

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

**Ein Vergleich der Rezidivraten beim
idiopathischen nephrotischen Syndrom im
Kindesalter vor und während der COVID-19-
Pandemie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Henrike Maria Borkers

promoviert am 03.12.2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. L. T. Weber

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Kann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Herr Prof. Dr. Lutz T. Weber

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir retrospektiv und anonymisiert zur Verfügung gestellt. Daraufhin führte ich selbstständig eine statistische Auswertung der Daten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS durch, fertigte Graphen und Tabellen an und interpretierte und diskutierte die Ergebnisse.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.08.2025

Unterschrift:

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Lutz T. Weber für die ausgezeichnete Betreuung und die hervorragende wissenschaftliche Begleitung der gesamten Arbeit. Mit seiner ständigen Hilfsbereitschaft stand er mir jederzeit mit Rat zur Seite.

Insbesondere möchte ich meinen Eltern Birgit und Ulrich Borkers danken, ohne die mir das Studium der Humanmedizin nicht möglich wäre und die mir immer mit liebevoller Unterstützung zur Seite stehen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinen besten Freundinnen Jana Schulz und Ildikó Berek, sowie meinem besten Freund Finn Teipel für die uneingeschränkte moralische und emotionale Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1. Idiopathisches nephrotisches Syndrom	9
2.1.1. Definition	9
2.1.2. Epidemiologie	10
2.1.3. Pathogenese	10
2.1.4. Therapie	12
2.2. COVID-19-Pandemie	13
2.2.1. Erreger: SARS-CoV-2	13
2.2.2. Epidemiologie	13
2.2.3. Symptome bei Kindern	15
2.2.4. Impfungen	15
2.2.5. Wellendefinition RKI und getroffene Maßnahmen	16
2.3. Hintergrund Dissertation	20
2.3.1. Stand der Forschung	20
2.4. Relevanz	28
2.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	29
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1. Material	30
3.1.1. Untersuchte Patient:innen	30
3.1.2. Zeiträume	31
3.2. Methoden	33
3.2.1. Statistische Auswertung	33
4. ERGEBNISSE	34
4.1. Beschreibung der Charakteristika des Patient:innenkollektivs	34
4.1.1. Alter, Geschlecht, Manifestation, Biopsie, Steroidansprechen, Medikamente	34
4.1.2. COVID-19-Impfungen und SARS-CoV-2-Infektionen in der Kohorte	36

4.2. Medianes Alter der Kinder mit Rezidiv	37
4.3. Beschreibung der Häufigkeit von Rezidiven	38
4.3.1. Häufigkeit der Rezidive im Jahresvergleich	38
4.3.2. Häufigkeit der Rezidive im Wellenvergleich	40
4.3.3. Häufigkeit der Rezidive während der Schulschließungen	43
4.4. Beschreibung der Anzahl von Rezidiven	46
4.4.1. Anzahl der Rezidive im Jahresvergleich	46
4.4.2. Anzahl der Rezidive im Wellenvergleich	48
4.4.3. Anzahl der Rezidive während der Schulschließungen	52
4.5. Rezidive im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Impfung	55
5. DISKUSSION	57
5.1. Aktuelle Literaturrecherche Juli 2025	62
6. LITERATURVERZEICHNIS	64
7. ANHANG	67
7.1. Abbildungsverzeichnis	67
7.2. Tabellenverzeichnis	69
8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	70

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
ARE	akute respiratorische Erkrankungen
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
DGKH	Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
FRNS	frequently relapsing nephrotic syndrome
FSGS	fokal-segmentale Glomerulosklerose
GPN	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie
ILI	grippeähnliche Erkrankungen
iNS	idiopathisches nephrotisches Syndrom
IQR	Interquartilsabstand
KW	Kalenderwoche
M	Mittelwert
MCGN	Minimal-Change-Glomerulopathie
Md	Median
p	p-Wert
RKI	Robert Koch-Institut
RNA-Genom	Ribonukleinsäure Genom
SARS-CoV-2	schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2
SD	Standardabweichung
SDNS	steroidabhängiges nephrotisches Syndrom
SRNS	steroidresistente nephrotisches Syndrom
SSNS	steroidsensibles nephrotisches Syndrom
STIKO	Ständige Impfkommission
VOC	besorgniserregende Variante (Variant of Concern)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1. Zusammenfassung

Das nephrotische Syndrom wird definiert durch das Auftreten einer großen Proteinurie ($> 1 \text{ g/m}^2/\text{d}$) und einer Hypalbuminämie ($< 2,5 \text{ g/dl}$). Klinisch führend sind Ödeme. Eine besondere Bedeutung im Kindesalter hat das idiopathische nephrotische Syndrom (iNS), welches bei der Mehrzahl rezidivierend verläuft. Triggerfaktoren wie z.B. virale Infektionen können Auslöser sein.

Im März 2020 wurde COVID-19 zur Pandemie erklärt. Während der folgenden drei Jahre wurden Maßnahmen zur Eindämmung durchgeführt, die auch zum veränderten Auftreten anderer Infektionskrankheiten führten.

Untersuchung des Einflusses der COVID-19-Pandemie, die mit Lockdowns und geringeren Kontakten der Kinder zu potenziellen Krankheitserregern verbunden war, auf die Rezidivanzahl und -häufigkeit beim iNS. Das Referenzjahr 2019 wurde mit den Pandemiejahren 2020, 2021 und 2022 verglichen. Fragen waren, ob es während der Pandemiejahre und den COVID-19-Wellen einen signifikanten Unterschied in der Rezidivanzahl sowie -häufigkeit zu 2019 gab? Kam es 2022 im Zuge von zunehmenden Lockerungen der Maßnahmen zu einem Anstieg der Rezidive durch gestiegene Infektionen? Bewirkten Schulschließungen weniger Rezidive? Gab es zeitliche Zusammenhänge zwischen einer COVID-19-Impfung oder SARS-CoV-2-Infektion und einem Rezidiv?

Wir führten eine retrospektiv-deskriptive Studie an einer Kohorte von 64 pädiatrisch-nephrologischen Patient:innen (Md: 8,92 Jahre, IQR: 5,15-10,75 Jahre (01.01.2019); Alter bei Manifestation: 3,8 Jahre, IQR: 2,8-5,3 Jahre; n = 19 weibl.) mit iNS durch. Erfasst wurde die Anzahl und Häufigkeit der Rezidive in den Jahren 2019-2022. Es fand ein Vergleich der Ereignisse während der vom RKI definierten COVID-19-Wellen zu 2019 statt. Die Rezidivrate in den Phasen der Schulschließungen wurde mit dem Referenzjahr sowie mit der 4. Welle 2021 (keine Schulschließung) verglichen.

Im Vorpandemiejahr (2019) traten 45 Rezidive auf. Während des ersten Pandemiejahres (2020) traten 40 Rezidive auf. 2021 war die Rezidivanzahl (23 Rezidive) signifikant geringer als im Referenzjahr 2019 ($p = 0,04$). Im Laufe des dritten Pandemiejahres 2022 sahen wir einen Anstieg der Rezidivanzahl (33 Rezidive) im Vergleich zum Vorjahr (n.s.). Die Häufigkeit der Kinder mit Rezidiv nahm 2020 und 2021 ohne signifikanten Unterschied zu 2019 ab (2019: 26, 2020: 24, 2021: 17 Kinder mit Rezidiv). Für das dritte Pandemiejahr 2022 sahen wir einen Anstieg (19 Kinder mit Rezidiv) verglichen mit 2021 (n.s.).

Die Anzahl der Rezidive lag in beinahe allen Wellen (ausgenommen 1. Welle 2020) unterhalb derer im Referenzjahr. Für die 4. Welle (08-12/21) zeigte sich eine signifikant geringere Anzahl

der Rezidive zum Vergleichszeitraum 08-12/19 (2019: 22 Rezidive, 2021: 6 Rezidive; $p = 0,01$). In den Wellen 2022 stiegen die Rezidive hingegen wieder an, erreichten jedoch nicht das Vorpandemieniveau. Auch die Häufigkeit der Rezidive lag für beinahe alle Wellen (ausgenommen 1. Welle 2020) unterhalb der Zahlen für 2019. Hier zeigte sich ebenfalls für die 4. Welle eine signifikante geringere Häufigkeit zum Vergleichszeitraum in 2019 (2019: 15, 2021: 6 Kinder mit Rezidiv; $p = 0,049$). Für die Zeiträume der Schulschließungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu 2019 und der 4. Welle. In der ersten Schulschließung (03-04/20) wurden 0,16 Rezidive/d und in der zweiten Schließung (12/20-05/21) 0,1 Rezidive/d diagnostiziert. Während der 4. Welle waren es nur 0,04 Rezidive/d. In den Vergleichszeiträumen 2019 traten 0,11-0,14 Rezidive/d auf.
Es ereignete sich bei 2/23 geimpften Kinder im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung ein Rezidiv. Ein Rezidiv trat 2 Tage, das andere 16 Tage nach der Impfung auf.

Anzahl und Häufigkeit von Rezidiven des iNS waren während der Pandemie geringer als im Vorpandemiejahr. Ein kausaler Zusammenhang zu den gleichzeitig gesunkenen Raten an Infektionskrankheiten ist möglich, lässt sich aufgrund der kleinen und komplexen Kohorte und nur einzelner signifikanter Ergebnisse nicht gesichert herstellen. Andere Studien zeigten für das erste Pandemiejahr heterogene Daten bezüglich der Unterschiede in der Rezidivrate. Im Gegensatz zu dem Rezidiv 16 Tage nach der Impfung, besteht zwischen dem Rezidiv 2 Tage nach der Impfung kein immunologischer Zusammenhang zu selbiger. Untersuchungen zeigten, dass eine immunspezifische Immunreaktion erst später auftritt. Die DGKH und DGPI sprachen sich im 09/21 gegen erneute Schulschließungen aus. Betrachtet man zudem die psychosozialen Auswirkungen der dieser, sollte über zukünftige Schließungen bei Pandemien genau abgewogen werden.

2. Einleitung

2.1. Idiopathisches nephrotisches Syndrom

2.1.1. Definition

Beim nephrotischen Syndrom ist die glomeruläre Filtrationsbarriere gestört. Dabei kann es sich um eine primäre Schädigung des glomerulären Filters handeln, welche idiopathisch oder genetisch bedingt ist. Die sekundäre Schädigung tritt z.B. bei einer systemischen Erkrankung auf. Sie kann sich beispielsweise bei immunologischen Systemerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses oder der IgA-Vaskulitis manifestieren.¹

Das nephrotische Syndrom im Kindesalter wird definiert durch das gemeinsame Auftreten einer großen Proteinurie und einer Hypalbuminämie. Ödeme sind klinisch meist ein wegweisendes Symptom, aber nicht zwingend erforderlich.²

Eine große Proteinurie wird bei Ausscheidung von mehr als 1 g Protein pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag oder mehr als 40 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Stunde im Sammelurin diagnostiziert. Eine Hypalbuminämie liegt bei Serum-Werten von < 2,5g /dl vor.

Eine besondere Bedeutung hat im Kindesalter das idiopathische nephrotische Syndrom (iNS). Die primäre Ätiologie des nephrotischen Syndroms lässt sich in die idiopathische und genetische Ursache klassifizieren, wobei die häufigste die idiopathische Ätiologie ist. Diese tritt überwiegend bei Kindern im Alter von 1-10 Jahren auf. Bei Kindern, die vor dem ersten Lebensjahr eine Manifestation eines nephrotischen Syndroms haben, unterteilt man dieses in das kongenitale nephrotische Syndrom (0-3 Monate alt bei Manifestation) und das infantile nephrotische Syndrom (4-12 Monate alt bei Manifestation). Diese beiden Formen sind in der Regel genetisch determiniert.¹

Bei Kindern und Jugendlichen im typischen Manifestationsalter findet sich nach der Durchführung einer Biopsie in 80 % der Fälle der histopathologische Befund einer Minimal-Change-Glomerulopathie (MCGN). Eine Biopsie kann indiziert sein, wenn die Patient:innen ein untypisches Manifestationsalter (<1 Jahr und >10 Jahre) aufweisen oder eine Resistenz gegenüber der Steroidtherapie aufweisen.

Eine klinische Einteilung findet mit Hilfe einer international gültigen Klassifikation statt, die das Ansprechen auf die Steroid-Therapie definiert (s. Tabelle 1).²

2.1.2. Epidemiologie

Im Kindesalter hat das idiopathische nephrotische Syndrom eine Inzidenz von 1,8 pro 100.000 Kinder unter 16 Jahren. Jungen sind zweimal häufiger von der Krankheit betroffen als Mädchen. Beim steroidsensiblen nephrotischen Syndrom liegt das typische Manifestationsalter zwischen 1-10 Jahren. Im Verlauf entwickeln 80-90 % der Kinder ein Rezidiv, welche selten oder auch häufig auftreten können. Dies stellt, angesichts der unerwünschten Nebenwirkungen durch Prednison bei der Behandlung der Rezidive ein Problem dar.²

Es ist bekannt, dass Infektionen eine häufige Ursache für Rezidive des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter darstellen.² Moorani et al. zeigten in einer 5 Jahre langen Untersuchung von einer Kohorte mit 720 Kindern und Jugendlichen, dass Infektionen als häufigste Ursache Rezidive auslösen.³

2.1.3. Pathogenese

Zur Pathogenese des nephrotischen Syndroms werden mehrere Mechanismen in Betracht gezogen und diskutiert. Im Mittelpunkt der Erkrankung steht die große Proteinurie. Mögliche pathogenetische Faktoren umfassen einen primären glomerulären Schaden, zirkulierende Immunfaktoren sowie eine immunologische Dysbalance.¹

Tabelle 1: Klinische Definition des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter²

Klassifikation	Definition
Remission	Proteinurie < 4 mg/m ² /h oder Albustix-Teststreifen im Morgenurin negativ/ Spur positiv an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder uProt/uKrea < 0,2 g/g
Rezidiv	Wiederauftreten Proteinurie über 1 g/m ² /d oder Albustix-Teststreifen im Morgenurin zweifach positiv an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder uProt/uKrea > 2 g/g
Primär steroidsensibles nephrotisches Syndrom (SSNS)	Remission unter Therapie mit Prednison 60 mg/m ² /d innerhalb 4 Wochen
Primär steroidresistentes nephrotisches Syndrom (SRNS)	Keine Remission nach Therapie mit Prednison 60 mg/m ² /d nach 4 Wochen
Seltene Rezidive	SSNS mit 1 Rezidiv innerhalb von 6 Monaten oder bis zu 3 Rezidiven innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende
Häufige Rezidive (FRNS)	SSNS mit ≥ 2 Rezidiven innerhalb der ersten 6 Monate oder ≥ 4 Rezidiven innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende
Steroidabhängiges nephrotisches Syndrom (SDNS)	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Rezidive unter Standard-Rezidivtherapie mit Prednison oder innerhalb von 2 Wochen nach Therapieende

2.1.4. Therapie

Um Komplikationen (Thrombembolien, Infektionen, Lungenödem) zu vermeiden, die mit der Proteinurie einhergehen können, findet eine adäquate Therapie des nephrotischen Syndroms statt. Empfohlen wird eine Therapie gemäß den Empfehlungen der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN). Die Manifestation eines iNS wird mit $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Prednison per os (Einздosis maximal 80 mg/d) für eine Zeitdauer von 6 Wochen behandelt. Daraufhin folgt eine alternierende Gabe mit $40 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Prednison per os (maximal 60 mg/d in einer Einздosis) für weitere 6 Wochen.

