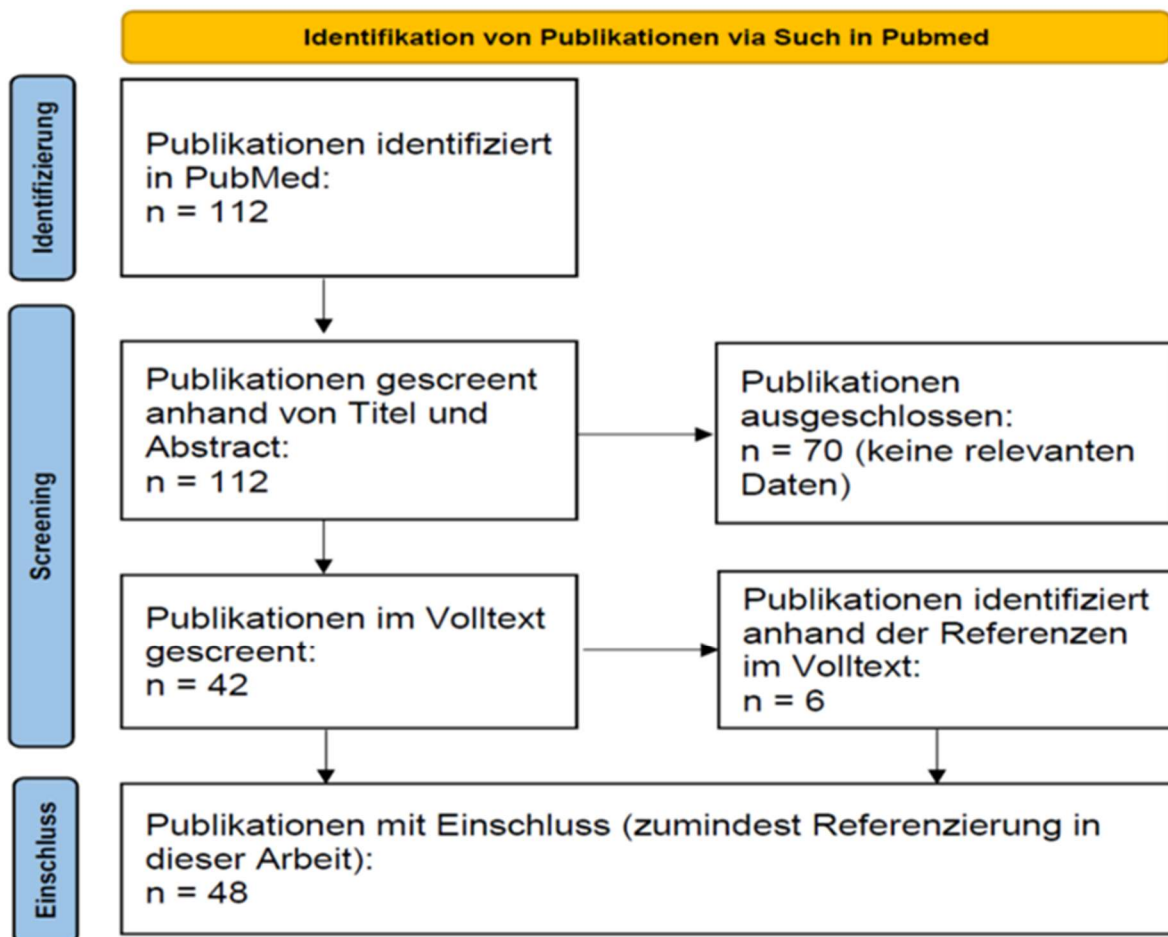
Die Recherche wurde dann aufgeteilt in die Impfeempfehlungen gegen SARS-CoV-2 sowie die übrigen regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen, wobei es sich bei diesen hauptsächlich um den sogenannten „grünen Pass“ und die als „G“ Regeln bekannten Maßnahmen handelt („G“ steht für geimpft, getestet, genesen in verschiedenen Kombinationen). Von den gefundenen Empfehlungen und Maßnahmen werden im Ergebnisteil neben dem Namen, der Version sowie des Datums der Veröffentlichung des gefundenen Dokumentes nur diejenigen Inhalte aufgelistet, die für Personen mit natürlich Immunität von Relevanz bzw. möglicher Relevanz sind. Dies sind neben der Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung der natürlichen Immunität bei Impfeempfehlungen vor allem die im „grünen Pass“ inkludierten Regelungen für Personen mit natürlicher Immunität. Dabei handelt es sich um eine Auswahl, die einen gewissen Ermessensspielraum beinhaltet. Wörtlich Zitierungen werden nachfolgend in kursiver Schrift abgebildet, und besonders relevanten Stellen werden dann mit unterstrichenem Text gekennzeichnet.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Systematische Literaturrecherche in PubMed zur natürlichen Immunität**

Bei der Literaturrecherche (Abbildung 2) wurden mit der oben angeführten Suchstrategie 112 Publikationen identifiziert, wobei davon 42 Arbeiten im Volltext gelesen wurden, da anhand von Titel und Abstract für diese Masterarbeit relevante Daten angeführt wurden, oder angedeutet wurde, dass solche Daten im Volltext wahrscheinlich zu finden sind (siehe Abbildung 1). Die für die natürliche Immunität relevanten Daten dieser 42 identifizierten Arbeiten werden im Ergebnisteil aufgelistet, wobei eine Interpretation dieser Publikationen erst im Diskussionsteil erfolgt. Zusätzlich wurden noch 6 Publikationen anhand der Referenzlisten der gefundenen Arbeiten identifiziert, die relevante Daten zur natürlichen Immunität enthalten, weswegen somit insgesamt 48 Publikationen gefunden wurden.

**Abbildung 2: Flow-Chart der Literaturrecherche**



### 3.2. Recherche zu den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen

Im Rahmen der Recherche zu den regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen konnten die entsprechenden Dokumente für die verschiedenen Zeitpunkte gefunden werden, und werden im untenstehenden weiteren Ergebnisteil einzeln aufgelistet.

### **3.3. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.01.2021**

#### *Evidenz:*

Es wurden 4 Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.01.2021 gefunden [19-22]. In keiner dieser 4 Publikationen wurden relevante statistische Daten präsentiert über Vergleiche des SARS-CoV-2 Infektionsrisikos bei Genesenen versus einer Referenzgruppe, z.B. vormals nicht SARS-CoV-2 infizierten Personen [19-22]. Zusätzlich wurden auch noch 2 Publikationen anhand der Referenzlisten der Literaturrecherche als relevant eingestuft [23, 24].

In einer Publikation bei 12.541 Beschäftigten im Gesundheitswesen in Großbritannien wurden Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut bestimmt und Personen mit positiven Antikörpern als Genesene klassifiziert [23]. Insgesamt wurden so 1.265 Genesene und 11.364 Antikörper negative Personen nachfolgend alle 2 Wochen mittels PCR auf SARS-CoV-2 getestet, wobei der mediane Beobachtungszeitraum bei Genesenen 139 (Interquartilen Range: 117 bis 147) Tage war [23]. Während des Beobachtungszeitraumes wurde ein positiver SARS-CoV-2 PCR Test bei 2 Genesenen und 223 Antikörper negativen Personen festgestellt. Das Hauptergebnis dieser Arbeit war dann eine adjustierte Inzidenzraten Ratio von 0.11 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.03 bis 0.44; P=0.002) für den Vergleich von Genesenen versus vormals nicht Infizierten (Referenzgruppe) [23].

Eine Studie in der Allgemeinbevölkerung in Katar analysierte die Inzidenzraten für das Re-Infektionsrisiko bei 133.266 Genesenen ohne formalen statistischen Vergleich zu vormals nicht Infizierten [24]. In der Diskussion dieser Arbeit wird aber die Inzidenzrate dieser Genesenen mit der allgemeinen Inzidenzrate der Gesamtbevölkerung in diesem Land in Relation gebracht und so eine Wirksamkeit des Schutzes einer SARS-CoV-2 Infektion gegen eine Re-Infektion von Genesenen von ca. 95% abgeschätzt [24].

Im Hinblick auf die Impfungen sei an dieser Stelle erwähnt, dass einige randomisierte kontrollierte Studien bereits zu diesem Zeitpunkt publiziert waren, die

in nachfolgenden (später veröffentlichten) Meta-Analysen aus dem Jahr 2021 eine hohe Effektivität der SARS-CoV-2 Impfungen über ca. 2-3 Monate in Bezug auf COVID-19 gezeigt haben, mit z.B. einer Schutzwirkung von 94.6% (95% KI: 94-95%) und 85% (95% KI: 82-88%) für mRNA Impfungen sowie von 73% (95% KI: 69-77%) und 80.2% (95% KI: 56-93%) von Adenovirus Vektor Impfungen [17, 18]. Ähnliche Schutzwirkungen der Impfungen konnten dann in einer nachfolgenden Cochrane Meta-Analyse aus dem Jahre 2022 für verschiedene COVID-19 Endpunkte bestätigt werden [16].

#### *Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden den Dokumenten „COVID-19 Impfung: Impfstrategie für Österreich – Umsetzung und Durchführung Version 1.0, Stand. 21. Dezember 2020“ sowie „COVID-19-Impfungen: Empfehlungen des Nationalen Impfgremiums zur Priorisierung Version 2.1., Stand: 26.12.2020“ entnommen. In letzterem Dokument wird Folgendes erwähnt: *„Bei SARS-CoV-2 Infektion/positivem SARS-CoV-2 Test ist nach Beendigung der behördlichen Absonderung von 10 Tagen bzw. nach sicherer Ausheilung bereits eine Impfung möglich.“* Ansonsten wird nicht weiter auf Genesene (d.h. Personen nach durchgemachtem SARS-CoV-2 Infekt) eingegangen und somit in der Priorisierung bzw. allgemeinen Impfempfehlung nicht zwischen bisher nicht infizierten Personen und genesenen Personen unterschieden. Es wird jedoch folgender Satz angeführt: *„Zusammenfassend muss man davon ausgehen, dass anfangs nicht ausreichend Impfstoffe vorhanden sein werden, um alle Menschen gleichzeitig impfen zu können.“*

#### *Regulatorische Maßnahmen:*

Zu diesem Zeitpunkt waren keine COVID-19 Maßnahmen gültig bzw. wurden gefunden, die bezogen auf das Vorhandensein einer natürlichen Immunität von Relevanz bzw. möglicher Relevanz sind, wobei dafür das folgende Dokument herangezogen wurde: „FAQ zur Novelle der 3. COVID-19 Schutzmaßnahmenverordnung und zur 2. COVID-19 Notmaßnahmenverordnung“.

### **3.4. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.04.2021**

### *Evidenz:*

Es wurden 4 zusätzliche Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.04.2021 gefunden [25-28]. Zusätzlich wurde auch noch eine Publikation anhand der Referenzlisten der Literaturrecherche als relevant eingestuft [29].

In einer Studie in der gesamten Bevölkerung Österreichs wurden Daten des EMS der AGES herangezogen um Personen zu identifizieren, die sich im Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektionswelle von Anfang Februar bis Ende April 2020 infiziert hatten [28]. Es wurden dann für den Zeitraum von Anfang September bis Ende November 2020 die SARS-CoV-2 Infekte dieser Gruppe (40 Infekte bei 14.840 Genesenen) sowie der Gruppe der bisher noch nicht infizierten Personen in Österreich (253.581 Infekte bei 8.885.640 Personen) evaluiert [28]. Anhand dieser Zahlen wurde die OR für SARS-CoV-2 Infekte in der Gruppe der Genesenen versus der Gruppe der vormals nicht Infizierten mit 0,09 (95% KI: 0,07 bis 0,13) berechnet [28]. Die mittlere Dauer vom Erstinfekt zum Re-Infekt bei den Genesenen war  $212 \pm 25$  Tage [28].

In einer kurz darauf publizierten Studie der Allgemeinbevölkerung in Dänemark, wurden 525.339 Personen, welche vor Juni 2020 auf SARS-CoV-2 getestet wurde, während des Zeitraums von Anfang September bis Ende Dezember 2020, bzgl. SARS-CoV-2 Inzidenzraten evaluiert [29]. Das adjustierte relative Risiko (RR; 95% KI) bei Genesenen (=positiver Test vor Juni 2020) versus vormals nicht Infizierten war in diesem Zeitraum bei 0,195 (0,155 bis 0,246), wobei es keine Hinweise auf eine signifikante Abschwächung dieses Re-Infektionsschutzes nach mehr als 6 Monaten Nachbeobachtung gab [29]. In den übrigen 3 Publikationen fanden sich keine relevanten Daten zum Re-Infektionsrisiko [25-27].

### *Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden den Dokumenten „COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 2.4, Stand 10.03.2021“ sowie „COVID-19-Impfungen: Priorisierung des Nationalen Impfgremiums Version 4.0., Stand: 31.03.2021“ entnommen. In dem ersten Dokument wird dabei Folgendes angeführt: *„Nach labordiagnostisch gesicherter SARS-CoV-2-Infektion (Nachweis mittels PCR oder Neutralisationstest) ist eine Impfung gegen COVID-19 für 6-8 Monate nicht notwendig. Die Studiendaten bei*

*dieser Personengruppe zeigen eine Persistenz hoher Antikörpertiter für 6-8 Monate. Studien mit Personen, die eine laborgesicherte Infektion durchgemacht haben, zeigen, dass diese Personen nur eine Impfung benötigen, um vergleichbaren Schutz wie nicht-infizierte, regulär geimpfte Personen nach regulärem Impfschema zu erlangen (off-label). Demnach wird nach laborgesicherter SARS-CoV-2-Infektion empfohlen, dass eine Impfung für 6-8 Monate aufgeschoben wird und dann laut momentanen Kenntnisstand nur 1 Dosis verabreicht wird (off-label). Kommt es im Intervall zwischen der 1. Dosis und der 2. Dosis zu einer Labor-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, so soll die 2. Dosis nach derzeitigem Wissensstand für 6-8 Monate aufgeschoben werden (off-label).*“

In diesem oben angeführten Dokument wird als Begründung für diese Empfehlung für Genesene eine wissenschaftliche Publikation referenziert, in der bei 188 Personen nach einem SARS-CoV-2 Infekt verschiedene immunologische Parameter gemessen wurden [30]. Es zeigte sich, dass 6 bis 8 Monate nach einem SARS-CoV-2 Infekt noch bei 88 bis 90% der Studienpopulation verschiedene Antikörper gegen SARS-CoV-2 detektierbar waren [30].