Die Rezidive (infrequent relapses, frequently relapsing syndrome) bei dem steroid-sensiblen nephrotischen Syndrom, sowie Rezidive mit Steroidabhängigkeit, sollen ebenfalls mit einer Dosierung von $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Prednison (Einздosis maximal 80 mg/d) behandelt werden. Bei Rezidiven erfolgt die Behandlung in dieser Dosierung so lange, bis der Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen kein Eiweiß mehr enthält. Anschließend erfolgt eine alternierende Therapie mit $40 \text{ mg/m}^2/48\text{h}$ Prednison (maximal 60 mg/d) über 4 Wochen.

Häufige Rezidive beim SSNS und SDNS können auch steroidsparend remissionserhaltend therapiert werden. Hierbei werden folgende Medikamente eingesetzt: Calcineurin-Inhibitoren, Mycophenolatmofetil, Zytostatika, Levamisol und Rituximab.²

2.2. COVID-19-Pandemie

2.2.1. Erreger: SARS-CoV-2

Das schwere-akute-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) trat erstmals in Wuhan (Provinz Hubei, China) auf, von wo es sich ausbreitete und die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) verursachte. Es handelt sich um ein behülltes Virus mit positivem einzelsträngigem RNA-Genom und gehört zur Gattung der Betacoronaviren.⁴

Der Hauptübertragungsweg sind Tröpfchen und Aerosole, welche eingeatmet werden. Als Rezeptor nutzt das Virus das Oberflächenmolekül Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2), um in Zellen zu gelangen. Dieses befindet sich hauptsächlich in den Atemwegen, aber weniger ausgeprägt auch in anderen Organen wie Darm und Nieren. Die Inkubationszeit beträgt im Median 4-6 Tage, diese ist abhängig von den Virusvarianten.⁵

Am 31.12.2019 informierte die Wuhan Municipal Health Commission die WHO über das Auftreten von 27 Fällen einer Pneumonie unklarer Ätiologie. Am 09.01.2020 wurde das Coronavirus als Verursacher der Pneumonien identifiziert. Ab Ende Februar verbreitete sich SARS-CoV-2 weltweit und am 11.03.2020 erklärte die WHO COVID-19 zur Pandemie.⁶

2.2.2. Epidemiologie

Seit dem Auftreten von SARS-CoV-2 im Dezember 2019 erkrankten weltweit über 767 Millionen Menschen an COVID-19. In Deutschland waren es über 38 Millionen Fälle (Stand Juni 2023).⁷

Die Darstellung der altersspezifischen 7-Tage-Inzidenz der COVID-19 Fälle des RKIs zeigt, dass die Inzidenz bei Kindern im untersuchten Zeitraum dieser Arbeit zum Beginn des Jahres 2022 am höchsten war. In der KW 05/22, die am 31.01.2022 begann, erreichte die Inzidenz bei den 10–14-Jährigen mit 3848 pro 100.000 Einwohner ihren Höchststand. Ende des Jahres 2020, im Frühjahr 2021 sowie ab dem zweiten Halbjahr 2022 war die Inzidenz bei den 15–19-Jährigen höher als in den anderen Altersgruppen. Ab dem Sommer 2021 bis zum Sommer 2022 war die Inzidenz in der Altersgruppe 10-14 Jahre am höchsten, darauf folgte die Inzidenz der 5–9-Jährigen. Der Anteil der 0-4 Jahre alten Kinder blieb im Untersuchungszeitraum durchgehend unter dem Anteil der anderen Altersgruppen (s. Abbildung 1).⁸

Meyer et al. untersuchten klinische Aspekte wie die Positivrate von SARS-CoV-2 Tests und die Symptome einer Infektion mit dem Virus an einer lokalen Kohorte in Köln von Kindern im Alter von 0-18 Jahren. Insgesamt waren in dem Zeitraum vom 13.03.2020 bis zum 22.04.2022

4,8 % der durchgeführten Tests positiv. In dem Zeitraum der Beobachtung zeigte sich die höchste Positivrate in der fünften Welle (Januar 2022 bis zum Ende des Beobachtungszeitraum 22.04.2022) mit 23,6 %. Zu dem Zeitpunkt war die dominierende Variante in Deutschland Omikron. In der ersten Welle (24.01.-08.06.2020) lag der Positivanteil der durchgeführten Tests bei 1,8 %. Die zweite Welle, im Zeitraum vom 09.06.2020-14.02.2021, zeigte ebenfalls eine Positivrate von 1,8 %. In beiden Wellen war der Wildtyp von SARS-CoV-2 die vorherrschende Variante. In der dritten Welle (15.02.-04.07.2021) betrug die Positivrate 2,4 %. Hier stellte sich die Alpha Variante als vorherrschende Variante heraus. Während der vierten Welle lag der positive Anteil der durchgeführten Tests bei den Kindern in Köln bei 4,9 % und die führende Variante war Delta.⁹

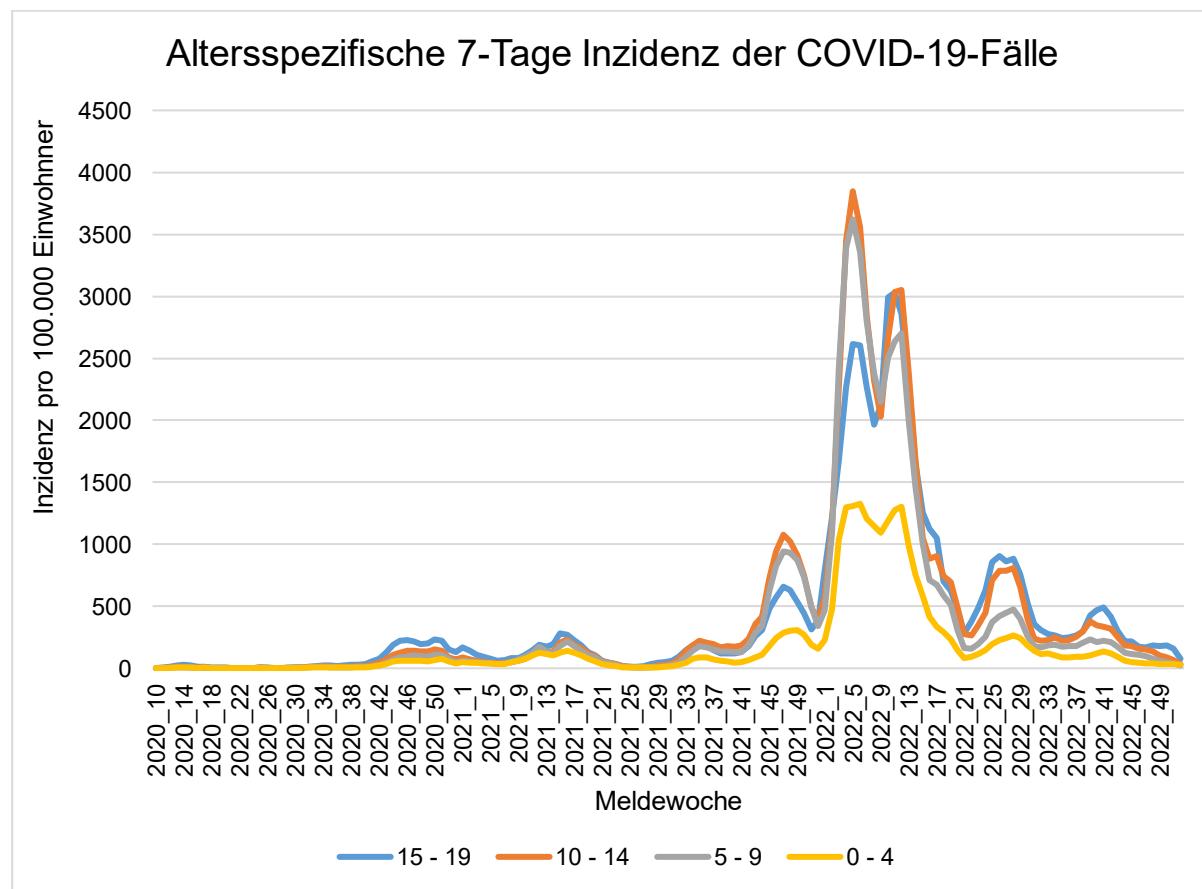


Abbildung 1: COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppe und Meldeweche mit Daten des RKIs, altersspezifische Anteile als 7-Tage-Inzidenz pro 100.000 Einwohner.⁸

2.2.3. Symptome bei Kindern

Weiterführend untersuchten Meyer et al. an der lokalen Kohorte in Köln, welche Symptome die Kinder aufwiesen, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden und wie sich die Hospitalisierungsrate in den einzelnen Wellen entwickelte.

Die am häufigsten vorkommenden Symptome bei den Kindern waren Fieber, Husten und Schnupfen. Die höchste Hospitalisierungsrate zeigte sich in der dritten Welle mit 22,9 % und war signifikant höher im Vergleich zu den anderen Wellen.

Die Autoren stellten dar, dass in der ersten Welle 77,1 % der positiv getesteten Kinder Symptome aufwiesen. Am häufigsten hatten die Kinder Husten (45,7 %), gefolgt von Schnupfen (40 %) und Fieber (34,3 %). Die Hospitalisierungsrate lag bei 5,7 %. In der zweiten Welle zeigten 67,6 % der Kinder Symptome. Die häufigsten waren Husten (38,4 %), Schnupfen (34,1 %) und Halsschmerzen (22,2 %). In dem Zeitraum betrug die Hospitalisierungsrate 10,3 %. Die niedrigste Rate an Symptomen zeigte sich bei den positiv getesteten Kindern in der dritten Welle (55,4 %). Hier stellten sich die häufigsten Symptome in Form von Husten (28,9 %), gefolgt von Fieber (27,7 %) und Schnupfen (24,1 %) dar. Während der vierten Welle litten 65,2 % der Kinder unter Symptomen. Schnupfen (42,9 %), Husten (39,1 %) und Fieber (25 %) waren die häufigsten. 10,9 % der Kinder waren stationär im Krankenhaus. In der fünften Welle zeigten fast 74 % der positiv getesteten Kinder Symptome (Schnupfen 41,2 %, Husten 38,4 %, Fieber 33,3 %). Die Hospitalisierungsrate lag bei 15,7 %.⁹

Eine weitere Fallserie demonstrierte, dass die meisten Kinder mit einer SARS-CoV-2-Infektion keine oder nur milde Symptome aufwiesen. Auch hier zeigten sich die häufigsten Symptome bei den Kindern in Form von Fieber, gefolgt von Husten, Schnupfen und Halsschmerzen. Die Anzahl von Kindern mit schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 war deutlich geringer als bei Erwachsenen. Es gab aber auch Fälle, wo Kinder mit COVID-19 neurologische Erkrankungen, Myokarditiden, respiratorisches Versagen, Multiorganversagen und weitere schwere Krankheitsbilder entwickelten.¹⁰

2.2.4. Impfungen

Ende des Jahres 2020 veröffentlichte die Ständige Impfkommission (STIKO) einen Beschluss zur Empfehlung der COVID-19-Impfung. Es wurde ein Stufenplan und Impfempfehlungen zur Priorisierung der Personengruppen für eine COVID-19-Impfung in Deutschland beschlossen.¹¹

Im Juni 2021 sprach die STIKO eine COVID-19-Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren aus, die unter schweren Vorerkrankungen leiden. Aufgrund der Erkrankung der Kohorte mit dem idiopathischen nephrotischen Syndrom, konnten die Kinder

dieser Gruppe zugeordnet werden. Empfohlen wurde die zweimalige Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty ® (von BioNTech/Pfizer) mit einem Abstand von 3-6 Wochen. Außerdem wurde die Impfung für Kinder ab 12 Jahren empfohlen, die sich im nahen Umfeld zu Personen befanden, die eine Gefährdung für einen schweren COVID-19 Verlauf hatten.¹²

Zwei Monate später aktualisierte die STIKO die Empfehlung zur COVID-19-Impfung für alle Kinder und Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren. Zugelassen für die Kinder über 12 Jahren waren zu dem Zeitpunkt die beiden mRNA Impfstoffe (Comirnaty ® oder Spikevax ® von Moderna).¹³

Am 09.12.2021 gab es eine erneute Aktualisierung durch die STIKO zur Empfehlung einer COVID-19-Impfung für Kinder von 5-11 Jahren mit Vorerkrankungen.¹⁴

Ende Mai 2022 erweiterte die STIKO ihre Impfempfehlung um eine Grundimmunisierung von allen Kindern ab 5 Jahren.¹⁵

Mitte November 2022 wurde die 23. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung der STIKO veröffentlicht. Die Neuerungen beinhalteten eine Empfehlung für eine COVID-19-Impfung, in Form einer Grundimmunisierung mit 3 Impfstoffdosen des mRNA Impfstoffes von BioNTech/Pfizer, für Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren mit Vorerkrankungen.¹⁶

Zum Stand des 02.01.2023 waren 46,1 % der Kinder im Alter von 5-17 Jahren in Deutschland mindestens einmal geimpft. 42,8 % der Kinder erhielten eine Grundimmunisierung.¹⁷

2.2.5. Wellendefinition RKI und getroffene Maßnahmen

Am 27.01.2020 bestätigte sich die erste SARS-CoV-2 Infektion in Deutschland. Durch ein zunehmendes Transmissionsgeschehen wurde die Kalenderwoche (KW) 10/2020 als Beginn der ersten COVID-19-Welle in Deutschland festgelegt. Am 11.03.2020 erklärte die WHO COVID-19 als gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite. Vier Tage nach Pandemiebeginn wurden die Kitas und Schulen in Deutschland geschlossen. Am 23.03.2020 trat der erste bundesweite Lockdown in Kraft, in dem Kontaktbeschränkungen und Schließungen von Geschäften und Gastronomien geregelt waren. Eine bundesweite Pflicht zum Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen trat am 29.04.2020 in Kraft.

Zum Beginn der KW 17/2020 (20.04.2020) fanden erste Lockerungen statt, welche teilweise eine Wiederaufnahme des Schulbetriebes erlaubten. Weitere Lockerungen kamen hinzu, bis am 11.05.2020 die Gastronomie öffnen durfte. Damit endete der bundesweite Lockdown und die erste Welle war vorbei. Die 7-Tage-Inzidenz lag in dem Zeitraum bei maximal 43/100.000 Einwohner in der KW 14.

In der Sommerphase (KW 21-39/20) stieg die 7-Tage-Inzidenz auf maximal 16 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (Kalenderwoche 39/20) an.

Die 7-Tage-Inzidenz, sowie die Positivquote erhöhten sich im Verlauf weiter und die zweite COVID-19-Welle begann in der Kalenderwoche 40 (28.09.2020). In Folge der steigenden Zahlen trat am 02.11.2020 ein bundesweiter „Teillockdown“ mit verschärften Kontaktbeschränkungen in Kraft.