*Regulatorische Maßnahmen:*

Der Internetseite <https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Coronavirus---Aktuelle-Maßnahmen.html> wurden die am 01.04.2021 dort veröffentlichten Maßnahmen entnommen. Zu diesem Zeitpunkt waren keine COVID-19 Maßnahmen gültig, die bezogen auf das Vorhandensein einer natürlichen Immunität von Relevanz bzw. möglicher Relevanz eingestuft werden, wobei es bei den Maßnahmen auch keine Differenzierung zwischen Geimpften, Genesenen und werde geimpften noch genesenen Personen gab.

### **3.5. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.07.2021**

*Evidenz:*

Es wurden 2 zusätzliche Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.07.2021 gefunden [31, 32].

Eine Publikation davon war der erste systematische Review über das SARS-CoV-2 Reinfektionsrisiko bei Genesenen im Vergleich zu vormals nicht Infizierten im

zeitlichen Verlauf [31]. Es wurden dabei 11 Kohortenstudien gefunden, die alle ein signifikant reduziertes Reinfektionsrisiko bei Genesenen für einen Beobachtungszeitraum bis zu 10 Monaten nach initialem SARS-CoV-2 Infekt gezeigt haben, ohne Hinweise darauf, dass das Reinfektionsrisiko gegen Ende der Beobachtungszeit wieder ansteigt [31]. In dieser Arbeit wurden natürlich auch die oben angeführten Studien aus Österreich und Dänemark aufgelistet, sowie weitere Studien, teils auch bei angestellten Personen im Gesundheitswesen oder bei Pflegeheimbewohnern, die alle ähnliche Schutzwirkungen der natürlichen Immunität vor Re-Infektion im Bereich von ca. 80% bis 90% zeigen [31]. Der andere gefundene systematische Review berichtet über keine relevanten statistischen Daten zum Re-Infektionsschutz von Genesenen [32].

#### *Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden den Dokumenten „COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 4.1, Stand 24.06.2021“ sowie „COVID-19-Impfungen: Priorisierung des Nationalen Impfgremiums Version 5.0., Stand: 31.05.2021“ entnommen. In dem ersten Dokument wird dabei Folgendes angeführt: „Nach labordiagnostisch gesicherter SARS-CoV-2-Infektion (Nachweis mittels PCR-Test) ist eine Impfung gegen COVID-19 für 6-8 Monate zwar nicht notwendig, aber eine Impfung ist ab 21 Tagen nach der positiven PCR möglich. Bei Personen, bei denen eine Infektion durch PCR oder neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 gesichert wurde (Neutralisationstests/entsprechende NT-Korrelate), ist eine einmalige Impfung ausreichend (off label), auch wenn die Infektion länger als 8 Monate zurückliegt. Dies entspricht immunologisch gesehen einer Boosterung. Entsprechende Studien, zeigen, dass diese Personen nur eine Impfung benötigen, um vergleichbaren Schutz wie nicht-infizierte, regulär geimpfte Personen nach regulärem Impfschema zu erlangen. Unabhängig von der medizinischen/immunologischen Einschätzung können im internationalen Reiseverkehr formal 2 Dosen notwendig sein, da laut Zulassung der Impfstoffe die Verabreichung von 2 Dosen auch bei Genesenen vorgesehen ist. Bei einer zweimaligen Impfung kann eine erhöhte Rate an Impfreaktionen bei Genesenen nicht ausgeschlossen werden.“

In diesem oben angeführten Dokument wird als Begründung für diese Empfehlung für Genesene eine weitere wissenschaftliche Publikation referenziert, in der

Antikörper gegen SARS-CoV-2 bei Personen mit vorangehendem Infekt plus einer Impfung (Anzahl der Personen, n=35) ähnlich hoch waren, wie bei Personen, die zweimal geimpft wurden (n=228) [33].

*Regulatorische Maßnahmen:*

Der Internetseite <https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Coronavirus---Aktuelle-Maßnahmen.html> wurden die am 01.07.2021 dort veröffentlichten Maßnahmen entnommen. Folgende Regelungen galten zu diesem Zeitpunkt: *„Dreh- und Angelpunkt dieses Sicherheitskonzepts ist die Definition von Personen, von denen ein geringes epidemiologisches Risiko ausgeht. Hier wird von den drei G gesprochen: „geimpft, getestet, genesen“ (3-G-Regel). Ab 1. Juli gilt die Verpflichtung zur Vorlage eines Nachweises erst für Personen ab 12 Jahren.*

*In folgenden Bereichen gilt die 3-G-Regel:*

- *Gastronomie*
- *Körpernahe Dienstleistungen*
- *Hotellerie und Beherbergung*
- *Freizeiteinrichtungen (z.B. Tanzschulen, Tierparks)*
- *Kulturbetriebe (mit Ausnahme von Museen, Bibliotheken, Büchereien und Archiven)*
- *Nicht öffentliche Sportstätten*
- *Zusammenkünfte (ab einer Teilnehmer:innenanzahl von mehr als 100 Personen)*
- *Fach- und Publikumsmessen, Kongresse*
- *Reisebusse und Ausflugsschiffe*

*Zudem gilt die 3-G-Regel auch weiterhin in folgenden Bereichen bzw. für folgende Personen:*

- *Bei der Erbringung von mobilen Pflege- und Betreuungsdienstleistungen*
- *Für Besucherinnen und Besucher sowie für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Alten- und Pflegeheimen sowie stationäre Wohneinrichtungen der Behindertenhilfe*
- *Für Bewohnerinnen und Bewohner zur Neuaufnahme in Alten- und Pflegeheimen sowie stationären Wohneinrichtungen der Behindertenhilfe*

- Für Besucherinnen und Besucher sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Krankenanstalten oder Kuranstalten
- Für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von sonstigen Orten, an denen Gesundheitsdienstleistungen erbracht werden.“

Bzgl. der Gültigkeit von Geimpften und Genesenen gemäß der 3G-Regel wurde folgende festgelegt: „Für Personen, die mit einem von der EMA zugelassenen Impfstoff geimpft wurden, gelten die folgenden Regelungen:

- Die Erstimpfung gilt ab dem 22. Tag nach dem 1. Stich für maximal 90 Tage ab dem Zeitpunkt der Impfung.
- Die Zweitimpfung gilt für maximal 270 Tage ab dem Zeitpunkt der Zweitimpfung.
- Impfstoffe, bei denen nur eine Impfung vorgesehen ist (z.B. von Johnson & Johnson), gelten ab dem 22. Tag nach der Impfung für insgesamt 270 Tage ab dem Tag der Impfung.
- Für bereits genesene Personen, die bisher einmal geimpft wurden, gilt die Impfung 270 Tage lang ab dem Zeitpunkt der Impfung.

Für genesene Personen gilt weiterhin:

Diese sind nach Ablauf der Infektion für 180 Tage von der Testpflicht befreit. Als Nachweise gelten etwa ein Absonderungsbescheid oder eine ärztliche Bestätigung über eine molekularbiologisch bestätigte Infektion. Ein Nachweis über neutralisierende Antikörper zählt für 90 Tage ab dem Testzeitpunkt.“

Diese oben beschriebenen Regeln für die Gültigkeit nach Impfung und nach SARS-CoV-2 Infekt waren die Grundlage für die Etablierung des „grünen Passes“ in Österreich der die Umsetzung des EU Digital COVID Certificates darstellte, und auch die Voraussetzung für die Reisefreiheit war. Detailliertere Information zum „grünen Pass“ können zum Beispiel dem Dokument „EU Digital Certificates – Grüner Pass in Österreich, FACTSHEET – Stand 2206.2021“ oder „Coronavirus – Häufig gestellte Fragen: FAQ Grüner Pass, Stand 06.07.2021“ entnommen werden.

### **3.6. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.10.2021**

Evidenz:

Es wurden 4 zusätzliche Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.10.2021 gefunden [34-37].

In eine Meta-Analyse von Studien zum Re-Infektionsrisiko wurden 10 Studien inkludiert, die alle ein signifikant reduziertes SARS-CoV-2 Risiko bei Genesenen versus vormals nicht Infizierten zeigten, welches zwischen 80,5 bis 100% lag. Die gewichtete mittlere Risikoreduktion bei Genesenen wurde mit 90,4% (Standardabweichung 7,7%;  $P < 0,01$ ) berechnet und der Nachbeobachtungszeitraum war bis ca. 10 Monate lang [34]. In den anderen Publikationen fanden sich keine relevanten Daten zum Re-Infektionsrisiko [35-37].

#### *Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden dem Dokument „COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 5.1., Stand 29.09.2021“ entnommen. In diesem Dokument wird Folgendes nageführt: „Nach labordiagnostisch gesicherter SARS-CoV-2-Infektion (Nachweis mittels PCR-Test) ist eine Impfung ab ca. 4 Wochen nach Infektion oder Erkrankung empfohlen (nach Genesung), um auch einen derzeit bestmöglichen Schutz gegen die Delta-Variante zu sichern. Bei Personen, bei denen eine Infektion durch PCR oder neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 gesichert wurde (Neutralisationstests/entsprechende NT-Korrelate), ist eine einmalige Impfung ausreichend (off-label). Entsprechende Studien zeigen, dass diese Personen nur eine Impfung benötigen, um vergleichbaren Schutz wie nicht-infizierte, regulär geimpfte Personen nach regulärem Impfschema zu erlangen. Unabhängig von der medizinischen/immunologischen Einschätzung können im internationalen Reiseverkehr 2 Dosen zur Einreise vorgeschrieben sein. In solchen Fällen kann bzw. soll eine 2. Dosis aus formalen Gründen gegeben werden, was auch der Zulassung entspricht und darf nicht vorenthalten werden. Bei einer zweimaligen Impfung kann eine erhöhte Rate an Impfreaktionen bei Genesenen nicht ausgeschlossen werden. Kommt es im Intervall zwischen der 1. Dosis und der 2. Dosis zu einer Labor-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Test), ist die 2. Dosis ab ca. 4 Wochen nach Infektion oder Erkrankung empfohlen (nach Genesung) (off-label).“

#### *Regulatorische Maßnahmen:*

Der Internetseite <https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Coronavirus---Aktuelle-Maßnahmen.html> wurden die am 01.10.2021 dort veröffentlichten Maßnahmen entnommen. Die relevantesten Daten dieser Maßnahmen für Genesene beziehen sich wieder auf die 3G Regeln und lauteten wie folgt: „Für Personen, die mit einem von der EMA zugelassenen Impfstoff geimpft wurden, gelten derzeit die folgenden Regelungen:

*Bislang war der Nachweis über eine verabreichte Zweitimpfung 270 Tage gültig. Zukünftig werden Zweitimpfungen sowie jede nachfolgende Impfung bis zu 360 Tage nach Verabreichung anerkannt.*

- Die Zweitimpfung gilt für maximal 360 Tage ab dem Zeitpunkt der Zweitimpfung.
- *Impfstoffe, bei denen nur eine Impfung vorgesehen ist (z.B. von Johnson & Johnson), gelten ab dem 22. Tag nach der Impfung für insgesamt 270 Tage ab dem Tag der Impfung.*
- *Für bereits genesene Personen, die bisher einmal geimpft wurden, gilt die Impfung 360 Tage lang ab dem Zeitpunkt der Impfung.*
- Die Drittimpfung (bzw. bei Einmalimpfstoffen und bei Genesenen die Zweitimpfung) gilt 360 Tage. Zwischen erster und zweiter Impfung müssen mindestens 14 Tage, zwischen zweiter und dritter Impfung zumindest 120 Tage liegen.

Für genesene Personen gilt weiterhin:

Diese sind nach Ablauf der Infektion für 180 Tage von der Testpflicht befreit. Als Nachweise gilt etwa ein Absonderungsbescheid oder eine ärztliche Bestätigung über eine molekularbiologisch bestätigte Infektion. Ein Nachweis über neutralisierende Antikörper zählt für 90 Tage ab dem Testzeitpunkt.“

### **3.7. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.01.2022**

*Evidenz:*

Es wurden 5 zusätzliche Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.01.2022 gefunden [38-42].

Eine Meta-Analyse bei 19 Studien zeigte, dass Genesene im Vergleich zu vormals nicht Infizierten einen Schutz gegen SARS-CoV-2 Infektionen von 87,02% (95% KI: 83,22 bis 89,96%) haben [38].

In einem systematischer Review wurden Publikationen gesucht, bei denen der Infektionsschutz bei Genesenen versus Geimpften verglichen wurde [39]. Es zeigte sich bei keiner der 9 gefundenen Studien, dass das SARS-CoV-2 Risiko von Genesenen aber Ungeimpften signifikant niedriger war wie bei Geimpften aber vormals nicht Infizierten [39]. In 3 der inkludierten Studien war das Risiko für SARS-CoV-2 Infekte sogar signifikant niedriger bei Genesenen im Vergleich zu Geimpften [39]. Die Dauer des Schutzes durch die natürliche Immunität, kann anhand der Studienlage zu diesem Zeitpunkt mit zumindest 12 Monaten angesetzt werden [38, 39, 42].

Die übrigen Publikationen inkludierten keine relevanten Daten zum Re-Infektionsschutz, wobei eine Studie aus Südafrika berichtete, dass im Zeitraum von Juli 2020 bis August 2021, 85% aller SARS-CoV-2 Infektionen asymptomatisch waren, dass das Ansteckungsrisiko unabhängig davon war ob der SARS-CoV-2 Infekt asymptomatisch oder symptomatisch war, und dass bis Ende August 2021 bereits 62% aller Personen zumindest einmal mit SARS-CoV-2 infiziert waren [40].

#### *Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden dem Dokument „COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 8.0., Stand 23.12.2021“ entnommen. In diesem Dokument wird Folgendes angeführt: „Bei Personen, deren PCR-bestätigte Infektion zum Zeitpunkt der Impfung nicht länger als 6 Monate zurückliegt und die eine erste Impfung erhalten haben, ist diese Impfung immunologisch gesehen einer zweiten Impfung gleichzusetzen. Die Impfung ist grundsätzlich ab ca. 4 Wochen nach Infektion (PCR) oder Erkrankung (nach Genesung) empfohlen. Auf Grund der Ausbreitung der Omikron-Variante gilt nun: Liegt die PCR-bestätigte Infektion 6 Monate oder länger zurück, so soll wie bei ungeimpften Personen vorgegangen werden. In diesen Fällen ist die Infektion nicht mit den derzeit hauptsächlich zirkulierenden Varianten erfolgt. Zudem liegt die Infektion so lange zurück, dass nicht mit abschließender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Immunität nach einer einzelnen Impfung für den derzeit erforderlichen Schutz ausreicht. Personen, die nach Vorliegen neutralisierender Antikörper nur einmalig geimpft wurden bzw. bei denen die PCR-bestätigte Infektion länger als 6 Monate vor der Impfung erfolgte, sollen umgehend eine weitere Impfung erhalten, um bestmöglich gegen die zirkulierenden

Virusvarianten geschützt zu sein. Dies gilt auch für Personen, bei denen der Zeitpunkt der Infektion zum Zeitpunkt der Impfung gar nicht bekannt war. Genesene Personen ab 18 Jahren (off-label), bei denen mindestens 2 Impfungen erfolgt sind, und bei denen die oben empfohlenen Intervalle überschritten wurden, sollen eine 3. Impfung ab 4 Monaten nach der 2. Impfung erhalten. Nach zwei oder mehr abgelaufenen COVID-19-Infektionen erhalten betroffene Personen dementsprechend ebenfalls eine einzelne Impfung und werden damit in das weiterführende Schema entsprechend Tabelle 4 übernommen. Genesene, die eine Impfung erhalten haben, sollen wie Personen mit 2 Impfungen angesehen werden, eine weitere Impfung soll ab 4 Monaten nach der Impfung verabreicht werden, dies gilt auch nach COVID-19-Vaccine Janssen. Unabhängig von der medizinischen/immunologischen Einschätzung können im internationalen Reiseverkehr 2 Impfungen zur Einreise vorgeschrieben sein. In solchen Fällen kann bzw. soll eine 2. Impfung aus formalen Gründen gegeben werden, was auch der Zulassung entspricht. Im Rahmen der Zulassung kann bei diesen Personen in einem homologen Impfschema nach 6 Monaten auch eine 3. Impfung erfolgen. Es wird hier definiert, dass eine positive PCR-Testung im Sinne des Nachweises einer frischen Infektion, die innerhalb von 20 Tagen oder weniger vor oder nach einer Impfung gegen COVID-19 erfolgt, nicht als eigenständiges immunologisches Ereignis, sondern zusammen mit der Impfung zu werten ist. Ab 21 Tagen Abstand wird die PCR als getrenntes immunologisches Ereignis betrachtet. Wenn es demnach im Intervall zwischen 1. und 2. Impfung innerhalb von bis zu 20 Tagen nach der 1. Impfung zu einer SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Test) kam, soll ab 4 Wochen nach Genesung die 2. Impfung erfolgen (off-label). Eine weitere, 3. Impfung wird ab 6 Monate nach der 2. Impfung empfohlen. Impfung und danach Genesung, siehe auch Tabelle 4: Kommt es nach den ersten beiden Impfungen zu einem Impfdurchbruch (symptomatische SARS-CoV-2 Infektion) oder einer asymptomatischen Infektion, dann wird eine 3. Impfung kurz vor Ende von 180 Tage nach Genesung bzw. 6 Monate nach der 2. Impfung empfohlen. Der Zeitpunkt der 3. Impfung nach 2 Impfungen plus pos. PCR wird dabei zum längst möglichen Intervall empfohlen. Bei Risikopersonen/chronisch kranken Personen kann eine Antikörpertestung frühestens 1 Monat nach Genesung durchgeführt werden.“

Regulatorische Maßnahmen:

Der Internetseite <https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Coronavirus---Aktuelle-Maßnahmen.html> wurden die am 01.01.2022 dort veröffentlichten Maßnahmen entnommen. Die relevantesten Daten dieser Maßnahmen für Genesene beziehen sich wieder auf die 3G Regeln, wobei es keine substantziellen Änderungen zu den Maßnahmen mit Relevanz für Genesene im Vergleich zum 01.10.2021 gegeben hat.

### **3.8. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.04.2022**

#### *Evidenz:*

Es wurden 3 Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.04.2022 gefunden, sowie eine weitere Publikation mit Relevanz für dieses Thema anhand der Referenzlisten [43-46].

Eine systematische Übersichtsarbeit berichtet, dass Personen in der Allgemeinbevölkerung mit einem kürzlich durchgemachtem SARS-CoV-2 Infekt (=innerhalb der letzten 7 Monate) einen 88% Schutz vor symptomatischen SARS-CoV-2 Infekten im Vergleich zu Personen ohne kürzlich durchgemachten Infekt haben, wobei dies für einen Nachbeobachtungszeitraum von 4 bis 13 Monate zutrifft [43].

Eine Meta-Analyse zeigte, dass bei Genesenen versus vormals nicht Infizierten, der Infektionsschutz bei 87% (95% KI: 84 bis 90%) lag, und dies für zumindest 7 Monate vorhanden ist [44].

Ein weiterer Übersichtsartikel identifizierte Publikationen in der Allgemeinbevölkerung, die einen hohen Re-Infektionsschutz noch über 1 Jahr nach einem vorangehenden SARS-CoV-2 Infekt beschreiben (z.B. 87,3% nach über 390 Tagen) [46].

#### *Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden dem Dokument „COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 9.0., Stand 04.03.2022“ entnommen. In diesem Dokument wird Folgendes angeführt: *„Prinzipiell wird hier festgelegt, dass aus medizinischer Sicht die Impfschemata nur für Genesene von PCR-bestätigten Infektionen gelten. Darüber hinaus werden nur Infektionen berücksichtigt, die mindestens 21 Tage vor oder nach einer Impfung*

stattgefunden haben. Ansonsten werden diese mit der Impfung zusammen als ein immunologisches Ereignis angesehen und haben keine Auswirkungen auf das weitere empfohlene Impfschema. Genesenen ab einem Alter von 12 Jahren werden in der Regel ebenfalls insgesamt 3 Impfungen und Genesenen zwischen 5 und 11 Jahren 2 Impfungen empfohlen. Jedoch unterscheiden sich die Empfehlungen hinsichtlich dem Zeitpunkt der Impfung von jenen für Personen ohne stattgefundene Infektion. Details werden im Folgenden erläutert: Bei Personen, deren PCR-bestätigte Infektion zum Zeitpunkt der Impfung nicht länger als 6 Monate zurückliegt und die eine erste Impfung erhalten haben, ist diese Impfung immunologisch gesehen einer zweiten Impfung gleichzusetzen. Die Impfung ist grundsätzlich ab ca. 4 Wochen nach Infektion (PCR) oder Erkrankung (nach Genesung) empfohlen. Nach zwei oder mehr abgelaufenen COVID-19-Infektionen erhalten betroffene Personen dementsprechend ebenfalls eine einzelne Impfung. Auf Grund der Ausbreitung der Omikron-Variante gilt nun: Liegt die PCR-bestätigte Infektion 6 Monate oder länger zurück, so soll wie bei ungeimpften Personen vorgegangen werden. In diesen Fällen ist die Infektion nicht mit den derzeit hauptsächlich zirkulierenden Varianten erfolgt. Zudem liegt die Infektion so lange zurück, dass nicht mit abschließender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Immunität nach einer einzelnen Impfung für den derzeit erforderlichen Schutz ausreicht. Personen, die nach Vorliegen neutralisierender Antikörper nur einmalig geimpft wurden bzw. bei denen die PCR-bestätigte Infektion länger als 6 Monate vor der Impfung erfolgte, sollen umgehend eine weitere Impfung erhalten, um bestmöglich gegen die zirkulierenden Virusvarianten geschützt zu sein. Dies gilt auch für Personen, bei denen der Zeitpunkt der Infektion zum Zeitpunkt der Impfung gar nicht bekannt war. Genesene Personen ab 18 Jahren, bei denen mindestens 2 Impfungen erfolgt sind, und bei denen die oben empfohlenen Intervalle überschritten wurden, sollen eine 3. Impfung ab 4 Monaten nach der 2. Impfung erhalten (off-label). Genesene, die eine Impfung erhalten haben, sollen wie Personen mit 2 Impfungen angesehen werden, eine weitere Impfung soll ab 4 Monaten nach der Impfung verabreicht werden, dies gilt auch nach COVID-19-Vaccine Janssen. Unabhängig von der medizinischen/immunologischen Einschätzung können im internationalen Reiseverkehr 2 Impfungen zur Einreise vorgeschrieben sein. In solchen Fällen kann bzw. soll eine 2. Impfung aus formalen Gründen gegeben werden, was auch der

*Zulassung entspricht. Im Rahmen der Zulassung kann bei diesen Personen in einem homologen Impfschema nach 6 Monaten auch eine 3. Impfung erfolgen. Kommt es im Intervall zwischen 1. und 2. Impfung (Abstand mind. 21 Tage zur ersten Impfung) zu einer PCR-bestätigten Infektion, wird die zweite Impfung ab 4 Wochen nach Genesung empfohlen. Für Personen ab 12 Jahren wird auch eine 3. Impfung ab 6 Monaten nach der zweiten Impfung empfohlen. Kommt es mind. 21 Tage nach den ersten beiden Impfungen zu einer positiven Testung auf SARS-CoV-2 mittels PCR, dann wird eine 3. Impfung kurz vor Ende von 180 Tagen nach Genesung bzw. 6 Monate nach der 2. Impfung empfohlen. Der Zeitpunkt der 3. Impfung nach 2 Impfungen plus pos. PCR wird dabei zum längst möglichen Intervall empfohlen. Bei Risikopersonen/chronisch kranken Personen kann eine Antikörpertestung frühestens 1 Monat nach Genesung durchgeführt werden und die weitere Vorgangsweise von dessen Resultat abhängig gemacht werden.“*

*Regulatorische Maßnahmen:*

Der Internetseite <https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Coronavirus---Aktuelle-Maßnahmen.html> wurden die am 01.04.2022 dort veröffentlichten Maßnahmen entnommen. Die relevantesten Daten dieser Maßnahmen für Genesene beziehen sich wieder auf die 3G Regeln, wobei es keine substantziellen Änderungen zu den Maßnahmen mit Relevanz für Genesenen im Vergleich zu 01.01.2021 gegeben hat.

### **3.9. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.07.2022**

*Evidenz:*

Es wurde 1 zusätzliche Publikation mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.07.2022 gefunden, die jedoch keine relevanten Daten enthielt [47].

*Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden dem Dokument „COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 10.2, 01.07.2022“ entnommen. In diesem Dokument wird Folgendes angeführt: „Respiratorische Infektionen hinterlassen keine dauerhafte systemische Immunität. So benötigt man

jedenfalls für eine breite und gut ausgeprägte Immunitätslage in Hinblick auf SARS-CoV-2 eine Grundimmunisierung bestehend aus 3 Impfungen (Schema 2+1), unabhängig von durchgemachten Infektionen. Eine Infektion hat lediglich Auswirkungen auf den optimaler Weise empfohlenen Zeitpunkt für die nächste Impfung. Gleichzeitig kann eine Impfung auch nach einer Infektion, die beispielsweise nicht mittels PCR nachgewiesen oder wegen fehlender Symptomatik nie diagnostiziert wurde, oder auf persönlichen Wunsch im regulären Schema erfolgen. Eine Impfung trotz durchgemachter Infektion schadet also nicht, ein Unterschreiten der empfohlenen Intervalle kann in Einzelfällen zu vermehrten Impfreaktionen führen. Prinzipiell wird festgehalten, dass eine Infektion nur dann „zählt“, wenn diese mittels PCR Test bestätigt wurde. Genesenen ab einem Alter von 5 Jahren werden also insgesamt mindestens 3 Impfungen für die Grundimmunisierung empfohlen. Die Infektion mit einer Omikron-Variante hat andere immunologische Eigenschaften als Infektionen mit vorangegangenen Virusvarianten. Eine Infektion mit BA.1 oder BA.2 führt zu keiner anhaltenden und belastbaren Immunität, sodass kein guter Schutz gegen eine neuerliche Infektion mit den derzeit vorherrschenden Varianten (BA.4, BA.5) besteht. Deshalb ersetzt eine durchgemachte Infektion jeglicher Variante keine Impfung in der Grundimmunisierung mehr und auch neutralisierende Antikörper haben keine Relevanz für die Impfempfehlung. Kam es zu mehreren Infektionen, so wird der Impfabstand ab der letzten Infektion gerechnet:

- PCR-bestätigte Infektion vor der ersten Impfung: Impfung ab ca. 4 Wochen nach abgelaufener Infektion (negativer PCR-Test) bzw. Genesung.
- PCR-bestätigte Infektion im Intervall zwischen 1. und 2. Impfung: zweite Impfung ab 4 Wochen nach abgelaufener Infektion (negativer PCR-Test) bzw. Genesung.
- PCR-bestätigte Infektion nach 2 Impfungen oder mehr: weitere Impfung frühestens 4, besser ab 6 Monate nach abgelaufener Infektion (negativer PCR-Test) bzw. Genesung. Dabei ist die 3. Impfung prinzipiell für alle empfohlen, eine 4. Impfung entsprechend den Empfehlungen in Kapitel 7 (Risikopersonen, Personen ab 65 Jahren, bei Personen 12-64 Jahre auf persönlichen Wunsch).“

Regulatorische Maßnahmen:

Der Internetseite <https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Coronavirus---Aktuelle-Maßnahmen.html> wurden die am 01.07.2022

dort veröffentlichten Maßnahmen entnommen. Es wird dort Folgendes angeführt: „Mit 1. Juni entfallen die gesetzlich vorgeschriebenen Mindestabstände zwischen den Impfungen. Sie sind weiterhin medizinisch empfohlen, aber nicht mehr Voraussetzung für das Ausstellen eines Impfbescheinigung. Diese Regelung trägt den seltenen Ausnahmen Rechnung, in denen der Mindestabstand - meist geringfügig - unterschritten wurde. Den aktuellen Anwendungsempfehlungen des nationalen Impfgremiums folgend, wird eine vorangegangene Genesung bei der Erstellung von Impfbescheinigungen nicht mehr berücksichtigt. Bisher galt eine Genesung vor der ersten Impfung als eigenes immunologisches Ereignis. Künftig sind für den Grünen Pass generell drei Impfungen nötig. Jede Genesung gilt weiterhin sechs Monate, sie ersetzt aber keine Impfung mehr. Für die Änderungen beim Grünen Pass gilt eine generelle Übergangsfrist bis 23. August. Bis dahin behalten gültige und bereits ausgestellte Impfbescheinigungen ihre Gültigkeit. Über den Sommer werden die Impfbescheinigungen auf Basis der Änderungen neu ausgestellt.“

### **3.10. Evidenz und regulatorische Maßnahmen/Empfehlungen am 01.10.2022**

*Evidenz:*

Es wurden 2 Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 01.04.2022 gefunden, sowie 2 weitere Publikationen mit Relevanz für dieses Thema anhand der Referenzlisten [48-51].

Eine Studie mit nationalen Daten der Gesamtbevölkerung in Portugal berichtete, dass die Schutzrate einer vorangehenden SARS-CoV-2 Infektion mit der Variante Wuahn-Hu-1, Alpha, Delta und Omicron BA.1 oder BA.2 gegen eine Infektion mit der Omicron Variante BA.5 bei 51,6%, 54,8%, 61,3% und 75,3% lag [51]. Untersucht wurden die BA.5 Infekte Mitte 2022, wobei bereits mehr als 98% dieser Population die primäre Impfschritte gegen SARS-CoV-2 erhalten hatten [51].