Dieser wurde am 16.12.2020 auf einen bundesweiten Lockdown ausgeweitet¹⁸, wobei unter anderem der Einzelhandel, Schulen und Kindergärten geschlossen wurden (s. Abbildung 2).¹⁹ Die 7-Tage-Inzidenz erreichte während der zweiten Welle in der KW 51/20 ihren Höchststand mit 2010/100.000 Einwohner (s. Abbildung 2).¹⁸

Auf die zweite Welle folgte in der KW 09/21 die dritte COVID-19-Welle, welche Mitte Juni 2021 (KW 23) endete.²⁰ Die getroffenen Maßnahmen wurden auf der Videoschaltkonferenz der Bundeskanzlerin mit den Regierungschef:innen der Bundesländer am 19. Januar 2021 bis Mitte Februar verlängert. Hinzugefügt wurde eine Verpflichtung zum Tragen einer medizinischen Maske in den Bereichen, wo bis dahin eine Mund-Nasen-Bedeckung ausreichte.²¹

In der nächsten Konferenz am 10.02.2021 wurden die Kontaktbeschränkungen fortgeführt und bis Anfang März verlängert.²² In der Konferenz Anfang März beschloss die Bundeskanzlerin mit den Regierungschef:innen Öffnungsschritte, die teilweise von den Inzidenzen in den Bundesländern abhängig waren.²³ Angesichts einer steigenden Infektionszunahme wurde auf der Konferenz am 22.03.2021 die Entscheidung zur Umsetzung der Notbremse getroffen. Außerdem gab es einen Beschluss für weitere Maßnahmen wie Ausgangs- und verschärfte Kontaktbeschränkungen.²⁴

Am 23.04.2021 trat eine Neufassung des Infektionsschutzgesetzes in Kraft, welche eine bundeseinheitliche Notbremse ab einer 7-Tage-Inzidenz von 100 vorsah.²⁵

Ab dem 15.05.2021 gab es zahlreiche Öffnungsschritte bei stabilen Inzidenzen unter 100/100.000 Einwohner, sodass sich Angehörige aus zwei Haushalten treffen durften. Diese wurden ab dem 28.05.2021 in Form von Öffnungen im Einzelhandel und in der Gastronomie erweitert.²⁶ Ab dem 31.05.2021 durften Schulen, die sich in Kreisen mit einer Inzidenz unter 100/100.000 befanden, in den Präsenzunterricht zurückkehren.²⁷ Die dritte COVID-19-Welle, welche von der besorgniserregenden Variante (VOC) Alpha dominiert war, endete am 13.06.2021 und ging in ein Sommerplateau über.^{20, 28}

Die vierte Welle der COVID-19-Pandemie begann mit dem Ende des Sommerplateaus am 02.08.2021. In dieser Welle dominierte die VOC Delta.²⁸ Nach der Videokonferenz der

Bundeskanzlerin mit den Regierungschef:innen am 18. November 2021 wurde ein Beschluss mit Maßnahmen veröffentlicht um die vierte Welle zu kontrollieren. Dieser beinhaltete die Fortführung der Maskenpflicht, sowie der allgemeinen Hygienemaßnahmen. Es gab eine flächendeckende Einführung von 2G-Regelungen (Geimpfte und Genesene), welche Voraussetzung für einen Zutritt zu vielen Veranstaltungen und Einrichtungen war (s. Abbildung 2 und 3).²⁹

Die fünfte Welle schloss sich der vierten Welle in der Kalenderwoche 52 (27.12.2021) an. Hier war die dominierende VOC Omikron BA.1/BA.2 und dauerte bis zum Ende der KW 21 im Jahr 2022 (29.05.2022) an.³⁰ Vor Beginn der fünften Welle veröffentlichte die Bundeskanzlerin mit den Regierungschef:innen am 21. Dezember 2021 einen Beschluss, worin eine Fortführung der vorherigen Maßnahmen entschieden wurde. Hinzugefügt wurden Kontaktbeschränkungen für Geimpfte ab dem 28.12.2021, außerdem Schließungen von Clubs und Diskotheken.³¹ Nach der Pressekonferenz vom 16.02.2022 mit dem Bundeskanzler und den Regierungschef:innen wurde ein Beschluss zu einer Dreischritt Öffnung veröffentlicht. Der Höhepunkt der Omikron-Welle war zu diesem Zeitpunkt überschritten. Zum Schutz von vulnerablen Gruppen blieb die Fortführung der Maskenpflicht im öffentlichen Personenverkehr sowie Gesundheitseinrichtungen.³²

Das Gesundheitsministerium des Landes Nordrhein-Westfalen nutzte Mitte März die Übergangsregelung des geänderten Infektionsschutzgesetzes und setzte Schutzmaßnahmen über das beschlossene Ende in der Pressekonferenz vom 16.02.2022 fort. Es wurden Anpassungen bis zum 02.04.2022 durchgeführt. Die Maskenpflicht in Innenräumen wurde fortgeführt.³³

Am 03.04.2022 beendete dann auch das Land Nordrhein-Westfalen die Maskenpflicht in Innenräumen. Ausgenommen waren Arztpraxen, Krankenhäuser und der öffentliche Personenverkehr.³⁴

Die letzte und noch andauernde Welle begann am 30.05.2022 (s. Abbildung 3 und 4).³⁰ Zum Beginn des Jahres 2023, am 02.02.2023, endete die Pflicht zum Tragen von Masken im öffentlichen Personenverkehr. Ein Monat später fiel sie auch für Beschäftigte in medizinischen Einrichtungen, sowie Bewohnerinnen und Bewohner von Pflegeeinrichtungen. Seit dem 08.04.2023 gibt es keine rechtliche Grundlage mehr zur Beibehaltung von Corona-Schutzmaßnahmen, weshalb ab diesem Tag auch die Maskenpflicht für Besucherinnen und Besucher entfällt.³⁵

Am 05.05.2023 veröffentlichte die WHO eine Stellungnahme zur Sitzung des Notfallausschusses der Internationalen Gesundheitsvorschriften anlässlich der COVID-19-

Pandemie. Dort äußerte sich der Generaldirektor Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus so, dass COVID-19 ein bestehendes Gesundheitsproblem bleibe, dies aber keine internationale gesundheitliche Notlage mehr darstelle.³⁶

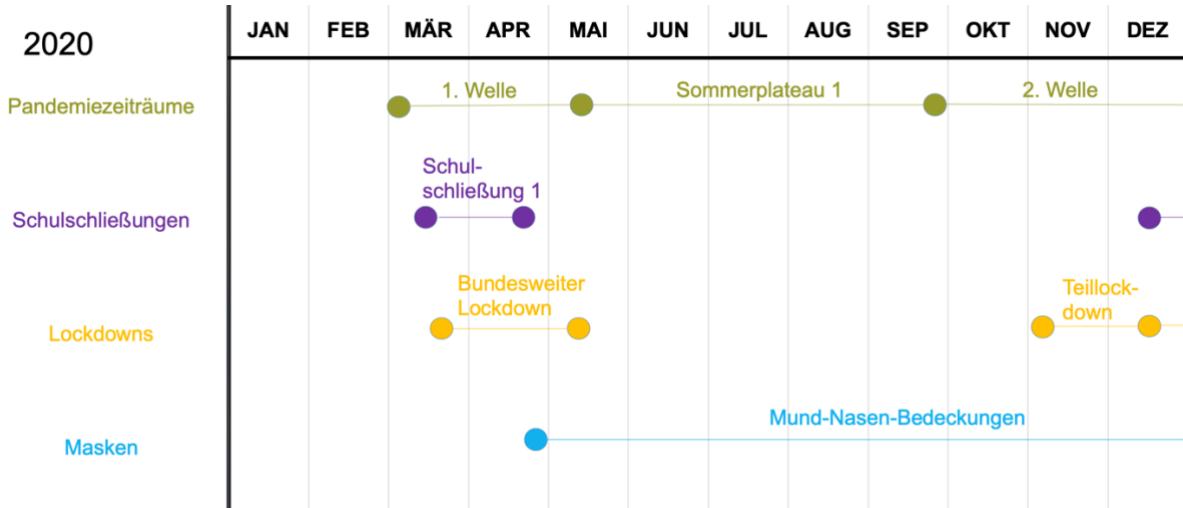


Abbildung 2: Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie im ersten Pandemiejahr (2020)

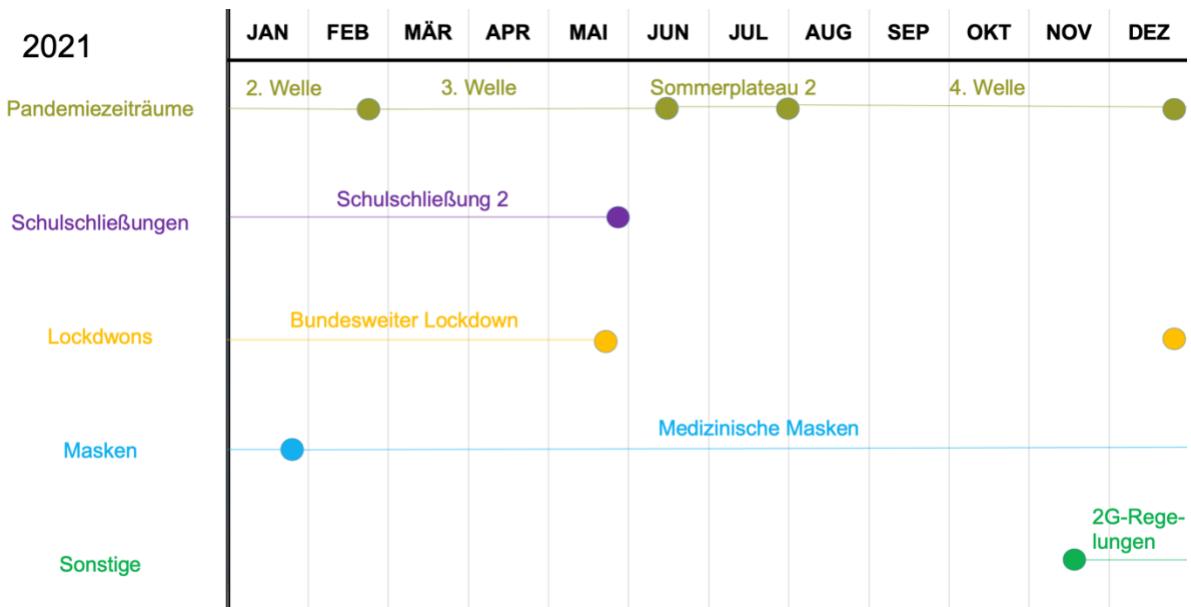


Abbildung 3: Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie im zweiten Pandemiejahr (2021)

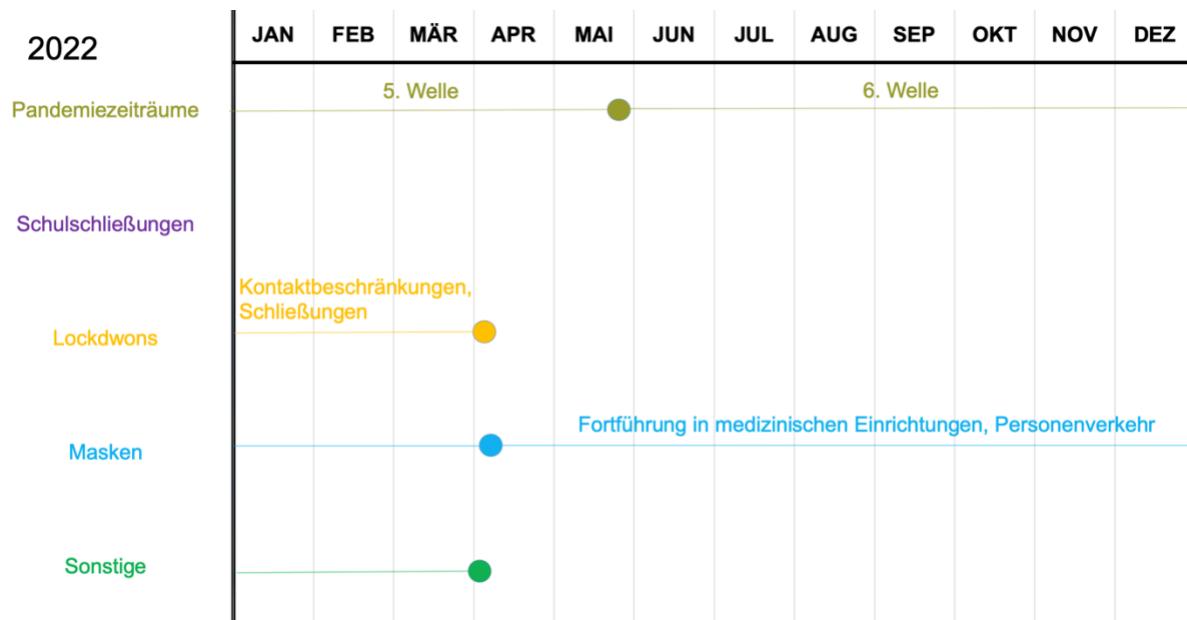


Abbildung 4: Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie im dritten Pandemiejahr (2022)

2.3. Hintergrund Dissertation

2.3.1. Stand der Forschung

Es gibt bereits Untersuchungen aus anderen europäischen und nicht-europäischen Ländern, wie sich die Rezidivraten beim iNS während der COVID-19-Pandemie veränderten.

Chiodini et al. analysierten retrospektiv eine Kohorte von $n = 218$ Kindern aus Belgien und Italien mit einem iNS. Dabei verglichen sie einen Vorpandemiezeitraum von fünf Jahren (01.01.2015-14.02.2020) mit drei Zeiträumen im ersten Pandemiejahr 2020. Der erste Zeitraum wurde definiert vom 15.02.-31.05.2020, der zweite Zeitraum wurde definiert vom 01.06.-14.09.2020 und der dritte Zeitraum umfasste die Tage vom 15.09.-31.12.2020. Es zeigte sich zwischen den einzelnen Perioden und dem Vorpandemiezeitraum kein signifikanter Unterschied der Rezidivzidenz. In dem gewählten Vorpandemiezeitraum lag die Inzidenzrate bei 3,2 Rezidiven pro 1000 Risikotage. In den COVID Perioden lagen die Inzidenzen bei 2,7-3,3 Rezidiven pro 1000 Risikotage.³⁷

In San Diego führten Crane et al. am Rady Children's Hospital Pediatric Nephrology eine retrospektive monozentrische Untersuchung an $n = 109$ Kindern durch. Diese beinhaltete einen Vergleich der Rezidivrate während eines Vorpandemiezeitraumes von ebenfalls fünf Jahren (01.03.2015-29.02.2020) zur Rezidivrate während der COVID-19-Pandemie, einhergehend mit sozialer Distanzierung über ein Jahr (01.03.2020-01.03.2021). Es wurde gezeigt, dass die Rezidivrate des iNS, während der COVID-19-Pandemie signifikant geringer

war ($p = < 0,01$). In dem Vorpandemiezeitraum betrug die Rate 1 Rezidiv/Kind/a. Im Pandemiezeitraum lag sie bei 0,6 Rezidiven/Kind/a. Der signifikante Unterschied zwischen den Zeiträumen wurde mithilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben bestimmt. Die Autoren stellten ebenfalls eine signifikant geringere Hospitalisierungsrate ($p = < 0,01$) während dem ersten Jahr der COVID-19-Pandemie fest (Vorpandemiezeitraum: 0,5 Krankenhausaufenthalte/Kind/a; COVID-19-Pandemie: 0,1 Krankenaufenthalte/Kind/a).³⁸

Eine vergleichbare Studie aus Deutschland gibt es nicht. Außerdem untersuchten beide Studien nicht die Effekte einer COVID-19-Impfung und nur den Zeitraum bis maximal März 2021. Diese Punkte stellen eine Forschungslücke dar.