Eine Studie in der Allgemeinbevölkerung in Katar zeigte, dass der Re-Infektionsschutz einer Prä-Omicron SARS-CoV-2 Infektion gegen eine Prä-Omicron Re-Infektion bei 85,5% (95% KI: 84,8 bis 86,2%) lag mit einem Spitzenwert von 90,5% (95% KI: 88,4 bis 92,3%) in dem 7. Monat nach der Infektion und einer Abschwächung auf ca. 70% nach 16 Monaten [50]. In dieser Studie wurde auch berechnet, dass der Re-Infektionsschutz einer Prä-Omicron SARS-CoV-2 Infektion

gegen eine Omicron Re-Infektion bei 38,1% (95% KI: 36,3 bis 39,8%) lag und eine Abschwächung auf <10% nach 15 Monaten zeigte. Der Re-Infektionsschutz nach einer durchgemachten SARS-CoV-2 Infektion jeglicher Variante gegen eine schwere, kritische, oder tödliche SARS-CoV-2 Infektion jeglicher Variante wurde mit 97,3% (95% KI: 94,9 bis 98,6%) berechnet und zeigte keinerlei Abschwächung über einen Zeitraum von über 14 Monaten [50].

#### *Impfempfehlungen:*

Die Impfempfehlungen wurden dem Dokument „Ergänzung zu COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 2.0, 16.09.2022“ entnommen. In diesem Dokument wird Folgendes angeführt: „Respiratorische Infektionen hinterlassen keine dauerhafte systemische Immunität. So benötigen Personen ab 5 Jahren jedenfalls für eine breite und gut ausgeprägte Immunitätslage in Hinblick auf SARS-CoV-2 eine Grundimmunisierung bestehend aus 3 Impfungen (Schema 2+1), unabhängig von durchgemachten Infektionen. Eine Infektion bei geimpften Personen führt in der Regel zu einem Boostereffekt (Hybridimmunität), dies kann eine Auswirkung auf den optimalen Zeitpunkt der nächsten Impfung haben. Prinzipiell wird festgehalten, dass eine Infektion nur dann „zählt“, wenn diese mittels PCR Test bestätigt wurde. Unerkannte asymptomatische Infektionen bzw. nicht abgeklärte/laborbestätigte leichte Infektionen können ignoriert werden, die Impfungen werden entsprechend dem vorgesehenen Schema empfohlen. Eine Impfung trotz durchgemachter Infektion schadet nicht, kann aber bei Unterschreiten des empfohlenen Intervalls in der Boosterantwort eingeschränkt sein und in Einzelfällen zu vermehrten Impfreaktionen führen.“

Personen mit PCR-bestätigter Infektion vor der ersten Impfung oder im Intervall zwischen 1. und 2. Impfung:

- Impfung ab ca. 4 Wochen nach abgelaufener Infektion (negativer PCR-Test) bzw. Genesung.

Personen mit PCR-bestätigter Infektion nach 2 oder mehr Impfungen:

• Asymptomatische Infektion:

Impfung weiter entsprechend dem vorgesehenen Impfschema, die Impfung kann jedoch auch bis zu 6 Monate aufgeschoben werden.

• Symptomatische Infektion: Impfung kann bei Personen unter 60 Jahren bis zu 6 Monate aufgeschoben werden.

*Insbesondere bei Personen ab 60 Jahren und Risikopersonen (altersunabhängig) kann die Impfung nach abgelaufener Infektion (negativer PCR-Test) bzw. Genesung jedoch auch vor Erreichen der 6 Monate im vorgesehenen Schema erfolgen.*

*Dreimal geimpfte Personen, die zusätzlich eine nachgewiesene Omikron-Infektion (BA.1, BA.2 oder BA.4, BA.5) durchgemacht haben, zeigen nach dieser Infektion eine gute Boosterantwort und (Kreuz-)Immunität gegen BA.4/BA.515; 16; 17; 18. Vor allem bei Personen unter 60 Jahren wird in solchen Fällen durch eine 4. Impfung innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 6 Monaten keine weitere Verbesserung des Immunschutzes erreicht und damit kann die 4. Impfung entsprechend verschoben werden.“*

*Regulatorische Maßnahmen:*

Der Internetseite <https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Coronavirus---Aktuelle-Maßnahmen.html> wurden die am 01.10.2022 dort veröffentlichten Maßnahmen entnommen. Es wird dort Folgendes angeführt: *“Die Genesung entfällt aus dem Impfzertifikat, es werden nur noch die erfolgten Impfungen abgebildet. Personen, die ein Impfzertifikat für geimpfte Genesene (1/1, 2/1, 3/1, ...) haben, erhalten ein reguläres Impfzertifikat über die erhaltenen Impfdosen. Zertifikate für geimpfte Genesene bleiben bis dahin aber gültig. Damit wird auf die aktuellen Anwendungsempfehlungen des NIG nachgekommen. Eine erfolgte Infektion mit SARS-CoV-2 verursacht demnach keine dauerhafte Immunität. Somit hat eine Genesung auch keine Auswirkung auf die Anzahl der Impfungen, sondern lediglich auf den empfohlenen Zeitpunkt der nächsten Impfung.*

*3-G-Nachweise müssen nur noch von Besucher:innen, Mitarbeiter:innen und Dienstleister:innen in Kranken- und Kuranstalten, Alten- und Pflegeheimen, stationären Wohneinrichtungen der Behindertenhilfe und vergleichbaren Settings erbracht werden.“*

### **3.11. Evidenz zur natürlichen Immunität und zum Impfschutz Ende März 2024**

Es wurden 17 zusätzliche Publikationen mit der systematischen Literaturrecherche mit Veröffentlichungsdatum bis 23.03.2024 gefunden, von denen lediglich die relevantesten Ergebnisse nachfolgend aufgelistet werden, da auch kein Vergleich

mehr zu den Empfehlungen und Maßnahmen zu bestimmten Zeitpunkten erfolgt [52-65].

Eine Meta-Analyse mit 11 Studien zur natürlichen Immunität und 15 Studien zur hybriden Immunität berechnete eine Schutzwirkung (mit 95% KI) gegen Krankenhausaufnahme und schwere COVID-19 Erkrankung nach 6 Monaten von 95,3% (81,9 bis 98,9%) für hybride Immunität mit dem ersten Booster, von 96,5% (90,2 bis 98,8%) mit hybrider Immunität mit der ersten Impfserie, von 80,1 % (70,3 bis 87,2%) für natürliche Immunität, von 76,7% (72,5 bis 80,4%) für den ersten Booster ohne vorangehenden Infekt und 64,6% (54,5 bis 73,6%) für die erste Impfserie ohne vorangehenden Infekt [52]. Die Schutzwirkung (95% KI) gegen SARS-CoV-2 Infekte nach 6 Monaten lag bei 46,5% (36,0 bis 57,3%) für die hybride Immunität mit dem ersten Booster, bei 60,4% (49,6 bis 70,3%) für die hybride Immunität mit der ersten Impfserie, bei 51,2% (38,6 bis 63,7%) für die natürliche Immunität, bei 15,1% (11,3 bis 19,8%) für die primäre Impfserie ohne vorangehenden Infekt, und bei 24,8% (18,5 bis 32,5%) für die erste Booster Impfung ohne vorangehenden Infekt [52].

Eine weitere Meta-Analyse bei 19 Studien, berechnete eine Schutzwirkung (95% KI) der natürlichen Immunität gegen eine SARS-CoV-2 Infektion nach 40 Wochen von 78,6% (49,8 bis 93,6%) für eine Prä-Omicron Variante, und von 36,1% (24,4 bis 51,3%) für die Omicron BA.1 Variante [53]. Die Schutzwirkung der natürlichen Immunität gegen eine schwere COVID-19 Erkrankung nach 40 Wochen lag bei 90,2% (69,7 bis 97,5%) für eine Prä-Omicron Variante, und bei 88,9% (84,7 bis 90,9%) für die Omicron BA.1 Variante [53].

Eine Studie bei 154.149 erwachsenen Personen der Allgemeinbevölkerung aus Großbritannien zeigte, dass geimpfte Personen besser vor Omicron BA.4/5 geschützt sind wenn Sie durch einen Infekt „geboostert“ werden, als wenn sie durch eine neuerliche Impfung geboostert werden [57]. Die Schutzwirkung nach einem solchen Infekt hält auch signifikant länger an als nach einem Impf-Booster. So hatte zum Beispiel keine Person 180 Tage nach einem Impf-Booster noch eine Schutzwirkung von zumindest 67% (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe) während jede Person < 55 Jahren 180 Tage nach einem Infekt noch eine derartige Schutzwirkung hatte [57]. In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass bei einem Vergleich von Infekt-Booster versus Impf-Booster, der Antikörperabfall nach einem Infekt langsamer ist, und auch nach einem Infekt geringere Antikörperspiegel

erforderlich sind um dieselbe Schutzwirkung zu haben wie nach einem Impf-Booster [57]. Einen längeren Schutz gegen Omicron Infektionen im Vergleich von Immunität durch Infekt versus Impfung zeigt auch ein systematischer Review [58]. Mildere klinische Verläufe von Omicron Infekten werden von diversen Studien berichtet, obwohl auch der Schutz vor Omicron Infekten sowohl durch vorangehende Infekte wie auch durch Impfungen insgesamt schwächer und kurzer anhaltend war im Vergleich zu Prä-Omicron Varianten [58, 64].

## 4. Diskussion

In der nachfolgenden Diskussion werden zuerst die jeweiligen Übereinstimmungen und Diskrepanzen zwischen COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen einerseits und der wissenschaftlichen Evidenz zur natürlichen Immunität andererseits zu den verschiedenen Zeitpunkten der Pandemie diskutiert und Vorschläge für eine bessere Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz angeführt, die natürlich auch einiges an Interpretationsspielraum offenlassen. Danach werden allgemeine Aspekte sowie die Schlussfolgerungen dieser Arbeit präsentiert. Es muss hier auch angemerkt werden, dass im Rahmen der Diskussion auf die zentralen Diskrepanzen und Übereinstimmungen eingegangen wird und somit auf bestimmte Einzelaspekte nicht eingegangen wird, um eine zu granulierte und ausufernde Diskussionsdiskussion zu vermeiden. Es wird angestrebt, das große Bild und die zentralen allgemeinen Erkenntnisse dieser Masterarbeit zu vermitteln. Zentrale Ergebnisse für die verschiedenen Zeitpunkte werden fett gedruckt im Text sichtbar gemacht.

### 4.1. Diskussion der Ergebnisse am 01.01.2021

Erste epidemiologische Daten zum signifikanten Genesenenschutz nach durchgemachtem Infekt waren bereits publiziert und zeigten eine vergleichbare Reduktion der SARS-CoV-2 Inzidenz nach durchgemachten Infekt (89 bis 95%) wie nach der Impfung [23, 24]. Diese **Daten waren für die Impfstoffpriorisierung von Relevanz, aber diese Evidenz zum Genesenenschutz wurde nicht berücksichtigt.**

Es wäre vermutlich sinnvoll gewesen diese Evidenz zum Genesenenschutz in die Priorisierung der Impfstoffverteilung einfließen zu lassen. Dazu hätte man, als ganz simplen Ansatz, die ansonsten erstellte Priorisierung unverändert lassen können, und hätte nur innerhalb der bereits festgelegten Risikogruppen

(Prioritätsgruppen) zuerst diejenigen impfen können, die vormals noch nicht infiziert waren, und erst danach die schon infizierten Personen. Alternativ hätte man auch erwägen können zu empfehlen, dass Genesene entweder erst dann einen Impfstoff erhalten wenn alle impfwilligen Personen, die vormals nicht infiziert waren, geimpft wurden, oder bei den Genesenen ihr letzter SARS-CoV-2 Infekt schon mindestens 5 Monate, entsprechend des Beobachtungszeitraumes einer Studie zum Genesenenschutz, zurücklag [23]. Dabei hätte man bei den Genesenen, die ansonsten erstellte Priorisierung anhand anderer Kriterien wie vor allem dem Alter berücksichtigen sollen. Es sind natürlich auch andere Priorisierungen mit Rücksicht auf den Genesenenschutz denkbar, und die oben skizzierten Priorisierungsschemata nur als Vorschläge gedacht, welche auch noch kritisch evaluiert werden sollten. Eine Berücksichtigung des Genesenenschutzes hätte aber, wie in Abbildung 1 dargestellt, hypothetisch das Potenzial gehabt SARS-CoV-2 Infekte und COVID-19 Todesfälle in Österreich zu verhindern, da man so schneller eine bessere Gesamtimmunität in der Bevölkerung aufbauen hätte können.

## **4.2. Diskussion der Ergebnisse am 01.04.2021**

Epidemiologische Daten zum signifikanten Genesenenschutz nach durchgemachtem Infekt zeigten nun sogar auch für die Allgemeinbevölkerung in Österreich gemäß EMS Daten einen ähnlichen hohen Schutz von Genesenen wie bei Geimpften an, wobei diese signifikante Schutzwirkung bei Genesenen zumindest 8 Monate lang anhält [28]. Ob der Impfschutz so lange in der Allgemeinbevölkerung anhält, hat man zu diesem Zeitpunkt gemäß der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur nicht gewusst, bzw. haben solche Daten zur Impfung noch gar nicht zur Verfügung stehen können, da man erst Ende 2020/Anfang 2021 angefangen hat die breite Bevölkerung zu impfen. Die Daten über den im Vergleich zum Genesenenschutz schneller absinkenden Impfschutz waren somit zu diesem Zeitpunkt ebenfalls noch nicht vorhanden [52, 57]. Man muss in diesem Zusammenhang jedoch anmerken, dass die Evidenz zur Impfung, auch auf Placebo kontrollierten Studien beruht, die zwar nur einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von etwa 2 bis 3 Monaten hatten, aber dennoch ein höheres Evidenzlevel haben als die Beobachtungsstudien zur natürlichen Immunität [46]. Im Verlauf der Pandemie wurden dann sowohl für den Impfschutz als auch für die natürliche Immunität (Genesenenschutz) epidemiologische Beobachtungsstudien herangezogen um diese zu vergleichen,

jedoch lagen zu diesem Zeitpunkt noch keine derartigen epidemiologischen Studien vor, weswegen es durchaus im Ermessensspielraum lag zu diesem Zeitpunkt Impfung und Infekt als gleich stark zu betrachten. Interessanterweise hat man bei der Impfempfehlung zwar einen Aufschub der Impfung für 6 bis 8 Monate nach SARS-CoV-2 Infekt empfohlen, aber es wurde dabei nicht auf eine der großen epidemiologischen Studien verwiesen, sondern auf eine Publikation über Messung von Antikörpern und immunologischen Parametern bei 188 Genesenen [30].