In der Literatur lassen sich einzelne Rezidive im zeitlichen Zusammenhang zu einer COVID-19-Impfung bei Kindern finden. Güngör et al. berichteten in dem „*Journal of Pediatrics and Child Health*“, publiziert am 13.04.2022, von zwei Mädchen aus Ankara mit iNS. Ein 17-jähriges Mädchen entwickelte 19 Tage nach der zweiten COVID-19-Impfung ein Rezidiv. Das andere Mädchen, welches zu dem Zeitpunkt 17,5 Jahre alt war, zeigte 12 Tage nach ihrer zweiten Impfung ein Rezidiv. Sekundäre Ursachen als Auslöser für das Rezidiv wurden für beide Fälle ausgeschlossen. Zudem beobachteten die Autoren in ihrer Klinik bei 5 von 16 Kindern mit iNS und einer SARS-CoV-2-Infektion ein Rezidiv.³⁹

Eine retrospektive polyzentrische Studie aus Frankreich zeigte bei Erwachsenen mit einem iNS, dass der Mittelwert vom Auftreten eines Rezidivs nach einer COVID-19-Impfung bei 17,5 Tagen lag.⁴⁰

Die Schulschließungen sind in der Bevölkerung vielfach diskutiert worden. Zum Stand der Forschung gibt es eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Krankenhausthygiene (DGKH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), wo sich die Gesellschaften zum Beginn der vierten COVID-19-Welle gegen eine erneute Schließung der Schulen aussprachen.⁴¹

Mit Blick auf die Inzidenzen von Atemwegserkrankungen bei den Kindern während der Zeit der Pandemie, lässt sich erkennen, dass es hier einen deutlichen Rückgang gab.

In dem GrippeWeb-Wochenbericht der KW 52/21 sind die geschätzten Raten von Personen mit akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) und grippeähnlichen Erkrankungen (ILI: ARE mit Fieber) in die Gruppen Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) dargestellt. Verglichen wird ab der zweiten Jahreshälfte von 2019 bis zum Ende von 2021. Zu Beginn der COVID-19-Pandemie im Frühjahr 2020 lässt sich ein deutlicher Abfall der ARE- und ILI-Raten erkennen. Bis zum Ende des Jahres stiegen die Raten wieder leicht an, blieben aber unter

dem Vorpandemiejahresniveau. Im ersten Quartal des Jahres 2021 lagen beide Raten deutlich unterhalb der Raten im gleichen Zeitraum 2020 (ohne Pandemie). Im weiteren Verlauf des Jahres 2021 waren ARE und ILI wieder häufiger. Sie lagen höher als im ersten Pandemiejahr 2020 und erreichten zum Ende des Jahres 2021 teilweise das Vorpandemiejahresniveau von 2019 (s. Abbildung 5 und 6).⁴²

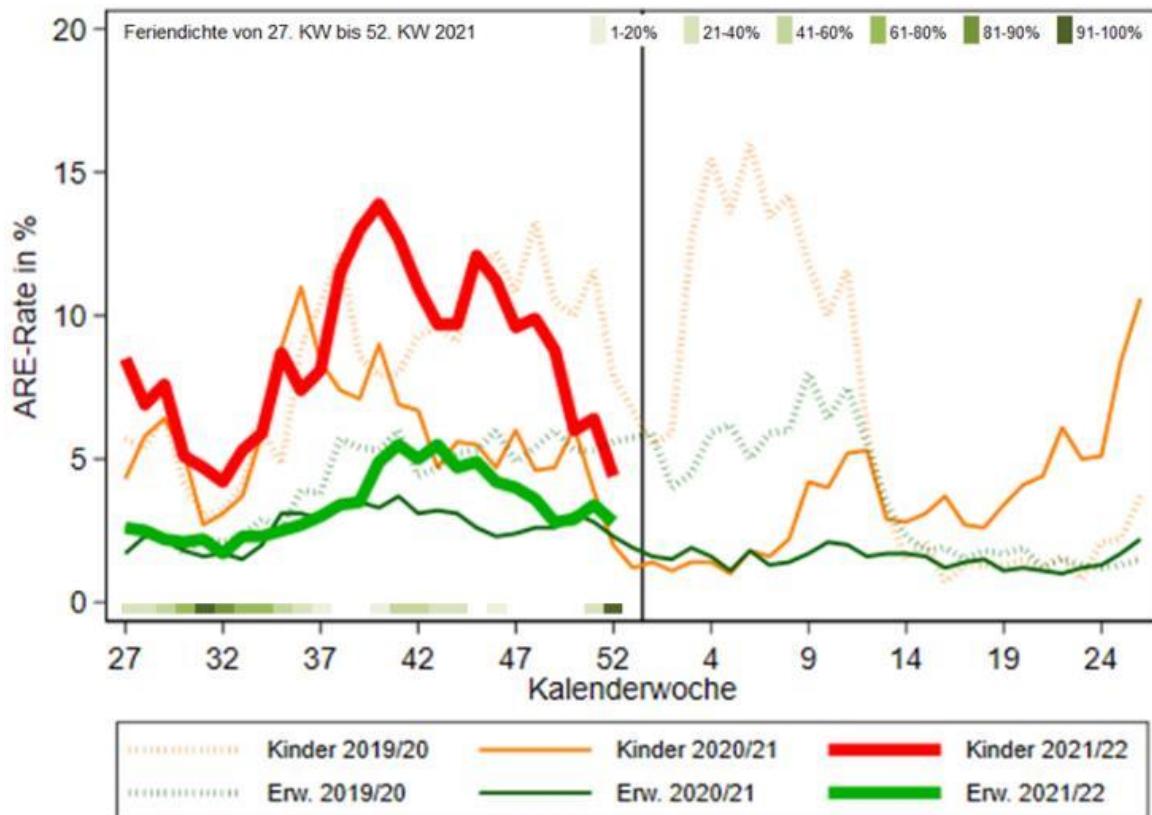


Abbildung 5: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2019/20-2021/22.⁴²

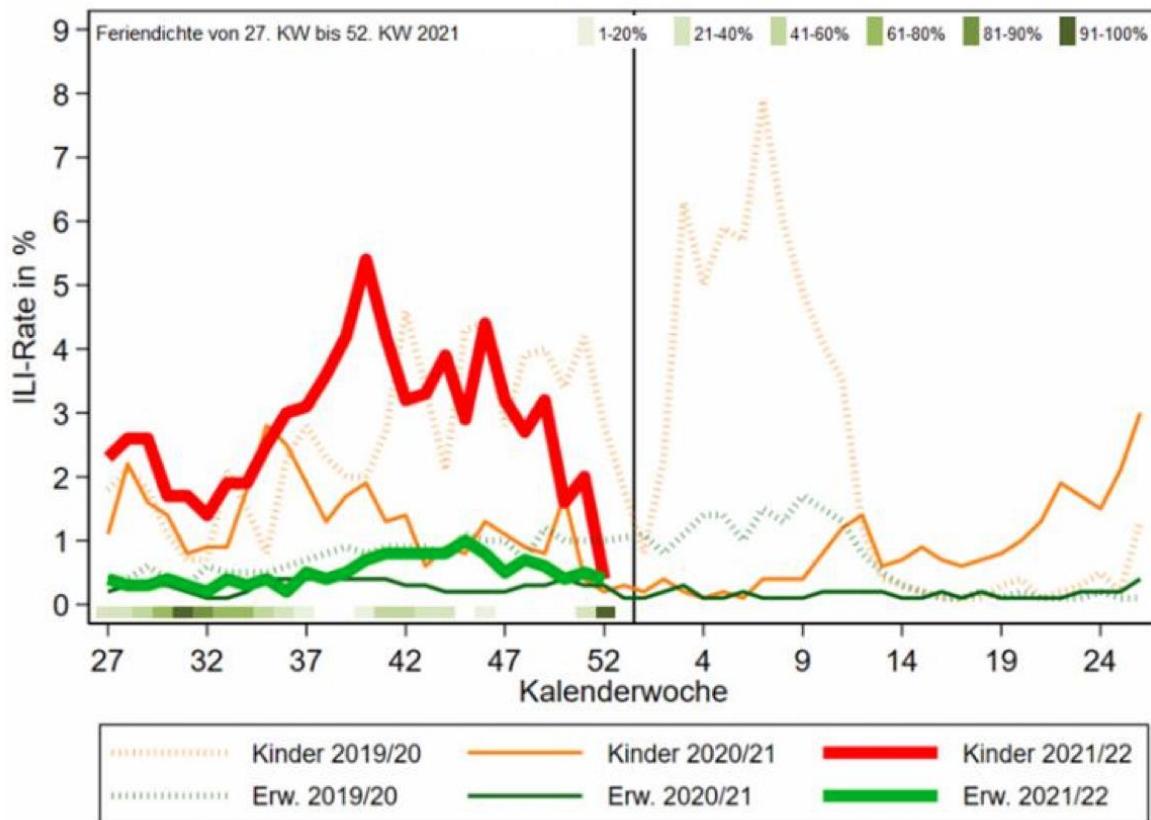


Abbildung 6: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2019/20-2021/22.⁴²

Weitere Abbildungen in dem GrippeWeb-Wochenbericht zeigen die ARE- und ILI-Raten mit Unterscheidung der Altersgruppen 0-4 Jahre und 5-14 Jahre für die zweite Jahreshälfte 2020 und das Jahr 2021. Für die Kinder von 0-4 Jahren waren die Raten höher als für die Kinder von 5-14 Jahren. Vor allem in der zweiten Hälfte des Jahres 2021 sieht man ein sehr hohes Niveau, bis zu einer maximalen ARE-Rate von 24 % und einer maximalen ILI-Rate von 12 %. Zum gleichen Zeitpunkt im Jahr 2020 lagen die Raten für die 0-4 Jahre alten Kindern niedriger, bei einer ARE-Rate von maximal 14 % und ILI-Rate von 4 % (s. Abbildung 7 und 8).⁴²

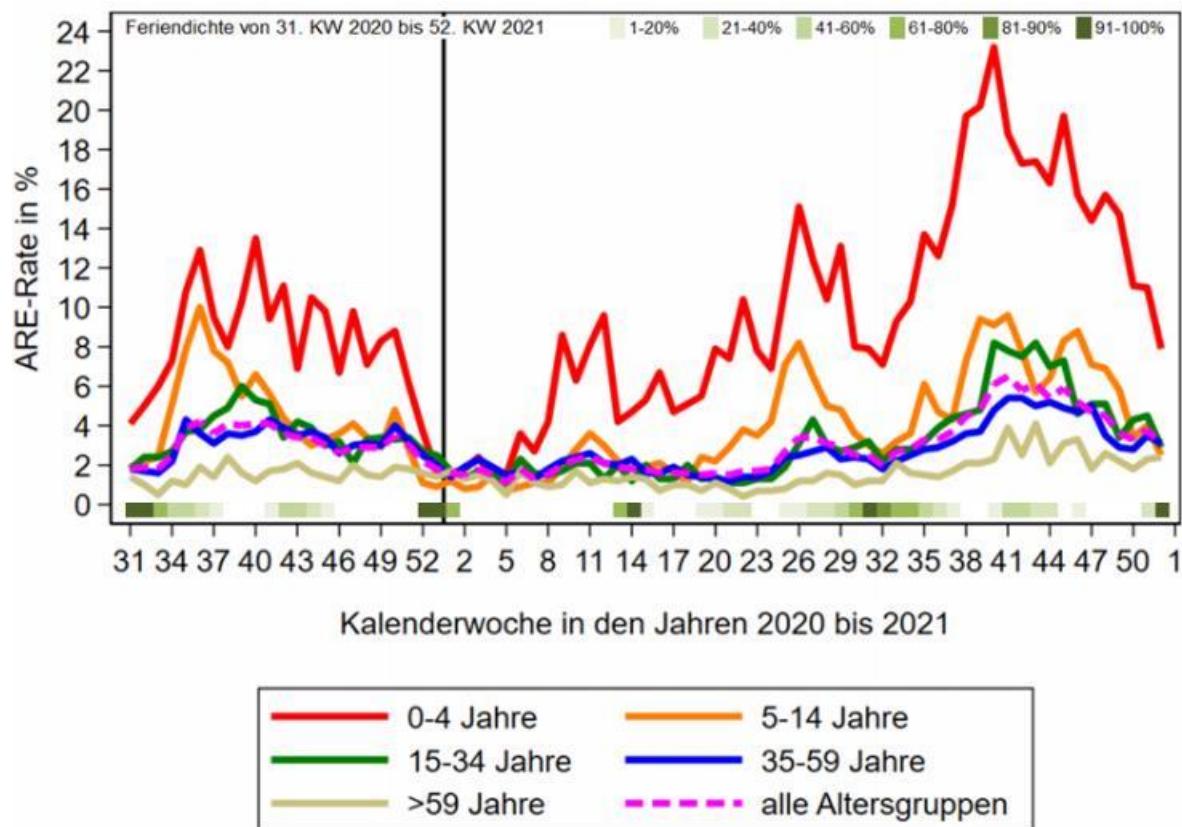


Abbildung 7: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für fünf Altersgruppen von der 31. KW 2020 bis zur 52. KW 2021. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen.⁴²

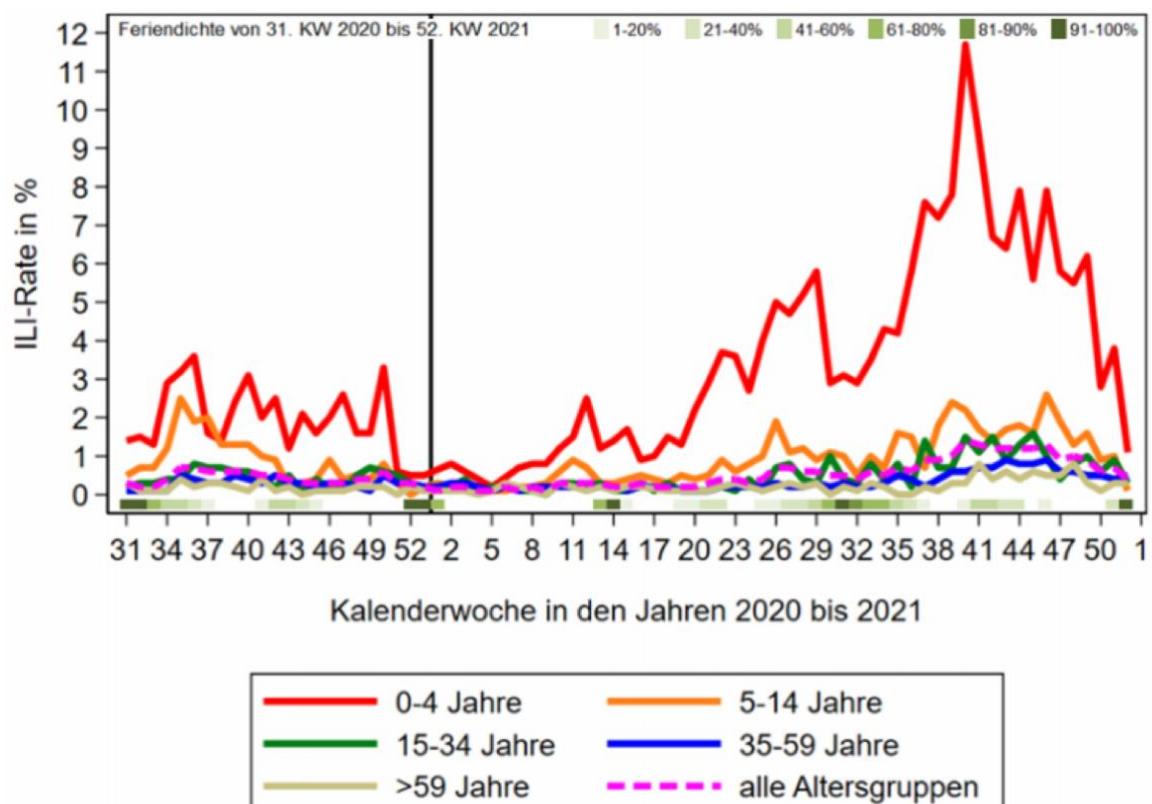


Abbildung 8: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für fünf Altersgruppen von der 31. KW 2020 bis zur 52. KW 2021. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen.⁴²