**Zu diesem Zeitpunkt waren die Empfehlungen und Maßnahmen somit grundsätzlich übereinstimmend** mit der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz bzw. waren die Empfehlungen gemäß der limitiert vorhandenen Evidenz ein vertretbarer Konsensus im Rahmen eines doch großen Interpretationsspielraums.

#### **4.3. Diskussion der Ergebnisse am 01.07.2021**

Epidemiologische Daten zeigen nun bereits für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Monaten einen sehr guten Genesenschutz an [31]. **Die Impfempfehlungen für Genesene mit einem Aufschub der Impfung für 6-8 Monate nach Infekt tragen diesem Umstand nicht ganz Rechnung, hatten also die Evidenz nicht ausreichend berücksichtigt.** Die oben beschriebene Abweichung ist jedoch relativ gering, weswegen dieses Ergebnis etwas Interpretationsspielraum offen lässt ob man nun Abweichungen von 2 Monaten als relevant ansieht. Man hätte zu diesem Zeitpunkt erwägen können den Aufschub der Impfung nach Infekt auf 10 Monate zu verlängern.

**Die relative Benachteiligung der Genesenen im Vergleich zu den Geimpften bei der 3 G Regel, bei der z.B. die zweite Impfung gegen SARS-CoV-2 für 270 Tage aber der SARS-CoV-2 Infekt nur für 180 Tage gültig sind, führt zu dem Ergebnis, dass die Evidenz dabei nicht ausreichend berücksichtigt wurde.**

Jedenfalls wurden für diese Benachteiligung der Genesenen im Vergleich zu den Geimpften auch keine wissenschaftlichen Studien in den dbzgl. Dokumenten referenziert. Für diesen oben angeführten Zeitpunkt wusste man anhand der epidemiologischen Daten schon, dass Genesene bereits über 270 Tage nach einem SARS-CoV-2 Infekt einen sehr guten Schutz hatten [31]. Man hätte also gemäß der wissenschaftlichen Evidenz bei den 3 G Regeln die Genesenen gegenüber den Geimpften nicht benachteiligen dürfen.

#### **4.4. Diskussion der Ergebnisse am 01.10.2021**

Die Evidenz zum Genesenschutz für zumindest 10 Monate wurde noch durch weitere Studien und Meta-Analysen bestätigt [34]. Dennoch wurde die Impfung zu diesem Zeitpunkt bereits ca. 4 Wochen nach einem SARS-CoV-2 Infekt empfohlen ohne diese Empfehlung durch eine wissenschaftliche Referenz in den dazu veröffentlichten Dokumenten zu untermauern. Bei der 3G Regel wurde die Gültigkeit einer zweiten Impfung gegen SARS-CoV-2 auf 360 Tage verlängert jedoch die entsprechende Regelung der Genesenen bei 180 Tagen belassen, ohne dass dazu epidemiologische Studiendaten referenziert wurden. Somit wurde dahingehend die Benachteiligung der Genesenen im Vergleich zu den Geimpften noch stärker.

**Impfempfehlungen und 3G Regel haben also zu diesem Zeitpunkt die wissenschaftliche Evidenz nur unzureichend berücksichtigt.**

Gemäß der Evidenzlage hätte man erwägen sollen die Impfung bei Genesenen nicht gleich 4 Wochen nach einem Infekt, sondern erst später, zum Beispiel erst nach ca. 10 Monaten, zu empfehlen, und man hätte die Genesenen gegenüber den Geimpften bei den 3G Regeln nicht benachteiligen dürfen.

#### **4.5. Diskussion der Ergebnisse am 01.01.2022**

Die Evidenz zu diesem Zeitpunkt zeigt, dass Genesene gleich gut, teils sogar besser, vor SARS-CoV-2 Infekten geschützt sind wie Geimpfte [39]. Ganz generell, war zu keinem Zeitpunkt während der Pandemie eine regulatorische Benachteiligung von Genesenen im Vergleich zu Geimpften durch die epidemiologische Studienlage zu vertreten, d.h. wenn gleich viel Zeit nach dem letzten SARS-CoV-2 Infekt oder der letzten Impfung gegen SARS-CoV-2 verstrichen war, waren Genesenen gleich gut oder besser geschützt. Ohne die generelle Sinnhaftigkeit der 3G Regeln hier zu diskutieren, hätte man also zu keinem der evaluierten Zeitpunkte während der COVID-19 Pandemie bei den 3G Regeln die Gültigkeit von Genesenenzertifikaten kürzer ansetzen dürfen wie die von Geimpften. Dennoch waren auch zu diesem Zeitpunkt bei den 3G Regeln die Genesenen im Vergleich zu den Geimpften benachteiligt, was die Evidenz nicht ausreichend berücksichtigte. Die Impfempfehlung, dass bei vielen Personen eine Impfung grundsätzlich ab ca. 4 Wochen nach Infekt empfohlen ist und dass nach einem über 6 Monate zurück liegendem SARS-CoV-2 Infekt wie bei Ungeimpften vorgegangen werden soll,

berücksichtigt die Evidenz zum Genesenenschutz nicht ausreichend, da ein Genesenenschutz unter anderem auch 6 Monate nach Infekt noch signifikant vorhanden war. **Impfempfehlungen und 3G Regel haben also zu diesem Zeitpunkt die wissenschaftliche Evidenz nur unzureichend berücksichtigt.**

Gemäß der Evidenzlage hätte man z.B. erwägen sollen die Impfung bei Genesenen nicht gleich 4 Wochen nach einem Infekt, sondern mit größerem zeitlichen Abstand, zum Beispiel mit dem gleichen Abstand wie für die 2. und 3. Impfung oder gemäß individueller Risikoeinschätzung, zu empfehlen, da Genesene gemäß Evidenz nicht schlechter geschützt waren als 2 mal Geimpfte, und der Benefit einer Impfung bei Genesenen gemäß einer systematischen Übersichtsarbeit als marginal bezeichnet wurde, wenn man den absoluten Nutzen betrachtet [39]. Man hätte die Genesenen gegenüber den Geimpften bei der 3G Regel nicht benachteiligen dürfen.

#### **4.6. Diskussion der Ergebnisse am 01.04.2022**

Zu diesem Zeitpunkt wusste man bereits, dass Genesene über 1 Jahr nach dem SARS-CoV-2 Infekt sehr gut vor weiteren SARS-CoV-2 Infekten geschützt sind [43, 46]. Trotz dieser Daten wurde die Impfung ab ca. 4 Wochen nach einem SARS-CoV-2 Infekt empfohlen und es wurde festgelegt, dass bei mehr als 6 Monate zurückliegendem SARS-CoV-2 Infekt, wie bei ungeimpften Personen bzgl. der Impfung vorgegangen werden soll. Für diese Impfempfehlungen bei Genesenen wurden keine wissenschaftlichen Arbeiten referenziert. Ebenfalls blieb die Benachteiligung der Genesenen bei den 3G Regeln wie in dem Vorzeitraum bestehen. **Impfempfehlungen und 3G Regel haben also zu diesem Zeitpunkt die wissenschaftliche Evidenz nur unzureichend berücksichtigt.**

Gemäß der Evidenzlage hätte man sowohl bei den Impfempfehlungen als auch bei der 3G Regel einen vorangehenden SARS-CoV-2 Infekt wie eine primäre Impfsérie (die ersten beiden Impfungen mit einem mRNA Impfstoff) oder jede nachfolgende Impfung bewerten sollen.

#### **4.7. Diskussion der Ergebnisse am 01.07.2022**

Die Evidenzlage zur natürlichen Immunität zeigt weiterhin eine sehr gute Schutzwirkung für über 1 Jahr an, aber bei den Impfempfehlungen wird ein durchgemachter Infekt nur mehr insofern berücksichtigt, als dass eine Impfung erst

ca. 4 Wochen nach einem SARS-CoV-2 Infekt empfohlen ist. Ansonsten ersetzt gemäß Empfehlung eine vorangehende SARS-CoV-2 Infektion keine Impfung in der Grundimmunisierung (= 3 Impfungen; 2 Impfungen der primären Impfsreihe plus 1 Booster-Impfung) mehr. Es wird für dieses Vorgehen auch keine wissenschaftliche Arbeit in den entsprechenden Dokumenten referenziert. Im grünen Pass wurde bei den 3G Regeln die Benachteiligung der Genesenen entgegen der Evidenzlage weiter verschärft, da eine Genesung nun keine Impfung mehr ersetzt und auch weiterhin nur für 6 Monate gültig ist. **Impfempfehlungen und 3G Regel haben also zu diesem Zeitpunkt die wissenschaftliche Evidenz auch nur unzureichend berücksichtigt.**

Gemäß der Evidenzlage hätte man sowohl bei den Impfempfehlungen als auch bei der 3G Regel einen vorangehenden SARS-CoV-2 Infekt wie eine primäre Impfsreihe oder jede nachfolgende Impfung bewerten sollen.

#### **4.8. Diskussion der Ergebnisse am 01.10.2022**

Die Evidenzlage zur natürlichen Immunität zeigt eine signifikante Schutzwirkung von Prä-Omicron Infekten gegen Omicron Infekte, vor allem gegen schwer verlaufende Infektionen, an [50, 51]. Trotz dieser Evidenzlage wurde empfohlen, dass unabhängig von durchgemachten Infektionen jede Person ab 5 Jahren für eine Grundimmunisierung 3 Impfungen benötigt. Es wird jedoch auch angeführt, dass nach einem Infekt die Impfung bis zu 6 Monate aufgeschoben werden kann. Bei den 3G Regeln ersetzt, entgegen der Evidenz, ein durchgemachter Infekt weiterhin keine Impfung mehr. **Impfempfehlungen und 3G Regel haben also zu diesem Zeitpunkt die wissenschaftliche Evidenz auch nur unzureichend berücksichtigt.**

Gemäß der Evidenzlage hätte man sowohl bei den Impfempfehlungen als auch bei der 3G Regel einen vorangehenden SARS-CoV-2 Infekt wie eine primäre Impfsreihe oder jede nachfolgende Impfung bewerten sollen.

#### **4.9. Allgemeine Diskussion und Schlussfolgerungen**

##### **4.9.1. Zusammenfassung**

Es zeigte sich in vielen Bereichen eine Diskrepanz zwischen der wissenschaftlichen Evidenz zur natürlichen Immunität und den Empfehlungen und regulatorischen Maßnahmen im Zuge der COVID-19 Pandemie in Österreich.

Eine eindeutige Diskrepanz gab es bei der relativen Benachteiligung von Genesenen im Vergleich zu Geimpften bei dem grünen Pass bzw. der 3G/2G Regeln. Die wissenschaftliche Studienlage, welche einen vergleichbar guten Schutz vor SARS-CoV-2 Infekten nach der Genesung versus der Impfung belegt, lag bereits Ende 2020/Anfang 2021 vor, also bereits zu dem Zeitpunkt als die ersten Impfungen gegen SARS-CoV-2 in Österreich verabreicht wurden, und noch bevor der grüne Pass in Österreich etabliert wurde [23, 24, 28]. Dies zeigte sich auch im weiteren Verlauf der Pandemie, wobei nachfolgend auch Daten über den im Vergleich zum Genesenenschutz schneller absinkenden Impfschutz publiziert wurden [52, 57]. Somit war zu keinem Zeitpunkt während der COVID-19 Pandemie in den Jahren 2021 und 2022 eine relative Schlechterstellung von Genesenen versus Geimpften durch die wissenschaftliche Studienlage begründbar. Diese Schlussfolgerung ist der Kern der Evaluierung bei der Gegenüberstellung von Evidenz sowie COVID-19 Maßnahmen und Impfeempfehlungen. Bei dieser Beurteilung wird die generelle Sinnhaftigkeit von bestimmten Maßnahmen/Empfehlungen wie der 3G/2G Regeln nicht evaluiert, da dies eine eigene und abgegrenzte Thematik wäre. Unabhängig davon hätte jedoch, gemäß der wissenschaftlichen Evidenz, eine Gleichstellung von Genesenen und Geimpften erfolgen müssen.

Bzgl. der Impfeempfehlungen wurde die natürliche Immunität bei der Priorisierung der Impfstoffverteilung Ende 2020 bzw. zum Jahresanfang 2021 entgegen der wissenschaftlichen Evidenz nicht berücksichtigt. Danach wurden die Daten über die natürliche Immunität in den Impfeempfehlungen insofern berücksichtigt, als dass ein Aufschub der Impfung nach einem SARS-CoV-2 Infekt für 6 bis 8 Monate angeraten wurde. In diesem Zeitraum gab es somit eine Übereinstimmung zwischen Evidenz und regulatorischen Maßnahmen und Empfehlungen. Ab Herbst 2021 wurde jedoch der Aufschub der Impfung nach Infekt für viele Personen wieder auf ca. 4 Wochen verkürzt, obwohl epidemiologische Daten eine relativ langanhaltende natürliche Immunität zeigten. Da Impfungen auch nach Infekt die Schutzwirkung im Sinne einer hybriden Immunität weiter stärken können, auch wenn dies in absoluter Risikoreduktion, vor allem im Hinblick auf schwere COVID-19 Erkrankungen/Todesfälle, relativ gering wäre, ist jedoch die Beurteilung ob eine rasch nach Infekt empfohlene Impfung mit der wissenschaftlichen Evidenz in Einklang steht eine komplexe Fragestellung [39, 66]. Da die natürliche Immunität aber im Vergleich zum Impfschutz, gemäß damaliger

Daten, zumindest gleich stark wirksam ist, entsprach es nicht der wissenschaftlichen Evidenz den Abstand zwischen Infekt und Impfung teilweise viel kürzer zu empfehlen als zwischen primärer Impfserie und dritter Impfung, oder zwischen der dritten und der vierten Impfung [39].

Die im März 2024 zur Verfügung stehende wissenschaftliche Evidenz bestätigt eine sehr starke natürliche Immunität nach einem durchgemachten SARS-CoV-2 Infekt, die entscheidend zur Abschwächung und zur Beendigung der COVID-19 Pandemie beigetragen hat [67]. Die Impfungen gegen SARS-CoV-2 haben in den ersten Monaten eine ähnlich stark schützende Wirkung vor Infektionen wie ein durchgemachter Infekt. Der Schutz durch eine natürliche Immunität hält aber länger an als der Impfschutz, sodass man z.B. 6 Monate nach Infekt oder Impfung eine signifikant bessere Schutzwirkung gegen Infektionen bei Genesenen versus Geimpften feststellen kann, wie unter anderem in einer Meta-Analyse dokumentiert wurde [52].