Im GrippeWeb-Wochenbericht der KW 51 und 52 im Jahr 2022 (drittes Pandemiejahr) sind die geschätzten Raten von Personen mit ARE und ILI der Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsenen (ab 15 Jahre) in dem Zeitraum von der KW 40/21 bis 52/22 dargestellt. Generell lag die Rate für ARE und ILI bei den Kindern höher als bei den Erwachsenen. Die ARE- und ILI-Rate lag bei den Kindern zum Beginn des Jahres 2022 höher als im zweiten Pandemiejahr 2021. Ab KW 27 nähern sich die Raten von 2021 und 2022 an. Zum Ende des Jahres 2022 sieht man einen deutlichen Anstieg beider Raten. Die ARE-Rate stieg ab der KW 45 bis maximal 24 % an. Im Jahr davor lag sie zu dem Zeitpunkt bei maximal 12 %. Auch die ILI-Rate stieg ab KW 45 auf maximal 14 % an. Im Jahr 2021 lag sie bei maximal 4 % (s. Abbildung 9 und 10).⁴³

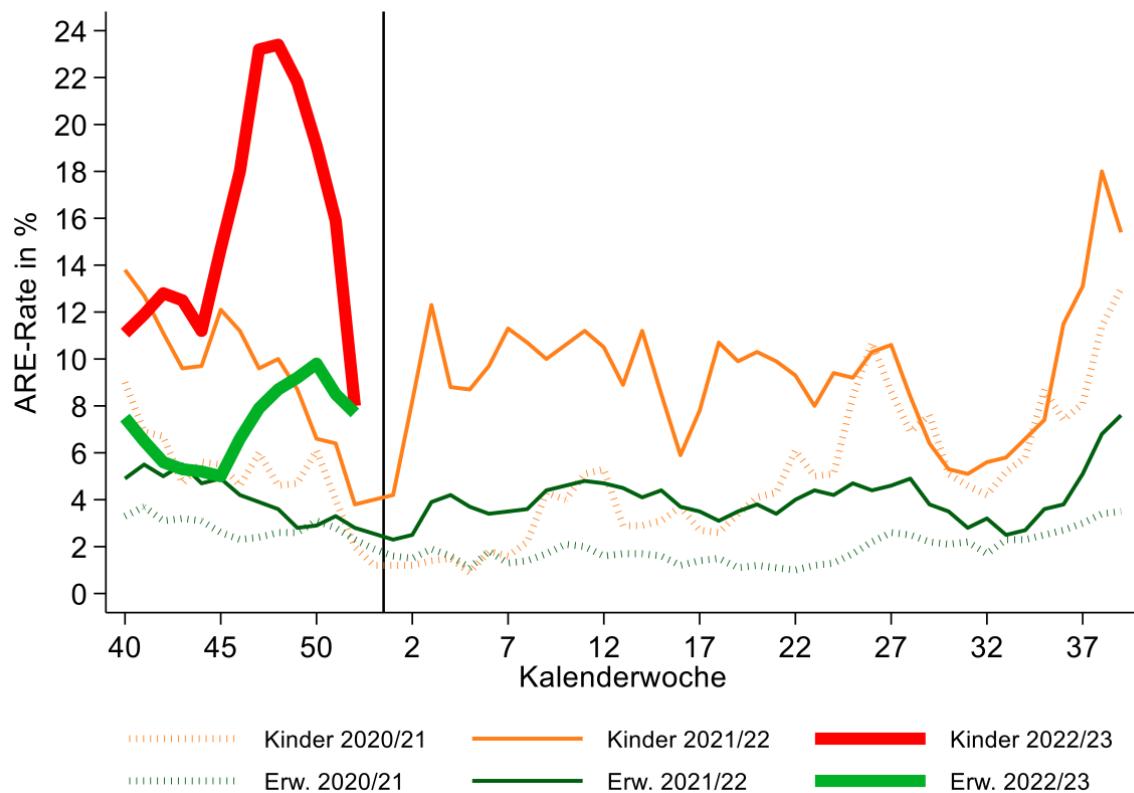


Abbildung 9: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2020/21-2022/23.⁴³

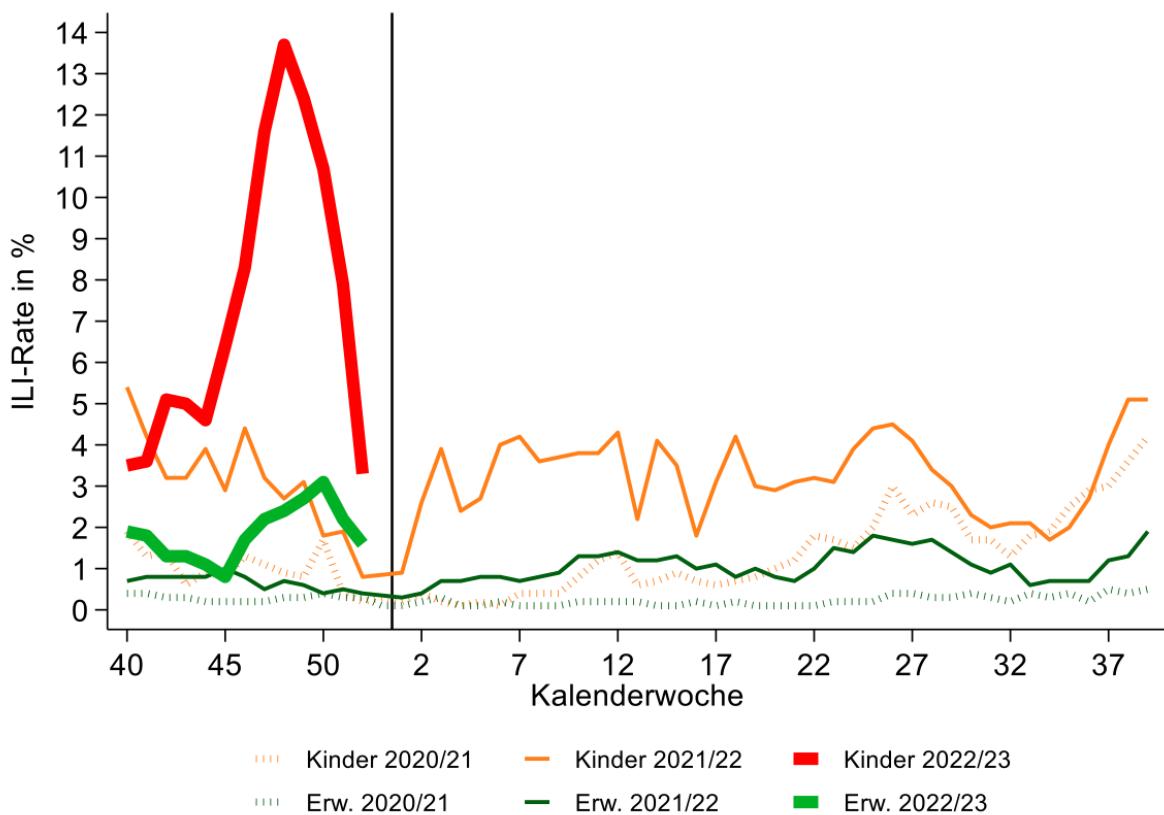


Abbildung 10: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2020/21-2022/23.⁴³

Bei der Unterscheidung zwischen Kinder von 0-4 Jahren und 5-14 Jahren, waren die Raten bei den 0-4 Jahre alten Kinder zu allen Zeitpunkten am höchsten. Im Vergleich zum Jahr 2021 waren die Raten bei den 0-4 Jahre alten Kindern nochmals höher (maximal 30 %). Aber auch die Rate der 5-14 Jahre alten Kinder war deutlich höher als im Jahr 2021 (s. Abbildung 11 und 12).⁴³

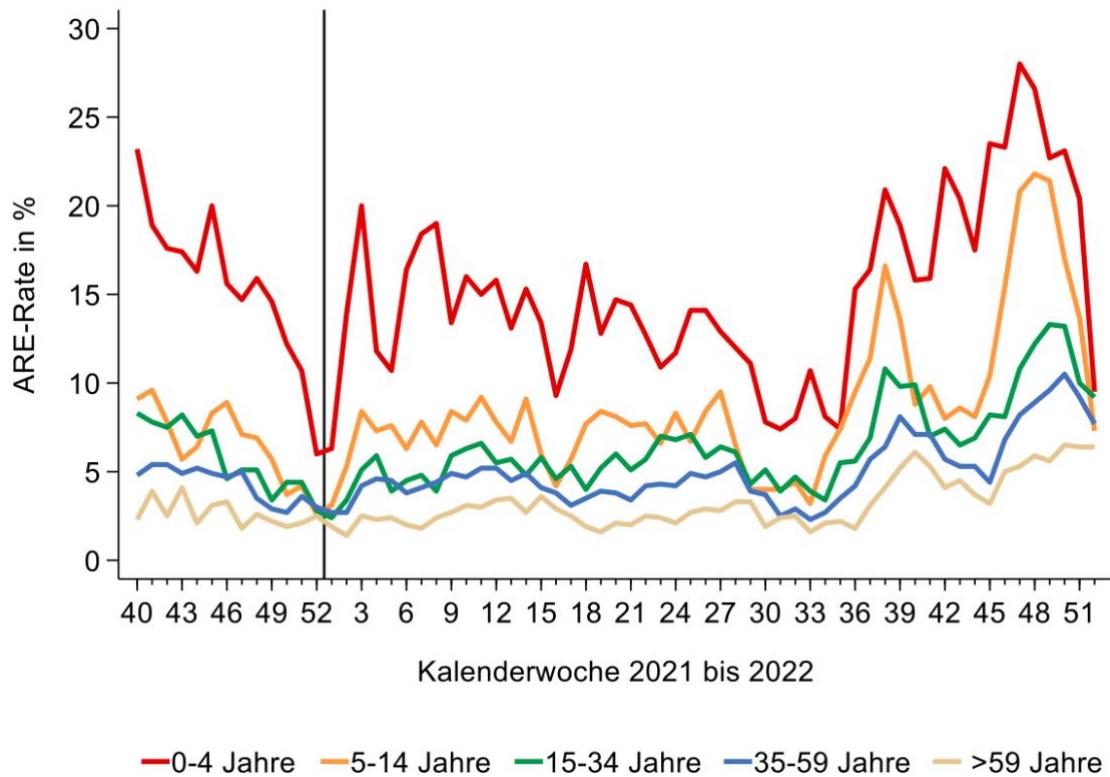


Abbildung 11: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für fünf Altersgruppen von der 40. KW 2021 bis zur 52. KW 2022. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen.⁴³

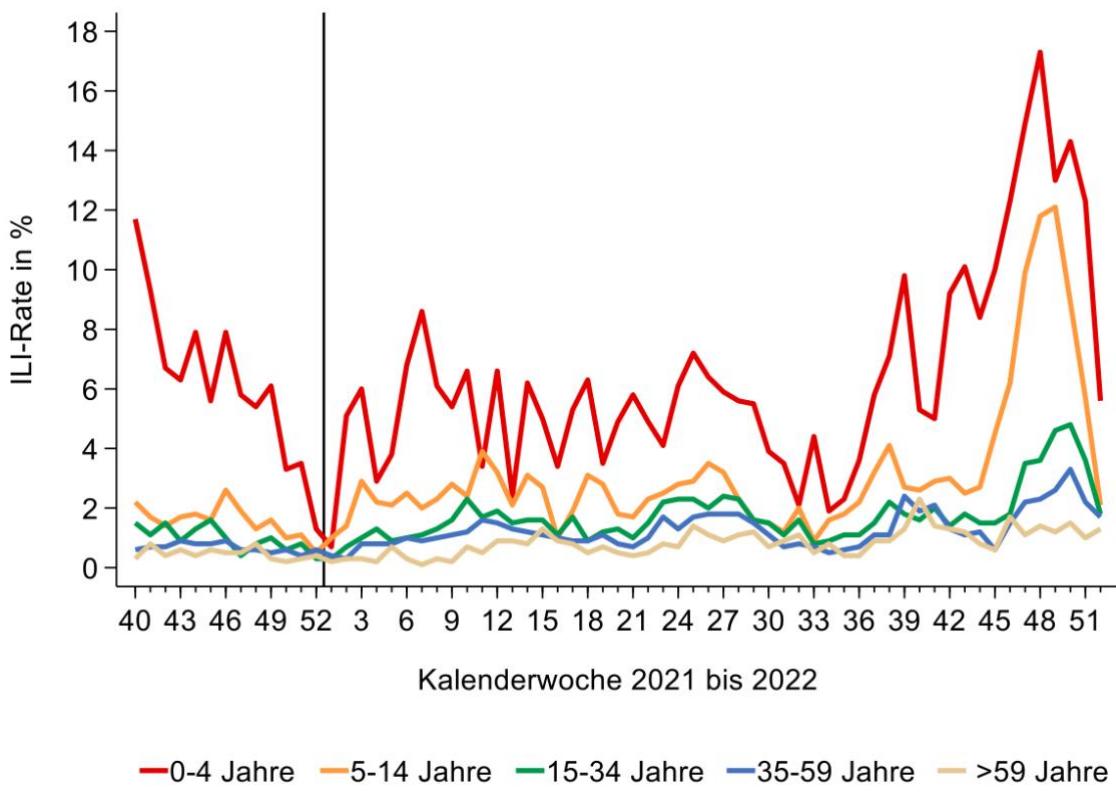


Abbildung 12: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für fünf Altersgruppen von der 40. KW 2021 bis zur 52. KW 2022. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen.⁴³

2.4. Relevanz

Das Thema der COVID-19-Pandemie hat mit ihren Folgen auch nach über drei Jahren weiterhin eine sehr große Relevanz und Aktualität auf der ganzen Welt. Im März 2020 erklärte die WHO die Ausbreitung von SARS-CoV-2 zur Pandemie.⁶ Am 05.05.2023 bezeichnete der Generaldirektor der WHO Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus COVID-19 als ein bleibendes Gesundheitsproblem, welches aber keine international gesundheitliche Notlage mehr darstelle.³⁶

In jüngster Zeit wird vielfach über die getroffenen Maßnahmen und die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie diskutiert, wobei mittlerweile auch immer wieder die Kinder in den Mittelpunkt gerückt werden.

Beim iNS treten in Deutschland jedes Jahr 200 bis 250 Neuerkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren auf.² Zentraler Aspekt dieser Arbeit ist die Darstellung dieser chronisch-rezidivierenden Erkrankung bei Kindern und deren Verlauf zu Zeiten einer Pandemie. Da Infektionen eine häufige Ursache für Rezidive darstellen, ist die Erkrankung beispielhaft geeignet zur Darstellung des Einflusses der gegen COVID-19 gerichteten Maßnahmen, da diese zu sinkenden respiratorischen Erkrankungen in der Bevölkerung führten.⁴⁴

Die vorliegende Studie ist die erste zur Rezidivrate des iNS während der COVID-19-Pandemie in Deutschland. Zudem umfassten die bisher durchgeführten internationalen Studien nur den Zeitraum bis maximal März 2021. Um die Verbindung zwischen den unterschiedlichen Maßnahmen, den fluktuierenden respiratorischen Erkrankungen und der Rezidivrate darstellen zu können, muss ein längerer Zeitraum untersucht werden. In dieser Untersuchung werden zudem die Auswirkungen einer COVID-19-Impfung in einer Kohorte von Kindern mit iNS dargestellt.