Da diese Daten über den besseren Schutz nach SARS-CoV-2 Infekt versus Impfung erst nach Ende 2022 in dieser Klarheit publiziert wurden, standen diese Erkenntnisse noch nicht zur Verfügung als die COVID-19 Regelungen und Maßnahmen zu den Zeitpunkten während der Jahre 2021 und 2022 beschlossen wurden [57]. Zwar gab es schon früh in der COVID-19 Pandemie einzelne Hinweise, dass der Genesenenschutz besser und vor allem länger anhaltend sein könnte als der Impfschutz, trotzdem wurde in dieser Arbeit davon Abstand genommen diese Daten bei der Beurteilung der COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen heranzuziehen [39]. Die aktuelle Evidenzlage legt aber nahe, dass es für den Übergang von der COVID-19 Pandemie in die Endemie entscheidend war, dass sowohl nach Infekt wie nach Impfung die schützende Wirkung vor einem Infekt teils geringer und vor allem deutlich kürzer anhaltend war, wie die schützende Wirkung vor schweren und tödlichen Infektionsverläufen [67]. Dieser Erkenntnis folgend, wurden die SARS-CoV-2 Infekte im Verlauf der COVID-19 Pandemie grundsätzlich immer milder obwohl die Infektionszahlen teilweise noch deutlich angestiegen sind. Dadurch hat sich auch eine sehr starke erworbene natürliche und hybride Immunität in der Allgemeinbevölkerung aufgebaut. Die im Verlauf der COVID-19 Pandemie aufgetretenen neuen SARS-CoV-2 Virusvarianten, vor allem Omicron, waren auch in der Regel wesentlich ansteckender, wobei ihre grundsätzlich milderen klinischen Verläufe vermutlich auch entscheidend dadurch bedingt waren, dass jede neue

Variante auf eine immer stärker geschützte, d.h. immunisierte („durchseuchte“), Bevölkerung getroffen ist [68]. Aktuell ist das wahrscheinlichste Szenario für die Zukunft, dass wir uns wiederholt im Leben mit SARS-CoV-2 anstecken werden, diese Infekte in den allermeisten Fällen sehr mild (meistens auch asymptomatisch) verlaufen werden, und wir so wiederholt durch SARS-CoV-2 Infekte „geboostert“ werden [50, 67]. In diesem Kontext seien auch nochmals Studiendaten zu erwähnen die zeigen dass der „Booster“ durch einen Infekt besser schützt als der „Booster“ durch eine Impfung [57]. Da der Erstinjekt in Zukunft vermutlich fast immer im jungen Kindesalter auftreten wird und die Gefährlichkeit des SARS-CoV-2 Infektes sehr stark mit dem Lebensalter korreliert, werden auch diese Erstinjektionen, und ersten Immunisierungen, meistens sehr mild verlaufen [46, 67]. Anders betrachtet wird es in Zukunft praktisch keine älteren Menschen mehr geben die nicht schon mindestens einmal mit SARS-CoV-2 infiziert waren, und die daher bei neuerlichen Infektionen wesentlich besser vor schweren Verläufen geschützt sind, als dies zu Beginn der COVID-19 Pandemie der Fall war.

#### **4.9.2. Mögliche Auswirkungen**

Die möglichen Auswirkungen der mangelnden Berücksichtigung der natürlichen Immunität bei den Empfehlungen und regulatorischen Maßnahmen im Verlauf der COVID-19 Pandemie werden im Folgenden diskutiert. Dies ist natürlich eine hypothetische Diskussion, aber es ist bei einer wissenschaftlichen Arbeit auch angezeigt die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich ihrer Bedeutung und möglichen Auswirkungen zu diskutieren.

Die fehlende Berücksichtigung der natürlichen Immunität bei der Impfstoffpriorisierung hat wahrscheinlich dazu geführt, dass die Immunität in der Bevölkerung langsamer aufgebaut wurde, als das bei Priorisierung mit Beachtung der natürlichen Immunität vermutlich erfolgt wäre (siehe dazu auch Abbildung 1). Eine Berechnung (Abschätzung) der SARS-CoV-2 Infekte, COVID-19 Erkrankungen und der COVID-19 Todesfälle die mit Berücksichtigung der natürlichen Immunität als einer der Faktoren bei der Impfstoffpriorisierung hypothetisch hätten verhindert werden können, wäre anhand des aktuellen Wissensstands über die Geschwindigkeit der Durchimpfung der Bevölkerung in Österreich, der Daten zu Impfschutz und Genesenenschutz und der epidemiologischen Daten des EMS mittels statistischer Modelle theoretisch möglich, dies wäre aber eine eigene und komplexe

wissenschaftliche Arbeit. Aufgrund der Wichtigkeit von Fragestellungen der öffentlichen Gesundheit, wird an dieser Stelle die weiter zu prüfende Hypothese aufgestellt, dass man wahrscheinlich SARS-CoV-2 Infekte, COVID-19 Erkrankungen und vermutlich auch COVID-19 Todesfälle durch eine Priorisierung gemäß natürlicher Immunität innerhalb der ansonsten bereits festgelegten Priorisierungsgruppen hätte verhindern können (siehe Abbildung 1). Das Versäumnis die natürliche Immunität bei der Impfstoffpriorisierung nicht von Beginn an berücksichtigt zu haben ist besonders bedauernswert, weil man um die Impfstoffknappheit Anfang 2021 wusste und darüber auch offiziell informierte.

Bei anderen Aspekten der Impfeempfehlungen, bei denen durch die unzureichende Berücksichtigung der natürlichen Immunität die empfohlenen Abstände zwischen Infekt und Impfung vermutlich relativ zu kurz waren, sind die möglichen Auswirkungen schwieriger zu beurteilen mit viel offenem Interpretationsspielraum. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass die Abstände zwischen einer Impfung und der nächsten Impfung im Sinne einer Risiko-Nutzen Abwägung oder einer Kosten-Effektivitäts-Abwägung grundsätzlich sinnvoll und rational waren, dann war diese Abwägung bei den Genesenen stärker für die Impfung (pro Impfung) verschoben, da man bei einer relativ gut geschützten Gruppe (=Genesenen) eine relativ aggressivere Impfstrategie im Vergleich zu geimpften aber nicht vormals infizierten Personen, empfohlen hat. Eine detaillierte Aufarbeitung dieser Thematik würde aber ebenfalls genaue und komplexe Kosten-Nutzen-Analysen der Impfungen erfordern, die den Rahmen dieser Arbeit übersteigen würden. Die Empfehlungen zu relativ kurzen Abständen zwischen SARS-CoV-2 Infekt und Impfung gegen SARS-CoV-2 haben konsequenterweise auch zu einem hohen Impfstoffverbrauch geführt, mit möglichen Auswirkungen auf Impfstoffpreise und die globale Impfstoffverfügbarkeit. In diesem Zusammenhang sei jedoch ausdrücklich erwähnt, dass die natürliche Immunität im Herbst und Winter 2022 bereits maßgeblich zur deutlichen Absenkung der Sterblichkeit durch COVID-19 beigetragen hat und bereits Kosten-Nutzen-Analysen für die Impfung zu dieser Zeit durchgeführt wurden, welche die Impfeempfehlung, vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen, sehr in Frage gestellt haben bzw. sich klar gegen eine weitere Impfung dieser Niedrigrisikogruppen ausgesprochen haben [67]. Eine epidemiologische Arbeit zur Impfeffektivität der 4. Impfung bei Genesenen in Österreich Ende 2022 zeigte, dass diejenigen mit der empfohlenen 4. Impfung versus

weniger geimpften Personen keine geringere COVID-19 Mortalität aufwiesen [66]. Die erste (oder erste plus zweite) Impfung war hingegen, vor allem bei vormals noch nicht infizierten Personen zu Beginn der Pandemie, sehr effektiv in der Prävention schwerer und kritischer COVID-19 Erkrankungen [16].

Die nicht in Übereinstimmung mit der Evidenz erfolgte Schlechterstellung der Genesenen im Vergleich zu den Impfungen bei dem grünen Pass bzw. den 3G/2G Regeln hat zu einer stärkeren Einschränkung von Grundrechten bei Genesenen relativ zu Geimpften geführt, deren Auswirkungen auf das soziale und berufliche Leben der Genesenen vermutlich signifikant war, wobei auch bedacht werden muss, dass ein Nichteinhalten der regulatorischen Maßnahmen auch mit potenziellen strafrechtlichen Konsequenzen verbunden war. So wurde zum Beispiel auch auf der Internetseite des Sozialministeriums

(<https://www.sozialministerium.at/Corona/allgemeine-informationen/regelungen-oesterreich.html>)

Ende 2022 folgende Information angeführt *„Ist die Nichteinhaltung der 3-G-Regel am Arbeitsplatz strafbar? Ja. Der Strafrahmen laut COVID-19-Maßnahmengesetz beläuft sich auf bis zu 500 Euro für Arbeitnehmer:innen sowie bis zu 3.600 Euro für Arbeitgeber:innen. Darüber hinaus kann mit arbeitsrechtlichen Konsequenzen gerechnet werden. Nähere Informationen finden Sie auf der Website des Bundesministeriums für Arbeit.“* Eine solches Gesetz das durch eine nicht Evidenz konformen 3-G Regel Genesene im Vergleich zu Geimpften benachteiligte, müsste im Sinne aller Bürger aufgearbeitet werden. Potenzielle Folgen wie Vertrauensverlust in die Politik und Behörden, Polarisierung, psychosoziale und ökonomische Folgen seien hier nur exemplarisch als mögliche Auswirkungen zu nennen [69, 70].

Es kann somit festgehalten werden, dass eine ausreichende Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz zur natürlichen Immunität wahrscheinlich unter anderem dazu geführt hätte, dass weniger Grundrechte eingeschränkt worden wären (z.B. geringere Einschränkungen bei Genesenen gemäß grünem Pass), dass weniger getestet hätte werden müssen und somit Kosten reduziert worden wären, und dass man auch eine adaptierte Impfstrategie gehabt hätte mit vermutlichen Vorteilen durch angepasste Impfpriorisierung (siehe Abbildung 1) und weniger Impfstoffverbrauch (längere zeitliche Abstände zwischen Infekt und Impfung).

### **4.9.3. Mögliche Ursachen**

Bei der Diskussion der Ergebnisse dieser Masterarbeit stellt sich die Frage, warum eine Diskrepanz zwischen den wissenschaftlichen Daten zur natürlichen Immunität und den Impfeempfehlungen und regulatorischen Maßnahmen entstanden ist. Eine Ursachenfindung kann nur hypothetisch erfolgen, ist jedoch für die Diskussion der Ergebnisse dieser Masterarbeit im größeren Kontext wichtig.

Ein zentrales Ergebnis dieser Masterarbeit war, dass bei vielen getroffenen Entscheidungen im Rahmen der COVID-19 Pandemie, die natürliche Immunität zu wenig berücksichtigt wurde. Vielleicht wäre es bei einer Verpflichtung die Schlechterstellung der Genesenen im Vergleich zu den Geimpften bei allen regulatorischen Maßnahmen wissenschaftlich nachvollziehbar zu begründen nicht zu diesen Entscheidungen gekommen. Der Befund, dass in den Dokumenten der Bundesregierung, seien es nun Impfeempfehlungen oder regulatorische Maßnahmen, kaum wissenschaftliche Studien über Genesene, und keine der zahlreichen epidemiologischen Arbeiten zur natürlichen Immunität in großen nationalen Studien und Übersichtsarbeiten aufgeführt wurden, ist aus Sicht eines ansonsten in der Medizin geforderten Evidenz basierten Vorgehens kritisch zu sehen. An dieser Stelle soll aber auch nochmals klar betont werden, dass diese Masterarbeit keine Evaluierung der Prozesse und Diskussionen beinhaltet, die zu den COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen geführt haben und die nicht in den veröffentlichten Dokumenten vermerkt sind. Die Aufarbeitung und Beleuchtung der wissenschaftlichen Diskussionen, die in diesem Zusammenhang in den jeweiligen Gremien stattgefunden haben, ohne dass sie dann in den entsprechenden Dokumenten veröffentlicht wurden, ist als ein separates Thema zu betrachten, das an dieser Stelle nicht ausgeführt werden kann, aber natürlich für einen weiteren Einblick in die Entscheidungsfindungen für die COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen wichtig wäre.

Eine zu starke Fokussierung auf immunologische Laborparameter anstatt auf klinisch epidemiologische Daten mit Endpunkten wie tatsächlich nachgewiesenen SARS-CoV-2 Infekten, COVID-19 Erkrankungen oder COVID-19 Todesfällen, könnte auch zu der Diskrepanz zwischen wissenschaftlicher Evidenz und Entscheidungen im Hinblick auf COVID-19 geführt haben. So wurde z.B. mit Stand vom 01.10.2022 noch in den Dokumenten der Bundesregierung festgehalten, dass *respiratorische Infekte keine dauerhafte systemische Immunität hinterlassen* (siehe z.B. „COVID-19-Impfungen: Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums: Version 10.2,

01.07.2022“) obwohl epidemiologische Studien zu diesem Zeitpunkt zeigen, dass eine 97,3% Schutzwirkung gegen schwere, kritische und tödliche SARS-CoV-2 Infekte, unabhängig von den Virusvarianten, besteht, und dass dieser Schutz über einen Zeitraum von 14 Monaten keine Abschwächung zeigt [50]. Hypothetisch wäre es durchaus denkbar, dass diverse immunologische Arbeiten zu SARS-CoV-2, die berichten, dass bestimmte Antikörper, die nach Infekten mit früheren Varianten des SARS-CoV-2 Virus gebildet wurden, bei Laborexperimenten eine deutlich schlechtere Wirkung gegen neuere Virusvarianten von SARS-CoV-2 wie z.B. Omicron gezeigt haben, dazu geführt haben, dass man unter anderem den Genesenenstatus so viel geringer schützend wie die Impfung betrachtet hat [71].

Eine unzureichend kritische Diskussionskultur zu den COVID-19 Empfehlungen und Maßnahmen könnte auch dazu beigetragen haben, dass die wissenschaftliche Evidenz zu wenig berücksichtigt wurde. Das Verständnis für abweichende Meinungen im Zuge der COVID-19 Pandemie war vermutlich zu wenig vorhanden und es entstand bei bestimmten Themen der subjektive Eindruck eines wissenschaftlichen Konsensus, der nur eingeschränkt kritisiert oder hinterfragt werden konnte [69, 72]. Die zunehmende „Moralisierung“ der Diskussion um COVID-19 Maßnahmen inklusive der Impfungen könnte auch zu einer Schwächung des sozialen Zusammenhalts innerhalb der Gesellschaft beigetragen haben [73]. Auch wenn es sehr überspitzt formuliert klingt, ist das „Diktat des Guten Menschen“, der „Politik nicht mehr als Aushandlung von Interessen bei Pluralität der Sichtweisen versteht, sondern schlicht als Durchsetzung der Wahrheit“ ein Thema mit dem man sich wahrscheinlich gesellschaftspolitisch auseinandersetzen sollte [73].