2.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die Ausgangssituation für die Arbeit war die COVID-19-Pandemie mit Lockdowns, Hygienemaßnahmen, sozialer Distanzierung und Schulschließungen. Im Verlauf der Pandemie wurden die Maßnahmen sukzessiv beendet.

Wir gehen davon aus, dass die Kinder besonders in den beiden Jahren 2020 und 2021 geringeren Kontakten zu potenziellen Krankheitserregern ausgesetzt waren. Die GrippeWeb-Wochenberichte zeigten, dass im dritten Pandemiejahr 2022 wieder mehr akute Atemwegserkrankungen bei den Kindern auftraten.

Das konkrete Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob es einen signifikanten Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Rezidivanzahl und Rezidivhäufigkeit in den Pandemiejahren 2020, 2021 und 2022 sowie den einzelnen COVID-19-Wellen gab. Als Referenz wird das Vorpandemiejahr 2019 genommen. Im Rahmen dieser Studie soll erörtert werden, welchen Einfluss die Lockdowns, Kontaktbeschränkungen und Hygienemaßnahmen auf die Rezidivrate in der Kohorte hatten. Wir vermuten, dass es in den beiden Pandemiejahren 2020 und 2021, wo viele Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie ergriffen wurden, eine geringere Rezidivanzahl und -häufigkeit bei Kindern mit iNS gab. Eine weitere Hypothese ist, dass es im Jahr 2022 einen Anstieg der Rezidive im Vergleich zu den beiden vorherigen Pandemiejahren gab, da viele Maßnahmen beendet wurden und die Raten der Atemwegserkrankungen wieder anstiegen.

Ein Teilziel dieser Arbeit ist es zu ermitteln, ob und wie sich die Schulschließungen auf die Rezidivanzahl und Rezidivhäufigkeit auswirkten.

Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, ob es in der Kohorte Fälle gab, wo es nach dem Vorliegen eines positiven SARS-CoV-2 Tests zu einem Rezidiv im zeitlichen Zusammenhang kam. Außerdem wollen wir betrachten, ob nach einer COVID-19-Impfung ein Rezidiv mit zeitlichem Zusammenhang auftrat. Beides soll hinsichtlich der Kausalität erörtert werden. Die Fragestellung ist, ob eine COVID-19-Impfung oder SARS-CoV-2-Infektion als kausaler Auslöser eines Rezidivs gewertet werden kann.

Diese Arbeit könnte Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen in Bezug auf den Einfluss von COVID-19 auf chronische Erkrankungen, sowie die Auswirkungen der getroffenen Maßnahmen auf deren Verlauf geben. Im Hinblick auf die Gefahr von weiteren Pandemien soll erörtert werden, wie sich Schutzmaßnahmen auf die Rezidivrate des iNS auswirken.

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Untersuchte Patient:innen

Bei der Arbeit handelt es sich um eine monozentrisch retrospektive anonymisierte Untersuchung. Es wurden 135 pädiatrisch-nephrologische Patient:innen der Uniklinik Köln untersucht, bei denen ein nephrotisches Syndrom mit den Diagnosen „N04.0 Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion“, „N04.1 Nephrotisches Syndrom: Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen“ oder „N04.9 Nephrotisches Syndrom. Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet“ festgestellt wurde, die dem Krankheitsbild des idiopathischen nephrotischen Syndroms zugeordnet werden konnten. Kinder, bei denen die Manifestation nach dem 31.12.2018 auftrat, wurden nicht eingeschlossen, da diese in dem Zeitraum vor ihrer Manifestation kein Rezidiv hätten entwickeln können. Im Jahr 2019 wurde bei 12 Patient:innen, im Jahr 2020 bei 11 Patient:innen und im Jahr 2021 bei 13 Patient:innen im kindernephrologischen Zentrum der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Köln bzw. deren Einzugsgebiet die Manifestation eines idiopathisch nephrotischen Syndroms diagnostiziert. Kinder mit einem genetisch bedingten nephrotischen Syndrom bzw. solche mit der Manifestation eines kongenitalen oder infantilen nephrotischen Syndroms wurden nicht eingeschlossen.

Im Untersuchungszeitraum fand bei 35 Patient:innen ein Verlust von Folgemaßnahmen (lost-to-follow-up) statt, die meisten sind in eine Weiterbehandlung durch eine nephrologische Ambulanz für Erwachsene gewechselt. Diese Patient:innen wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

Insgesamt wurden 64 Patient:innen in die anonymisierte retrospektiv-deskriptive Studie eingeschlossen und über den Zeitraum der Jahre 2019, 2020, 2021 und 2022 hinsichtlich ihrer Rezidive untersucht (s. Abbildung 13).

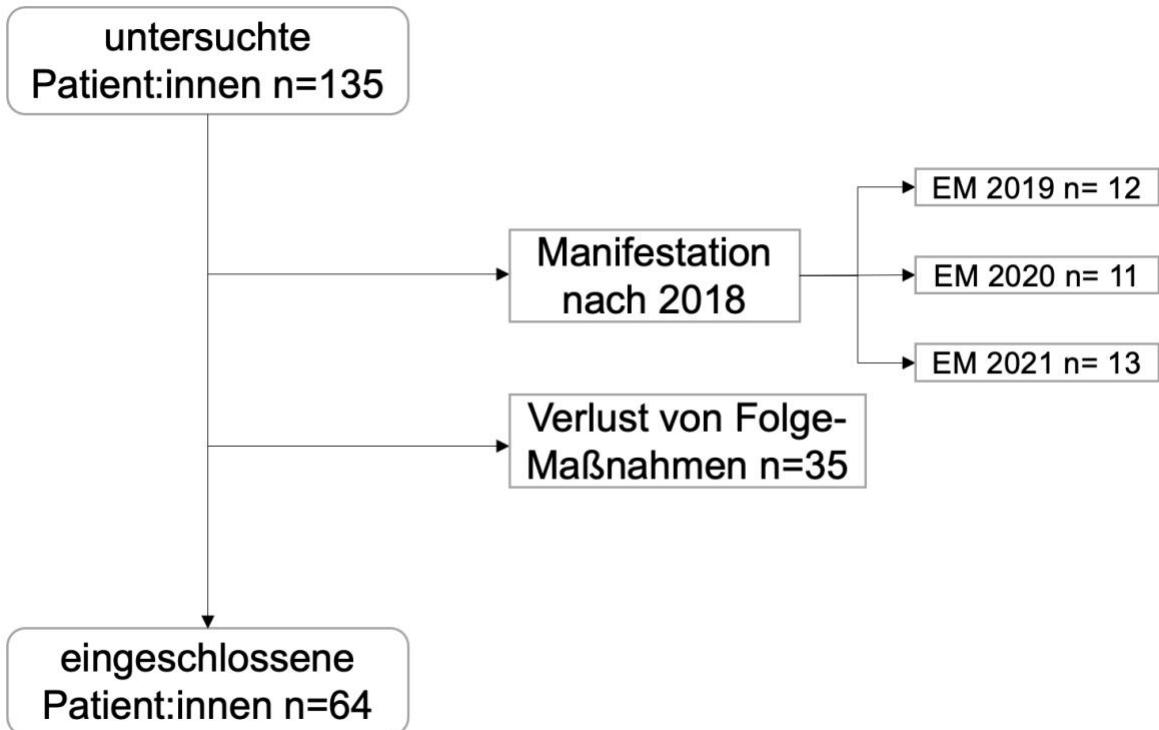


Abbildung 13: Flussdiagramm untersuchte und eingeschlossene Patient:innen.

3.1.2. Zeiträume

Die untersuchten Zeiträume sind mithilfe der retrospektiven Phaseneinteilung des RKIs in Wellen unterteilt. Die erste COVID-19-Welle ereignete sich vom Beginn der KW 10/2020 (02.03.2020) bis zum Ende der KW 20/2020 (17.05.2020). Sie dauerte 77 Tage an.

Darauf folgte das Sommerplateau 2020 vom 18.05.2020 (Anfang KW 21/2020) bis zum 27.09.2020 (Ende KW 39/2020), welches in dieser Arbeit als Sommerplateau 1 benannt ist. Es erstreckte sich über 133 Tage.

Die zweite Welle ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Anfang der KW 40/2020 (28.09.2020) bis zum Ende der KW 08/2021 (22.02.2021) und bestand für 148 Tage.

Daraufhin schloss sich die 111 Tage lange dritte Welle, vom 23.02.-13.06.2021 (KW 09/2021 bis 23/2021), an.

Das Sommerplateau 2021 (49 Tage), welches in dieser Arbeit als Sommerplateau 2 benannt ist, ereignete sich vom Beginn der KW 24/2021 (14.06.2021) bis zum Ende der KW 30/2021 (01.08.2021).

Die vierte COVID-19-Welle ist definiert als der Zeitraum zwischen dem 02.08.2021 (Anfang KW 31/2021) bis zum 26.12.2021 (Ende KW 51/2021). Sie umfasste eine Länge von 147 Tagen.

Darauf folgte am 27.12.2021 (Anfang KW 52/2021) die fünfte Welle, die bis zum 29.05.2022 (Ende KW 21/2022) andauerte und sich über 154 Tage erstreckte.

Die sechste Welle hat am 30.05.2022 (KW 22/2022) begonnen und das Ende ist zum Stand des 15.09.2022 noch nicht definiert (s. Tabelle 2).

Die definierten Wellen und Sommerplateaus werden mit dem gleichen Zeitraum im Vorpandemiejahr 2019 verglichen, damit der Einfluss jahreszeitlicher Schwankungen auf die Ergebnisse vermieden werden kann. Das Vorpandemiejahr 2019 stellt das Referenzjahr dar.

Tabelle 2: Retrospektive Phaseneinteilung der COVID-19-Wellen in Deutschland mit Daten des Robert Koch Instituts³⁰

Name	Beginn (KW)	Ende (KW)
Erste COVID-19-Welle	10/2020	20/2020
Sommerplateau 2020	21/2020	39/2020
Zweite COVID-19-Welle	40/2020	08/2021
Dritte COVID-19-Welle	9/2021	23/2021
Sommerplateau 2021	24/2021	30/2021
Vierte COVID-19-Welle	31/2021	51/2021
Fünfte COVID-19-Welle	52/2021	21/2022
Sechste COVID-19-Welle	22/2022	*

Während der COVID-19-Pandemie kam es immer wieder zu Kita- und Schulschließungen, die auch die untersuchte Kohorte betrafen. Besonders im Jahr 2021 waren die Schließungen von den COVID-19-Inzidenzen abhängig und es fand Wechselunterricht statt. Deshalb ist die hier getroffene Einteilung nur als ungefähre Darstellung der Schulschließungen zu sehen. Diese spiegelt den Ablauf der Schließungen und Öffnungen nicht auf den Tag genau wieder.

Für die Festlegung der Zeitpunkte, in denen die Kitas und Schulen im Jahr 2020 geschlossen waren, ist eine Übersicht der Maßnahmen des RKIs verwendet worden. Die erste Schulschließung ist festgelegt als der Zeitraum zwischen dem 15.03.-20.04.2020 (37 Tage). Ab dem 20.04.2020 durften Schulschließungen gestaffelt aufgehoben werden.¹⁸

Die zweite Schulschließung begann mit Inkrafttreten des bundesweiten Lockdowns am 16.12.2020.¹⁹ Zur Vereinfachung ist der Zeitraum der zweiten Schulschließung bis zum 31.05.2021 gewählt und dauerte 167 Tage an. Daraufhin kehrten Schulen mit einer stabilen Inzidenz von unter 100 zum Präsenzunterricht zurück.²⁷

Um einen Einfluss der Schulschließungen in der COVID-19-Pandemie auf die Rezidivanzahl und -häufigkeit untersuchen zu können, werden die Schulschließungen zum einen mit dem gleichen Zeitraum im Vorpandemiejahr 2019 verglichen. Zum anderen werden sie in Relation zur 4. COVID-19-Welle gesetzt, da in diesem Zeitraum keine Schließungen der Schulen mehr erfolgten.

3.2. Methoden

3.2.1. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 29. Da die Kohorte zu jeweils zwei unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht wurde, wobei der eine Zeitpunkt jeweils im Referenzjahr 2019 lag und der andere Zeitpunkt unter Einfluss der COVID-19-Pandemie, wurden statistische Tests für zwei abhängige Stichproben verwendet. Durch eine grafische Prüfung auf Normalität mittels Histogramm, sowie der analytischen Prüfung mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilks-Test zeigte sich, dass die Stichprobe nicht normalverteilt war.

Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Kindern mit mindestens einem Rezidiv oder keinem Rezidiv zwischen dem Vorpandemiejahr und den Pandemiejahren wurde der McNemar-Test verwendet. Das Vorpandemiejahr 2019, die Pandemiejahre 2020,2021,2022 und die definierten Zeiträume (COVID-19-Wellen und Schulschließungen jeweils während der Pandemie und entsprechend im Referenzjahr 2019) stellten die Variablen dar. Die Testvariable, ob die Kinder in dem Zeitraum mindestens ein Rezidiv entwickelten, war dabei binär skaliert.

Um einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Rezidive zu überprüfen, wurde der Wilcoxon Test durchgeführt. Berechnet wurde dies mit der Gesamtheit der Kohorte. Hierbei wurden ebenfalls die einzelnen Zeiträume als Variablen festgelegt und die Berechnungen wurden mit der Anzahl der Rezidive pro Tag pro Patient:in durchgeführt. Es wurden die Rezidive pro Tag pro Kind für die gesamte Kohorte bestimmt, sowie der Mittelwert von Rezidiven/Tag pro Patient:in mit Standardabweichung. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ bei beiden Tests gewählt, womit die Alternativhypothese, dass die Pandemie einen signifikanten Einfluss hatte, angenommen worden ist.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel. Für die Tabellen und Abbildungen wurden Microsoft Word und PowerPoint verwendet. Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken PubMed und Google Scholar, sowie das Buch „Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter“¹ verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Charakteristika des Patient:innenkollektivs

4.1.1. Alter, Geschlecht, Manifestation, Biopsie, Steroidansprechen, Medikamente

Die Kohorte dieser Arbeit umfasste 64 Patient:innen von denen 45 Kinder (70,3 %) männlich und 19 Kinder (29,7 %) weiblich waren. Das mediane Lebensalter lag zum Beginn des Beobachtungszeitraumes (01.01.2019) bei 8,92 Jahren, wobei der Interquartilsabstand (IQR) 5,15-10,75 Jahre betrug. Die Patient:innen waren bei Manifestation im Median 3,8 Jahre alt, mit einem IQR von 2,8-5,3 Jahren.

Die Erkrankungsdauer der Kinder in der Kohorte lag zum Beginn des Beobachtungszeitraumes im Median bei 2,71 Jahre (IQR 1,46-6,29 Jahre).

Bei 24 Patient:innen (37,5 %) wurde aufgrund der klinischen Symptomatik und des typischen Manifestationsalters keine Biopsie der Nieren durchgeführt. 40 Patient:innen (62,5 %) bekamen eine Biopsie, dort wurde bei 32 Patient:innen (50 % der Kohorte) eine MCGN und bei 8 Patient:innen (12,5 % der Kohorte) eine fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) diagnostiziert. Insgesamt hatten $\frac{3}{4}$ der Kinder ein steroidsensibles nephrotisches Syndrom (SSNS), über die Hälfte zeigte einen komplizierten Verlauf. 14 Kinder waren steroidsensibel (21,9 %), 19 waren steroidabhängig (29,7 %), 15 hatten ein steroidresistentes nephrotisches Syndrom (23,4 %) und 16 Kinder (25 %) konnten den frequent relapsen zugeordnet werden (s. Tabelle 3). Die Einteilung erfolgte nach der klinischen Definition des iNS im Kindesalter (s. Tabelle 1).