Möglicherweise haben aber auch bestimmte politische Überlegungen, oder bestimmte psychologische oder sozialwissenschaftlich begründbare Faktoren zu einer geringen Berücksichtigung der natürlichen Immunität geführt. Denkbar ist es aber auch, dass Unwissenheit oder emotional getriebene subjektive Meinungen („Bauchgefühl“) der Entscheidungsträger signifikante Faktoren waren. Dies sind natürlich alles nur Spekulationen und es gibt wahrscheinlich weitere, hier nicht aufgeführte Faktoren, die zu einer zu geringen Berücksichtigung der Evidenz zur natürlichen Immunität bei COVID-19 Maßnahmen/Empfehlungen geführt haben.

#### **4.9.5. Limitierungen und Stärken dieser Arbeit**

Eine Limitierung ist, dass die systematische Literaturrecherche mit der nachfolgenden Übersichtsarbeit nicht offiziell vorab registriert wurde und sich somit nicht strikt an internationalen Richtlinien zur Durchführung systematischer Reviews gehalten hat. Weiters wurde die Suchstrategie mit Verbindung verschiedener Begriffe sehr stark eingengt, wodurch zwar unter den Suchtreffern sehr viele Arbeiten relevant für das Thema waren, aber wahrscheinlich diverse Arbeiten nicht gefunden wurden, die man mit einer breiteren Suchstrategie (z.B. nur mit dem Begriff „natural immunity“) vielleicht gefunden hätte. Da aber mit der Suchstrategie in PubMed auch diverse systematische Reviews zu diesem Thema gefunden wurden, die alle eine ähnliche wissenschaftliche Datenlage zur natürlichen Immunität in Ihren Meta-Analysen, und selbst in den darin inkludierten einzelnen Studien, zeigen, haben die oben angeführten Limitierungen wahrscheinlich keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Masterarbeit, da die Evidenz zum signifikanten und relativ lang anhaltenden Schutz durch natürliche Immunität dermaßen konsistent waren. Andererseits ist es aber auch eine Stärke dieser Arbeit, dass mit einer sehr simplen und Ressourcen schonenden Vorgehensweise die Evidenz zur natürlichen Immunität sehr gut gefunden werden konnte.

Die referenzierten und diskutierten epidemiologischen Arbeiten zum Schutz von Genesenen haben natürlich auch diverse Limitierungen (zum Beispiel mögliche Verzerrungseffekte/Bias), welche grundsätzlich bei Beobachtungsstudien auftreten können und auch trotz sorgfältiger und methodisch optimierter Studiendurchführung in der Interpretation der Daten berücksichtigt werden müssen. Dies trifft natürlich in gleicher Weise für epidemiologische Studien zum Impfschutz zu. Natürlich gibt es zur Impfung gegen SARS-CoV-2 randomisierte Placebo kontrollierte Studien, die aber grundsätzlich nur über einen relativ kurzen Zeitraum von durchschnittlich ca. 2-3 Monaten Ergebnisse über den Impfschutz berichten [16]. Über die Impfungen gegen SARS-CoV-2 gibt es aber keine randomisierten Placebo kontrollierten Studien, bei denen in der Allgemeinbevölkerung ganz harte klinische Endpunkte wie z.B. COVID-19 Todesfälle adäquat (d.h. mit ausreichender statistischer „power“) evaluiert wurden, oder die über einen längeren Zeitraum (z.B. > 6 Monate) den Impfschutz untersucht haben. Somit sind epidemiologische Beobachtungsstudien und deren Meta-Analysen das höchste Evidenzlevel, das zur Beurteilung des längerfristigen und klinisch relevanten Genesenenschutzes und Impfschutzes, vorhanden waren bzw. vorhanden sind.

Neben aller möglichen Limitierungen dieser Studien, wie zum Beispiel unberücksichtigte Gruppenunterschiede zwischen Genesenen, Geimpften, Ungeimpften etc. ist zu betonen, dass die Studienlage zum sehr starken und langanhaltenden Genesenenschutz von Anfang an sehr konsistent und klar war, und auch die epidemiologischen Studien über den Vergleich von Genesenenschutz mit dem Impfschutz sehr früh und konsistent gezeigt haben, dass der Genesenenschutz mindestens so gut wie der Impfschutz ist [39]. Bzgl. der Methodik für den Vergleich von Genesenenschutz und Impfschutz kann somit festgehalten werden, dass es zu allen Zeitpunkten keine Unklarheiten darüber gab, dass der Genesenenschutz zumindest gleich gut war wie der Impfschutz, wenn gleich viel Zeit nach Genesung bzw. Impfung verstrichen war. Einzige Einschränkung dabei ist, dass der Genesenenschutz bei vielen Studien erst 90 Tage nach dem erstem positivem SARS-CoV-2 Test evaluiert wurde, da es im Zeitraum davor unklar ist ob es sich um einen Re-Infekt oder eine prolongierte (lang dauernde) SARS-CoV-2 Infektion handelt. Daten zum Impfschutz waren logischerweise im Vergleich zum Genesenenschutz oft für nur wesentlich kürzere Zeiträume vorhanden (die ersten Infekte traten ca. 1 Jahr vor den ersten Impfungen auf), weswegen bei Vergleichen von Impfschutz versus Genesenenschutz teilweise die Dauer des Impfschutzes einfach über die Zeit, unter Annahme einer konstanten und nicht abfallenden Impfwirkung, extrapoliert wurde, was in dieser Masterarbeit natürlich als eine mögliche Verzerrung (Bias) in Richtung Überschätzung des Impfschutzes interpretiert werden kann.

Ebenso wurde bei einer Evidenzlage, die einen möglichen, aber aufgrund der unter anderem Heterogenität der diversen Studien, nicht gesicherten stärkeren Schutz von Genesenen versus Geimpften zu bestimmten Zeitpunkten nahelegt, so vorgegangen, dass im Zweifelsfall der Impfung dennoch eine gleichwertige Schutzwirkung wie den Genesenen zugeschrieben wurde [39]. Dadurch kann vermutlich auch eine mögliche Verzerrung (Bias) in Richtung Überschätzung der Impfwirkung entstanden sein, aber andererseits kann so auch einer möglichen Kritik einer zu stark den Genesenenschutz überbewertenden Masterarbeit die Grundlage entzogen werden. Ob der Genesenenschutz nun gleich stark oder besser ist wie der Impfschutz bewertet wird ändert nichts Substanzielles an der generellen Schlussfolgerung, dass der Genesenenschutz bei vielen COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen, entgegen der verfügbaren Evidenz, als schwächer wie der

Impfschutz betrachtet wurde. An dieser Stelle sollte auch betont werden, dass bei allen festgestellten Diskrepanzen zwischen Evidenz und COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen der Schutz durch natürliche Immunität immer unterschätzt, d.h. unterbewertet wurde, aber nie überschätzt wurde, ein Ergebnis, dass man bei zukünftigen Entscheidungen bedenken sollte.

Bei den Studienendpunkten wurden SARS-CoV-2 Infekte, schwere und tödliche COVID-19 Erkrankung berücksichtigt, aber es wurde nicht auf andere Endpunkte fokussiert (z.B. Long COVID-19 oder Nebenwirkungen der Impfungen), da dies den Rahmen dieser Masterarbeit übersteigen würde, jedoch an den getroffenen allgemeinen Schlussfolgerungen, die ja auf klinisch relevanten Endpunkten beruhen, höchstwahrscheinlich nichts Substanzielles ändern würde. Dennoch sind weitere Evaluierungen mit entsprechenden Risiko-Nutzen Analysen natürlich sinnvoll.

Die Annahme, dass sich Impfeempfehlungen und Maßnahmen an der jeweils vorhandenen Schutzwirkung unabhängig ob durch vorangehenden Infekt, Impfung oder beidem, orientiert, stellt natürlich eine vereinfachte Betrachtungsweise dar, bei der spezifische Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der Immunität nicht im Detail berücksichtigt werden. Ob das Zustandekommen einer Immunität unabhängig von der vorliegenden Schutzwirkung gegen SARS-CoV-2 Infekte und COVID-19, einen Einfluss haben sollte, wie Empfehlungen und Maßnahmen zu gestalten sind, ist äußerst fraglich, kann aber nicht ausgeschlossen werden, wobei dies hypothetisch in alle verschiedenen Richtungen ausgelegt werden könnte und sehr spekulativ wäre.

Die Suche nach den zu den jeweiligen Zeitpunkten gültigen COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen ist natürlich auch durch die teilweise nicht mehr tagesaktuell vorhandenen Inhalte der jeweiligen Internetseiten der Ministerien limitiert. Eine gewisse Unschärfe bzw. Ungenauigkeit der dargestellten Fakten ist daher denkbar.

Obwohl es somit bei den wissenschaftlichen Daten als auch bei den COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen diverse Limitierungen bzw. Fehleranfälligkeiten gibt, sind diese für die allgemein getroffenen Schlussfolgerungen über die teils starke Diskrepanz der Maßnahmen/Empfehlungen und der Evidenz höchstwahrscheinlich nicht entscheidend, da der generelle Befund einer zu geringen Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz so klar ist, dass nicht anzunehmen ist, dass selbst

nachträglich gefundene Fehler oder Unzulänglichkeiten der Datenerhebung für diese Masterarbeit an dem generellen Ergebnis signifikante Änderungen bewirken können. Dies wird auch dadurch untermauert, dass zum Beispiel in einer Meta-Analyse die Schutzwirkung (95% KI) gegen SARS-CoV-2 Infekte nach 6 Monaten bei 51,2% (38,6 bis 63,7%) für die natürliche Immunität, bei 15,1% (11,3 bis 19,8%) für die primäre Impfserie ohne vorangehenden Infekt, und bei 24,8% (18,5 bis 32,5%) für den ersten Booster Impfung ohne vorangehenden Infekt lag, eine Evidenzlage die aufgrund Ihrer Bedeutung zur generellen Diskussion dieser Masterarbeit hier nochmals wiederholt angeführt wird [52]. Dies waren Daten, die erst nach Ende 2022 so publiziert wurden, aber sie zeigen nochmals sehr gut auf, wie groß die Diskrepanz wissenschaftlich evaluierter Schutzwirkung und Empfehlungen des grünen Passes war, bei dem z.B. die Gültigkeit für Genesene 6 Monate aber die Gültigkeit für Geimpfte mit geringerer Schutzwirkung teils bis zu einem Jahr war.

Die Fokussierung auf Daten zu klinischen Endpunkten, um die Schutzwirkung bei zum Beispiel Genesenen und Geimpften zu vergleichen, ist eine Stärke dieser Arbeit. Es werden dabei weitere Aspekte wie zum Beispiel die Übertragung (Transmission) von SARS-CoV-2 nicht speziell berücksichtigt, jedoch erscheint es logisch, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen Transmission und Schutzwirkung gibt; Gruppen die mehr SARS-CoV-2 Infekte bekommen übertragen wahrscheinlich auch vermehrt die SARS-CoV-2 Infekte im Vergleich zu Gruppen mit besserer Schutzwirkung vor SARS-CoV-2 Infekten. In diesem Zusammenhang könnte aber die relativ stärkere Einschränkung der Grundrechte bei Genesenen im Vergleich zu den Geimpften dadurch begründet werden, dass so die Transmission der Erkrankung besser reduziert wurde als bei einer geringeren Einschränkung der Genesenen. Diese Argumentation muss allerdings dann auch für die Geimpften Gültigkeit haben, und man hätte dann auch bei diesen die Einschränkungen genauso wie bei den Genesenen gestalten müssen, wenn man als Entscheidungsbasis die jeweils vorhandene Schutzwirkung gemäß damaliger Evidenzlage heranzieht. Passend dazu wurde ja auch in den Dokumenten der Bundesregierung betreffend der 3 G Regeln Folgendes angeführt: *Dreh- und Angelpunkt dieses Sicherheitskonzepts ist die Definition von Personen, von denen ein geringes epidemiologisches Risiko ausgeht.*

Eine weitere Limitierung dieser Arbeit ist, dass nur ein ganz spezifischer Aspekt der COVID-19 Pandemie aufgearbeitet wurde, und viele wichtige COVID-19

Themen nicht beleuchtet wurden. Dieser enge Fokus auf eine klar definierte Fragestellung ist aber auch die Stärke dieser Arbeit, da so eine gut nachvollziehbare Beurteilung eines klar abgegrenzten Sachverhaltes erfolgen konnte. Viele Entscheidungen im Rahmen der COVID-19 Gesundheitspolitik mussten auf Basis unzureichender oder fehlender Daten getroffen werden, und ob das Vorgehen dann im Nachhinein richtig oder falsch war, ist eine Erkenntnis, die oft erst im zeitlichen Verlauf ausreichend beurteilt werden konnte. Im Aufarbeitungsprozess der COVID-19 Pandemie sollte daher klar differenziert werden zwischen Fehlentscheidungen, die aufgrund damals unzureichender Evidenz (unglücklicherweise) getroffen wurden, und den Fehlentscheidungen, die trotz vorhandener Daten (Evidenz) so getroffen wurden. In dieser Arbeit erlaubt die Evaluierung der Entscheidungen zu bestimmten Zeitpunkten der COVID-19 Pandemie anhand der damals schon zugänglichen wissenschaftlichen Daten, eine objektive Aufarbeitung der Geschehnisse. Es wird bewusst davon Abstand genommen auf Basis erst später vorhandener Evidenz frühere Entscheidungen kritisch zu evaluieren bzw. zu kritisieren.

#### **4.9.6. Lehren für kommende Pandemien und Krisen**

Aus dem Blickwinkel des Evidenz-basierten Handelns, besteht eine wichtige Lehre für zukünftige Pandemien und ähnliche Krisensituationen darin, dass weitreichende Entscheidungen auf Basis eines strukturierten Prozesses getroffen werden sollten, der auch eine systematische Literaturrecherche der relevanten wissenschaftlichen Evidenz inkludiert, und auch der Öffentlichkeit transparent und verständlich dargelegt werden sollte. Es kann natürlich nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass solche systematischen Prozesse durchgeführt jedoch der Öffentlichkeit nicht präsentiert wurden, aber dies widerspricht der festgestellten Diskrepanz zwischen Evidenz zur natürlichen Immunität und COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen. Eine wertschätzende Diskussionskultur und mehr Respekt vor anderen Meinungen und Perspektiven könnte ebenfalls zu einer besseren Bewältigung gesellschaftlicher Krisen wie einer Pandemie beitragen. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten beschäftigen sich aktuell mit dieser Thematik [1, 2, 74].