Um eine Remission bei häufigen Rezidiven eines SSNS oder SDNS zu bewahren, wurden Patient:innen der Kohorte mit steroidsparenden Medikamenten behandelt. Im Vorpandemiejahr 2019 und im ersten Pandemiejahr 2020 erhielten jeweils 44 Kinder (68,75 %) eine remissionserhaltende immunsuppressive Therapie. Während des zweiten Pandemiejahres wurden 40 Kinder (62,5 %) und im dritten Pandemiejahr 29 Patient:innen (45,31 %) mit einem steroidsparenden Medikament dauertherapiert. Die eingesetzten Medikamente waren Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A und Tacrolimus), Mycophenolatmofetil und Rituximab.

Tabelle 3: Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen

<u>Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen</u>		n = 64
Alter in Jahren, Median		8,92 (IQR 5,15-10,75)
Alter bei Manifestation in Jahren, Median		3,8 (IQR 2,8-5,3)
Geschlecht		
	<i>männlich</i>	45 (70,3 %)
	<i>weiblich</i>	19 (29,7 %)
Biopsie		
	<i>keine Biopsie</i>	24 (37,5 %)
	<i>MCGN</i>	32 (50 %)
	<i>FSGS</i>	8 (12,5 %)
Steroidansprechen		
	<i>SSNS</i>	14 (21,9 %)
	<i>SDNS</i>	19 (29,7 %)
	<i>SRNS</i>	15 (23,4 %)
	<i>FR</i>	16 (25 %)

4.1.2. COVID-19-Impfungen und SARS-CoV-2-Infektionen in der Kohorte

Bis zum 31.12.2022 erhielten 23 (36 %) der Patient:innen mindestens eine COVID-19-Impfung. Geimpft wurden die Kinder mit dem mRNA-Impfstoff COMIRNATY ® von Biontech/Pfizer. Bei 22 (34 %) Kindern erfolgte keine Impfung. Der Impfstatus war bei 19 (30 %) Patient:innen retrospektiv nicht analysierbar (s. Abbildung 14).

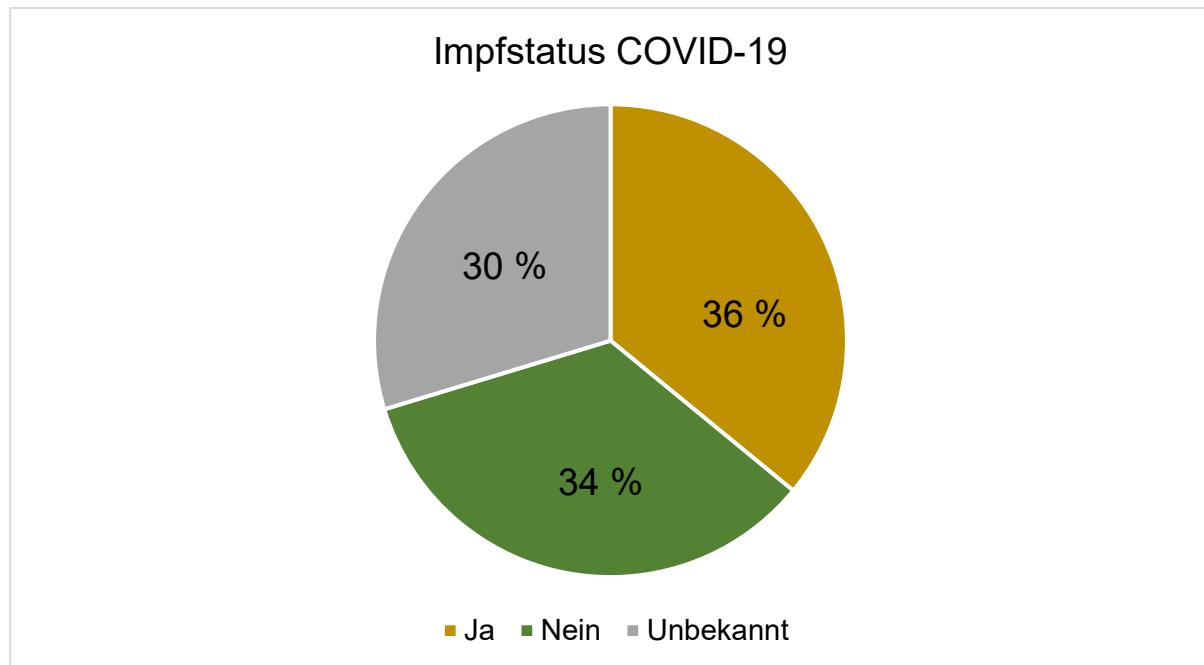


Abbildung 14: Tortendiagramm zum Impfstatus der Patient:innen

Im ersten Pandemiejahr 2020 wurde bei 2 Patient:innen (3 %) eine Infektion mit SARS-CoV-2 nachgewiesen. Ein Jahr später fand sich ein Nachweis für das Virus bei 8 Patient:innen (13 %). Im dritten Pandemiejahr gab es einen weiteren Anstieg der Infektionen. 2022 konnte das Virus bei 15 Kindern (23 %) nachgewiesen werden. 2 dieser 15 Kinder hatten bereits im Jahr 2021 eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion. Insgesamt hatten 23/64 Kinder (35,9%) der Kohorte eine nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektion (s. Abbildung 15).

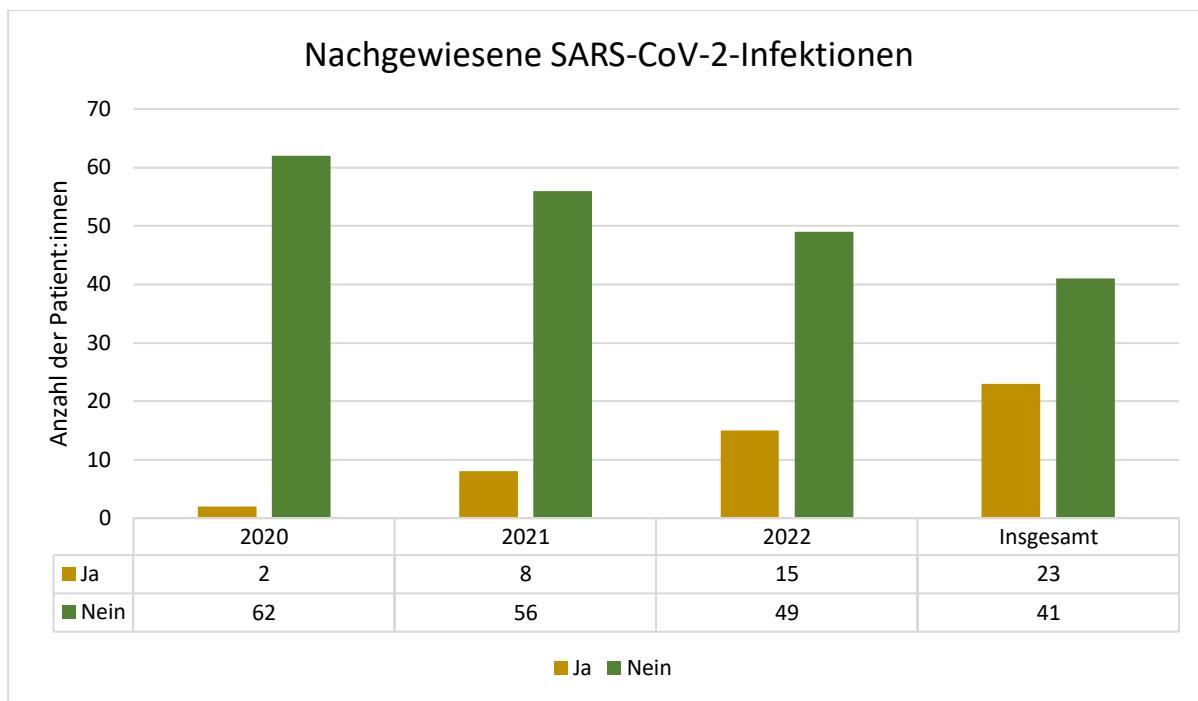


Abbildung 15: Balkendiagramm zu nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektionen in der Kohorte in den Pandemiejahren 2020, 2021, 2022 und insgesamt.

4.2. Medianes Alter der Kinder mit Rezidiv

Das mediane Alter der Kinder, die in dem Beobachtungszeitraum zwischen 2019 und 2022 ein Rezidiv entwickelten, stieg von 9,5 Jahren im Jahr 2019 auf 13,9 Jahre im Jahr 2022. Es zeigte sich gleichläufig zur Zunahme des chronologischen Alters (s. Abbildung 16).

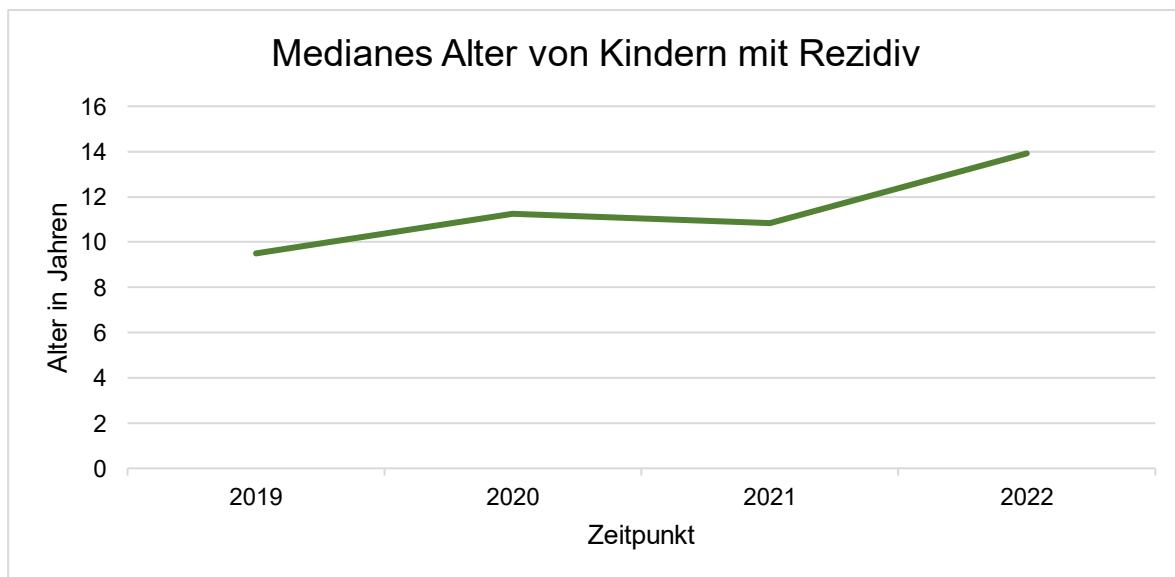


Abbildung 16: Medianes Alter der Kinder, die in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022 ein Rezidiv erlitten. Das mediane Alter wurde auf den 31.12. des jeweiligen Jahres berechnet.

4.3. Beschreibung der Häufigkeit von Rezidiven

4.3.1. Häufigkeit der Rezidive im Jahresvergleich

Im Referenzjahr 2019 ohne COVID-19-Pandemie hatten 38 Patient:innen (59,4 %) der Kohorte kein Rezidiv. Bei 26 Patient:innen (40,6 %) traten ein oder mehr Rezidive auf. Es entwickelten 11 Kinder ein Rezidiv, 12 Kinder jeweils zwei Rezidive, 2 Kinder drei Rezidive und 1 Kind vier Rezidive während des Vorpandemiejahres.

Im Jahr 2020 stieg die Anzahl der Kinder ohne Rezidiv auf 40 Patient:innen (62,5 %) an, wohingegen bei 24 Kindern (37,5 %) mindestens ein Rezidiv diagnostiziert wurde. 14 Kinder hatten ein Rezidiv, 5 Kinder zwei Rezidive, 4 Kinder drei Rezidive und 1 Kind zeigte vier Rezidive. Das Jahr 2020 stellte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,85$) im Hinblick auf die Häufigkeit der Patient:innen mit und ohne Rezidiv zum Jahr 2019 dar.

Im zweiten Pandemiejahr sank die Anzahl der Patient:innen mit mindestens einem Rezidiv auf 17 (26,6 %) ab. Bei 12 der Kinder trat ein Rezidiv, bei 4 Kinder zwei Rezidive auf und bei einem Kind wurden drei Rezidive beobachtet. Es entwickelten im Vergleich zum Referenzjahr 9 Kinder weniger und zum ersten Pandemiejahr 7 Kinder weniger ein Rezidiv. Bei 47 Kindern (73,4 %) wurde im Jahr 2021 kein Rezidiv diagnostiziert. Die Anzahl der Kinder mit Rezidiv sank im Jahr 2021, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,16$) zum Jahr 2019. Außerdem zeigte sich zu dem ersten Pandemiejahr 2020 ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,25$).

Während des letzten Jahres im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit trat bei 19 Kindern (29,7 %) mindestens ein Rezidiv auf. 2022 hatten 9 Kinder ein Rezidiv, 6 Kinder hatten jeweils 2 Rezidive und 4 Kinder erlitten drei Rezidive. Bei 45 Patient:innen (70,3 %) trat kein Rezidiv auf. Im Vergleich zu 2021 stieg die Anzahl der Kinder mit Rezidiv. Dies stellte sich nicht als signifikant dar ($p = 0,8$). Zwischen dem dritten Jahr der COVID-19-Pandemie und dem Vorpandemiejahr 2019 zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,25$). Daneben zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen dem Jahr 2022 und dem ersten Pandemiejahr 2020 ($p = 0,42$).

Die Alternativhypothese, dass die COVID-19-Pandemie einen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der Patient:innen mit Rezidiv hatte, konnte für die Pandemiejahre 2020, 2021 und 2022 nicht bestätigt werden (s. Tabelle 4 und Abbildung 17).

Tabelle 4: Häufigkeit der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Jahren gibt.