#### **4.9.7. Schlussfolgerungen**

Es zeigte sich, dass bei vielen regulatorische Maßnahmen und Empfehlungen während der COVID-19 Pandemie in Österreich die vorhandene wissenschaftliche

Evidenz über die natürliche Immunität zu wenig berücksichtigt wurde. Dies hatte Auswirkungen auf die Priorisierung der Impfung, die Impfeempfehlungen inklusive des Impfstoffverbrauchs und auf die Einschränkungen der Grundrechte, vor allem durch Maßnahmen wie 2G, 3G bzw. den grünen Pass. Wäre die Evidenz zur natürlichen Immunität ausrechend in den COVID-19 Maßnahmen und Empfehlungen berücksichtigt worden, hätte dies wahrscheinlich Kosten erspart, es wären Grundrechte weniger eingeschränkt worden und die Schäden durch die COVID-19 Pandemie wären vermutlich geringer ausgefallen. In Zukunft sollte daher die vorhandene wissenschaftliche Evidenz bei gesundheitspolitischen Entscheidungen besser berücksichtigt werden. Eine systematische Recherche der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz als Basis für gesundheitspolitische Entscheidungen im Zuge einer Pandemie oder ähnlicher Krisensituationen, welche sich auch in öffentlich zugänglichen Dokumenten oder Kommunikationen wiederfindet, erscheint als eine sinnvolle Strategie um gesundheitspolitische Entscheidungen zukünftig zu optimieren.

Diese Masterarbeit und die darin enthaltenen Ergebnisse dienen nicht primär dazu Entscheidungen im Nachhinein zu verurteilen, sondern vor allem einem besseren Verständnis und Lernen für die Zukunft. Auch wenn diverse Entscheidungen im Zuge der COVID-19 Pandemie nicht übereinstimmend mit der damaligen Evidenz waren, haben doch sehr viele Menschen Großartiges geleistet, damit wir als Gesellschaft diese herausfordernden Zeiten möglichst gut überstehen. Gesellschaftliche Krisen können nur gemeinsam im Kollektiv gut bewältigt werden. In diesem Sinne wurde diese Masterarbeit verfasst, um einen Beitrag dafür zu leisten besser für zukünftige Krisen und Herausforderungen in unserem Gesundheitssystem gerüstet zu sein.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Bogner A. Nach Corona. Reflexionen für zukünftige Krisen. Ergebnisse aus dem Corona-Aufarbeitungsprozess: Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften; 2023. 176 p.
2. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbol K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2022;400(10359):1224-80.
3. Singh S, McNab C, Olson RM, Bristol N, Nolan C, Bergstrom E, et al. How an outbreak became a pandemic: a chronological analysis of crucial junctures and

- international obligations in the early months of the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10316):2109-24.
4. Luo M, Gong F, Wang J, Gong Z. The priority for prevention and control of infectious diseases: Reform of the Centers for Disease Prevention and Control - Occasioned by "the WHO chief declares end to COVID-19 as a global health emergency". *Biosci Trends*. 2023;17(3):239-44.
  5. Kaufmann SH. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol*. 2008;9(7):705-12.
  6. Diani S, Leonardi E, Cavezzi A, Ferrari S, Iacono O, Limoli A, et al. SARS-CoV-2-The Role of Natural Immunity: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(21).
  7. Kreidl P, Schmid D, Maritschnik S, Richter L, Borena W, Genger JW, et al. Emergence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(21-22):645-52.
  8. Nagel A, Laszewska A, Haidinger G, Simon J. The first 8 weeks of the Austrian SARS-CoV-2 epidemic. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):364-76.
  9. Pressemitteilung: 13 026-054/23; Weniger Coronatote als in den Vorjahren; Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs häufigste Todesursachen im Jahr 2022 [press release].
  10. WKO. "Jede Corona-Woche kostet uns zwei Milliarden Euro" [Available from: <https://www.wko.at/stmk/news/jede-corona-woche-kostetet-zwei-milliarden>].
  11. Austria A. So viel kostet uns die Corona-Krise [Available from: <https://www.agenda-austria.at/grafiken/so-viel-kostet-uns-die-corona-krise/>].
  12. Prettner K. Was hat Corona bis jetzt den österreichischen Staat gekostet? [Available from: <https://www.wu.ac.at/forschung/forschungsportal/fragen-an-die-forschung/fragen-an-die-forschung-details/detail/was-hat-corona-bis-jetzt-den-oesterreichischen-staat-gekostet-1>].
  13. Österreich P. PARLAMENTS KORRESPONDENZ NR. 37 VOM 23.01.2024; Rechnungshof prüft bevölkerungsweite COVID-19-Tests und Impfstoffbeschaffung [Available from: [https://www.parlament.gv.at/aktuelles/pk/jahr\\_2024/pk0037](https://www.parlament.gv.at/aktuelles/pk/jahr_2024/pk0037)].
  14. Sinn H-W. Die wundersame Geldvermehrung: Staatsverschuldung, Negativzinsen, Inflation: Verlag Herder; 2021.
  15. Vanness DJ, Lomas J, Ahn H. A Health Opportunity Cost Threshold for Cost-Effectiveness Analysis in the United States. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):25-32.
  16. Grana C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD015477.
  17. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5).
  18. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:714170.
  19. Gidari A, Nofri M, Saccarelli L, Bastianelli S, Sabbatini S, Bozza S, et al. Is recurrence possible in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Case series and systematic review of literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(1):1-12.
  20. McMahan A, Robb NC. Reinfection with SARS-CoV-2: Discrete SIR (Susceptible, Infected, Recovered) Modeling Using Empirical Infection Data. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(4):e21168.
  21. Azam M, Sulistiana R, Ratnawati M, Fibriana AI, Bahrudin U, Widyaningrum D, et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):20692.

22. SeyedAlinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (COVID-19): A systematic review of current evidence. *World J Virol.* 2020;9(5):79-90.
23. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-40.
24. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, Younuskunju S, et al. Assessment of the Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection in an Intense Reexposure Setting. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1830-e40.
25. Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(5):315-24.
26. Farrukh L, Mumtaz A, Sana MK. How strong is the evidence that it is possible to get SARS-CoV-2 twice? A systematic review. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-12.
27. Qaseem A, Yost J, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Forciea MA, Abraham GM, Miller MC, et al. What Is the Antibody Response and Role in Conferring Natural Immunity After SARS-CoV-2 Infection? Rapid, Living Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). *Ann Intern Med.* 2021;174(6):828-35.
28. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(4):e13520.
29. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Molbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet.* 2021;397(10280):1204-12.
30. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529).
31. E OM, Byrne P, Carty PG, De Gascun C, Keogan M, O'Neill M, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time. *Rev Med Virol.* 2022;32(1):e2260.
32. Tang X, Musa SS, Zhao S, He D. Reinfection or Reactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Front Public Health.* 2021;9:663045.
33. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2021;27(6):981-4.
34. Kojima N, Shrestha NK, Klausner JD. A Systematic Review of the Protective Effect of Prior SARS-CoV-2 Infection on Repeat Infection. *Eval Health Prof.* 2021;44(4):327-32.
35. Shoaib F, Ashraf M, Ghafoor H, Ahmad IN, Abbas G. The Long-Term Characteristics of Immunity Conferred by COVID-19 Using Antibody Tests. *Cureus.* 2021;13(9):e17731.
36. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SS. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):44-53.
37. Yadav AK, Ghosh S, Dubey S. Conundrum of re-positive COVID-19 cases: A systematic review of case reports and case series. *Med J Armed Forces India.* 2021;77(Suppl 2):S413-S23.

38. Mao Y, Wang W, Ma J, Wu S, Sun F. Reinfection rates among patients previously infected by SARS-CoV-2: systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(2):145-52.
39. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of Protection From Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cureus*. 2021;13(10):e19102.
40. Cohen C, Kleynhans J, von Gottberg A, McMorrow ML, Wolter N, Bhiman JN, et al. SARS-CoV-2 incidence, transmission and reinfection in a rural and an urban setting: results of the PHIRST-C cohort study, South Africa, 2020-2021. *medRxiv*. 2021.
41. Lo Muzio L, Ambosino M, Lo Muzio E, Quadri MFA. SARS-CoV-2 Reinfection Is a New Challenge for the Effectiveness of Global Vaccination Campaign: A Systematic Review of Cases Reported in Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20).
42. Zhan Y, Zhu Y, Wang S, Jia S, Gao Y, Lu Y, et al. SARS-CoV-2 immunity and functional recovery of COVID-19 patients 1-year after infection. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):368.
43. Qaseem A, Yost J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Forcica MA, Abraham GM, Miller MC, et al. What Is the Antibody Response and Role in Conferring Natural Immunity After SARS-CoV-2 Infection? Rapid, Living Practice Points From the American College of Physicians (Version 2). *Ann Intern Med*. 2022;175(4):556-65.
44. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, Ramsey KL, Armstrong C, Gean E, et al. Risk for Reinfection After SARS-CoV-2: A Living, Rapid Review for American College of Physicians Practice Points on the Role of the Antibody Response in Conferring Immunity Following SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2022;175(4):547-55.
45. Chivese T, Matiznadzo JT, Musa OAH, Hindy G, Furuya-Kanamori L, Islam N, et al. The prevalence of adaptive immunity to COVID-19 and reinfection after recovery - a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health*. 2022;116(5):269-81.
46. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Ioannidis JPA. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. *Environ Res*. 2022;209:112911.
47. Ren X, Zhou J, Guo J, Hao C, Zheng M, Zhang R, et al. Reinfection in patients with COVID-19: a systematic review. *Glob Health Res Policy*. 2022;7(1):12.
48. Jang EJ, Choe YJ, Yun GW, Wang S, Cho UJ, Yi S, et al. Reinfection with SARS-CoV-2 in general population, South Korea; nationwide retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2022;94(11):5589-92.
49. Katzenstein TL, Rasmussen LD, Drabe CH, Larsen CS, Hansen AE, Staerkind M, et al. Outcome of SARS-CoV-2 infection among patients with common variable immunodeficiency and a matched control group: A Danish nationwide cohort study. *Front Immunol*. 2022;13:994253.
50. Chemaitelly H, Nagelkerke N, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Duration of immune protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection. *J Travel Med*. 2022;29(8).
51. Malato J, Ribeiro RM, Leite PP, Casaca P, Fernandes E, Antunes C, et al. Risk of BA.5 Infection among Persons Exposed to Previous SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med*. 2022;387(10):953-4.
52. Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(5):556-67.

53. Team C-F. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2023;401(10379):833-42.
54. Buonsenso D, Cusenza F, Passadore L, Bonanno F, De Guido C, Esposito S. Duration of immunity to SARS-CoV-2 in children after natural infection or vaccination in the omicron and pre-omicron era: A systematic review of clinical and immunological studies. *Front Immunol*. 2022;13:1024924.
55. Nguyen NN, Nguyen YN, Hoang VT, Million M, Gautret P. SARS-CoV-2 Reinfection and Severity of the Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2023;15(4).
56. Ukwishaka J, Ndayishimiye Y, Destine E, Danwang C, Kirakoya-Samadoulougou F. Global prevalence of coronavirus disease 2019 reinfection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023;23(1):778.
57. Wei J, Matthews PC, Stoesser N, Newton JN, Diamond I, Studley R, et al. Protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 variant following booster vaccination or breakthrough infection in the UK. *Nat Commun*. 2023;14(1):2799.
58. Arabi M, Al-Najjar Y, Sharma O, Kamal I, Javed A, Gohil HS, et al. Role of previous infection with SARS-CoV-2 in protecting against omicron reinfections and severe complications of COVID-19 compared to pre-omicron variants: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):432.
59. Schmidt J, Perina V, Suchanek J, Treglerova J, Pilbauerova N, Sanca O, et al. Comparison of COVID-19 epidemic among Czech dentists and the Czech general population. *Sci Rep*. 2023;13(1):13104.
60. Lee JH, Hwang JH, Jang EJ, Kim RK, Lee KH, Park SK, et al. Risk Factors Related to COVID-19 Reinfection and Fatality During the Omicron (BA.1/BA.2) Period in Korea. *J Korean Med Sci*. 2023;38(34):e269.
61. Moundir A, Errami A, El Bakkouri J, Ben Abdelaziz A, Bousfiha AA. Effectiveness of natural immune protection against COVID-19 reinfection: systematic review with meta-analysis. *Tunis Med*. 2023;101(2):245-52.
62. Ismail NF, Rahman AE, Kulkarni D, Zhu F, Wang X, Del Carmen Morales G, et al. Incidence and outcome of SARS-CoV-2 reinfection in the pre-Omicron era: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2023;13:06051.
63. Gomez-Gonzales W, Chihuantito-Abal LA, Gamarra-Bustillos C, Moron-Valenzuela J, Zavaleta-Oliver J, Gomez-Livias M, et al. Risk Factors Contributing to Reinfection by SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Adv Respir Med*. 2023;91(6):560-70.
64. Wei J, Stoesser N, Matthews PC, Khara T, Gethings O, Diamond I, et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection during multiple Omicron variant waves in the UK general population. *Nat Commun*. 2024;15(1):1008.
65. Chen Y, Zhu W, Han X, Chen M, Li X, Huang H, et al. How does the SARS-CoV-2 reinfection rate change over time? The global evidence from systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):339.
66. Chalupka A, Richter L, Chakeri A, El-Khatib Z, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. Effectiveness of a fourth SARS-CoV-2 vaccine dose in previously infected individuals from Austria. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(3):e14136.
67. Pilz S, Ioannidis JPA. Does natural and hybrid immunity obviate the need for frequent vaccine boosters against SARS-CoV-2 in the endemic phase? *Eur J Clin Invest*. 2023;53(2):e13906.
68. Bhattacharyya RP, Hanage WP. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022;386(7):e14.
69. Bor A, Jorgensen F, Petersen MB. Discriminatory attitudes against unvaccinated people during the pandemic. *Nature*. 2023;613(7945):704-11.

70. Bardosh K, de Figueiredo A, Gur-Arie R, Jamrozik E, Doidge J, Lemmens T, et al. The unintended consequences of COVID-19 vaccine policy: why mandates, passports and restrictions may cause more harm than good. *BMJ Glob Health*. 2022;7(5).
71. Rossler A, Knabl L, von Laer D, Kimpel J. Neutralization Profile after Recovery from SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1764-6.
72. Precht RD, Welzer H. Die vierte Gewalt – Wie Mehrheitsmeinung gemacht wird, auch wenn sie keine ist: S. Fischer; 2022.
73. Andrick M. Im Moralfängnis: Spaltung verstehen und überwinden: Westend Verlag; 2024.
74. Lombatti S, Magid A, Davidovitch N, Middleton J, Sheek-Hussein M, Lopes H, et al. The COVID-19 Pandemic as a Public Health Teacher-the Lessons We Must Learn. *Public Health Rev*. 2024;45:1607232.