Zeitraum	Patient:innen mit 0 Rezidiven	Patient:innen mit ≥ 1 Rezidiv	p
Jahr 2019	38	26	
Jahr 2020	40	24	0,85
Jahr 2021	47	17	0,16
Jahr 2022	45	19	0,25

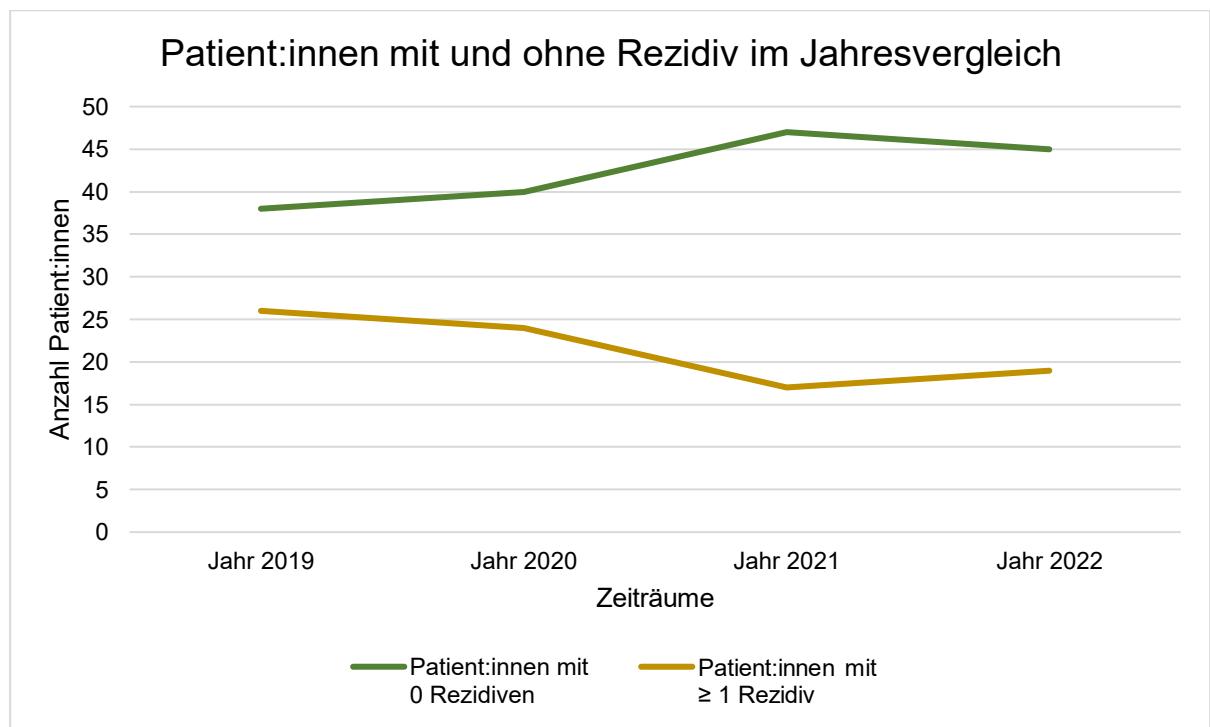


Abbildung 17: Verlauf von Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022.

Abbildung 17 zeigt den linearen Verlauf der Patient:innen ohne und mit ≥ 1 Rezidiv während der vier Jahre des Beobachtungszeitraumes. Die gelbe Linie zeigt, dass die Anzahl der Kinder mit Rezidiv in den ersten beiden Pandemiejahren im Vergleich zu 2019 sank. Im letzten Pandemiejahr 2022 stieg die Anzahl der Kinder, die ein Rezidiv hatten, an. Es wurde nicht das Vorpandemieniveau erreicht.

4.3.2. Häufigkeit der Rezidive im Wellenvergleich

Während der 1. Welle im Jahr 2020 (02.03.-17.05.2020) ereignete sich bei 55 der eingeschlossenen Patient:innen kein Rezidiv, diese Anzahl war im entsprechenden Zeitraum des Referenzjahres 2019 gleich. In beiden Jahren entwickelten 9 Kinder jeweils ein Rezidiv. Zwischen den Zeiträumen in den beiden Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 1$).

Im Zeitraum des Sommerplateaus 1 2020 wurde bei 54 Kindern kein Rezidiv festgestellt. 7 Kinder erlitten vom 18.05.-17.09.2020 ein Rezidiv und 3 Kinder hatten jeweils 2 Rezidive. Während des gleichen Zeitraumes im Jahr 2019 konnte bei 51 Patient:innen kein Rezidiv diagnostiziert werden, bei 13 Patient:innen entwickelte sich mindestens ein Rezidiv. Von denen hatten 11 Kinder die Diagnose von einem Rezidiv und 2 Kinder von zwei Rezidiven erhalten. Die Anzahl der Kinder mit Rezidiv war im Sommerplateau des Vorpandemiejahres höher. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,65$).

Während der 2. Welle (28.09.2020-22.02.2021) blieben 50 Patient:innen der Kohorte ohne Rezidiv, bei 14 Patient:innen konnte mindestens ein Rezidiv diagnostiziert werden. 11 Kinder hatten ein Rezidiv und 3 hatten zwei Rezidive. Im gleichen Zeitraum im Jahr 2019 konnte bei 48 Kindern kein Rezidiv festgestellt werden, 16 Patient:innen erhielten die Diagnose von mindestens einem Rezidiv. Bei 11 Kindern manifestierte sich ein Rezidiv und bei 5 Kindern waren es zwei Rezidive. Für den Zeitraum der zweiten Welle fand sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,84$). Die Anzahl der Kinder mit Rezidiv war aber auch hier im Vorpandemiejahr höher als im Zeitraum der COVID-19-Pandemie.

In der 3. Welle 2021, die sich am 23.02.2021 an die zweite Welle anschloss und bis zum 13.06.2021 andauerte, trat bei 55 Patient:innen kein Rezidiv auf. 9 Patient:innen entwickelten ein Rezidiv. Während des Zeitraumes im Jahr 2019 wurde bei 51 Kindern kein Rezidiv festgestellt. Bei 12 Patient:innen zeigte sich ein Rezidiv und bei einem Kind zwei Rezidive. Im Zeitraum der 3. Welle in der COVID-19-Pandemie entwickelten 4 Kinder weniger ein Rezidiv vergleichend zum identischen Zeitraum im Jahr 2019. Zwischen den beiden Zeiträumen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,5$).

Im Sommerplateau 2 im Jahr 2021 wurde bei einem Kind die Diagnose eines Rezidivs gestellt, die übrigen Kinder hatten kein Rezidiv. Diese Verteilung zeigte sich auch im entsprechenden Zeitraum des Jahres 2019. Es ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 1$).

Während der 4. Welle 2021 wurden 58 Patient:innen als klinisch rezidivfrei dokumentiert, 6 Patient:innen wurden mit einem Rezidiv diagnostiziert. Im gleichen Zeitraum im Jahr 2019 erlitten 15 Kinder Rezidive, wobei 9 Kinder ein Rezidiv und 5 Kinder zwei Rezidive hatten. 49 Patient:innen entwickelten kein Rezidiv. Es konnte ein gerade eben signifikanter Unterschied ($p = 0,049$) für den Zeitraum vom 02.08.-26.12.2021 im Vergleich zum gleichen Zeitraum im Jahr 2019 festgestellt werden. Die Alternativhypothese, dass die COVID-19-Pandemie einen Einfluss auf die Häufigkeit der Patient:innen mit und ohne Rezidiv ausübte, kann für den Zeitraum der 4. Welle mit aller Vorsicht angenommen werden. Es zeigte sich eine signifikant geringere Häufigkeit von Kindern mit Rezidiv während dieses Zeitraumes in der Pandemie als vor der Pandemie ($n=6$ *versus* $n=15$).

Im Zeitraum der 5. Welle, vom 27.12.2021 bis zum 29.05.2022, blieben 56 Kinder von einem Rezidiv verschont. Bei 4 Kindern wurde ein Rezidiv, bei 3 Kindern zwei Rezidive und bei einem Kind drei Rezidive festgestellt. Im Vorpandemiejahr hatten in dem gleichen Zeitraum 49 Kinder kein Rezidiv gehabt. Bei 14 Kindern trat ein Rezidiv und bei einem Kind traten zwei Rezidive auf. Während des Referenzjahres 2019 wurde die Diagnose eines Rezidivs häufiger gestellt. Der Unterschied stellte sich nicht signifikant dar ($p = 0,14$).

Die letzte Welle im Beobachtungszeitraum hat am 30.05.2022 begonnen und ist zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit noch nicht beendet. Hier aufgeführt sind die Rezidive bis zum 31.12.2022. Während dieser 6. Welle entwickelten 13 Kinder mindestens ein Rezidiv. Bei 7 Kindern trat ein Rezidiv, bei 5 Kindern traten zwei Rezidive und bei einem Kind drei Rezidive auf. Bei 51 Kindern wurde kein Rezidiv festgestellt. Im Vergleichszeitraum lag die Zahl der Kinder mit mindestens einem Rezidiv bei 19. 45 Kinder hatten kein Rezidiv, 10 Kinder hatten ein Rezidiv, 8 Kinder hatten zwei und 1 Kind hatte 3 Rezidive erlitten. Die Anzahl der Kinder ohne Rezidiv war für den Zeitraum von Ende Mai bis Ende Dezember im Pandemiejahr 2022 geringer als im Vorpandemiejahr 2019. Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,26$) konnte nicht festgestellt werden (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeit der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv während der COVID-19-Wellen und dem Vergleichszeitraum 2019. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Wellen der COVID-19-Pandemie und dem Vergleichszeitraum in 2019 gibt. „*“ für $p < 0,05$ zum Referenzzeitraum in 2019

Zeitraum	Patient:innen mit 0 Rezidiven	Patient:innen mit ≥ 1 Rezidiv	p
1. Welle 2020	55	9	1
Vergleichszeitraum 2019 (1. Welle)	55	9	
Sommerplateau 1 2020	54	10	0,65
Vergleichszeitraum 2019 (Sommerplateau 1)	51	13	
2. Welle 2020/21	50	14	0,84
Vergleichszeitraum 2019 (2. Welle)	48	16	
3. Welle 2021	55	9	0,5
Vergleichszeitraum 2019 (3. Welle)	51	13	
Sommerplateau 2 2021	63	1	1
Vergleichszeitraum 2019 (Sommerplateau 2)	63	1	
4. Welle 2021	58	6	0,049*
Vergleichszeitraum 2019 (4. Welle)	49	15	
5. Welle 2021/2022	56	8	0,14
Vergleichszeitraum 2019 (5. Welle)	49	15	
6. Welle 2022	51	13	0,26
Vergleichszeitraum 2019 (6. Welle)	45	19	

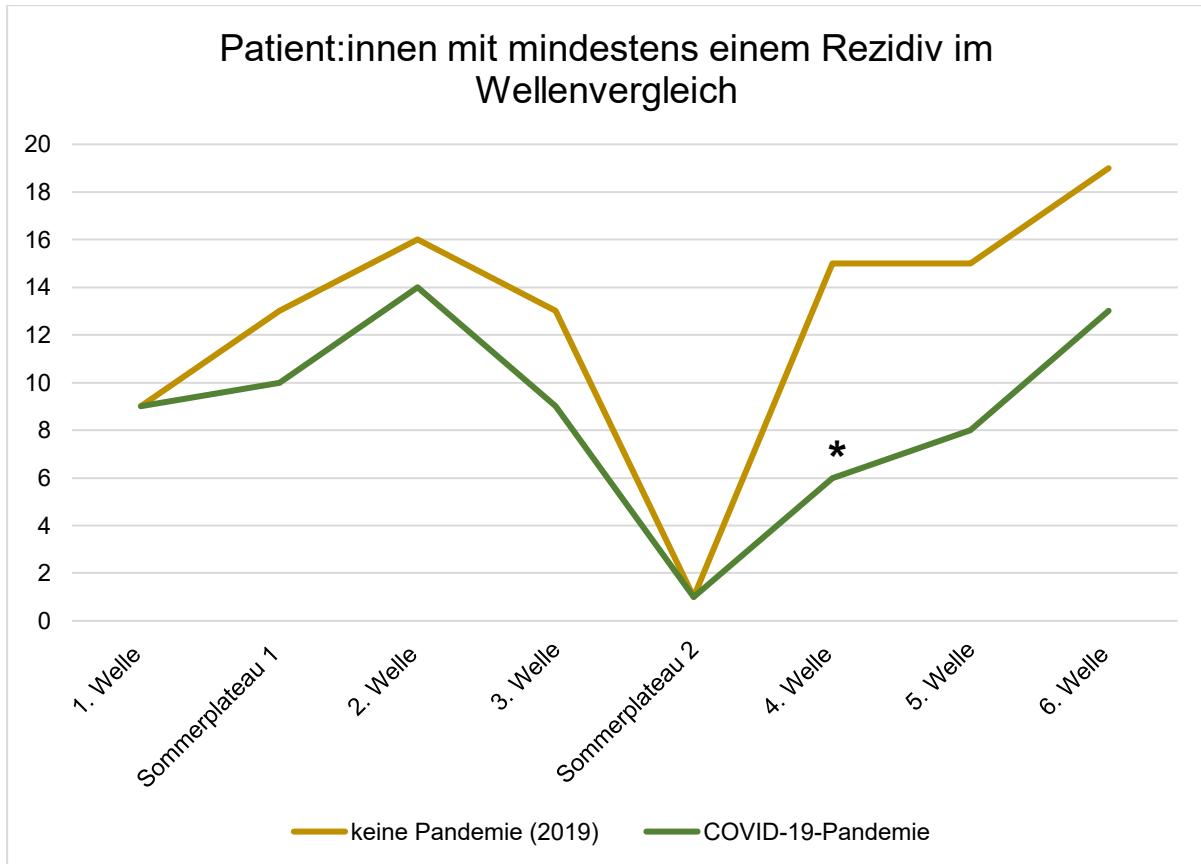


Abbildung 18: Liniendiagramm zum Verlauf von Patient:innen mit ≥ 1 Rezidiv in den Wellen der COVID-19-Pandemie zu den gleichen Zeiträumen 2019. „*“ für $p < 0,05$ zum Referenzzeitraum in 2019.

In Abbildung 18 sind die Kinder mit mindestens einem Rezidiv dargestellt. Es zeigt den Unterschied der Rezidivhäufigkeit in den Wellen während der COVID-19-Pandemie als grüne Linie zu den gleichen Zeiträumen im Vorpandemiejahr 2019 als gelbe Linie. Man sieht, dass zu fast allen Zeitpunkten (bis auf die 1. Welle und das Sommerplateau 2) die Häufigkeit der Kinder mit mindestens einem Rezidiv im Vorpandemiejahr 2019 höher war. Unter der COVID-19-Pandemie entwickelten weniger Kinder ein Rezidiv. Den deutlichsten Unterschied sieht man für die 4. Welle. Dort gab es eine signifikante geringere Häufigkeit von Kindern mit Rezidiv.

4.3.3. Häufigkeit der Rezidive während der Schulschließungen

In der ersten Schulschließung 2020, die sich während der ersten Welle ereignete, wurde bei 6 Kindern ein Rezidiv diagnostiziert. Bei 58 Kindern konnte kein Rezidiv festgestellt werden. In dem gleichen Zeitraum des Jahres 2019 erlitten 5 Kinder ein Rezidiv, 59 Kinder hatten kein Rezidiv. Zwischen den beiden Zeiträumen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 1$). Auch zeigte sich zwischen der ersten Schulschließung 2020 und der 4. Welle im Jahr 2021,

die ohne Schulschließung stattfand und wo ebenfalls 6 Kinder ein Rezidiv erlitten, kein signifikanter Unterschied ($p = 1$).

In der zweiten Schulschließung, die definiert wurde als der Zeitraum vom 16.12.2020 bis 31.05.2021, entstand bei 13 Patient:innen mindestens ein Rezidiv. 10 Kinder entwickelten ein Rezidiv und 3 Kinder zwei Rezidive. 51 Patient:innen hatten kein Rezidiv. Während des gleichen Zeitraumes im Jahr 2019 wurde bei 17 Patient:innen mindestens ein Rezidiv diagnostiziert, wobei 47 Patient:innen kein Rezidiv hatten. Die Anzahl der Kinder mit Rezidiv war im Referenzjahr höher als im Zeitraum der Schulschließung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der zweiten Schulschließung und 2019 ($p = 0,56$). Im Zeitraum der 4. Welle, in der keine Schulschließung erfolgte, war die Anzahl der Kinder mit Rezidiv geringer als während der zweiten Schulschließung. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,09$) und man muss beachten, dass die Zeiträume unterschiedlich lang waren.

Die Alternativhypothese, dass die Schulschließungen einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit nahm, muss für die Kohorte verworfen werden (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Häufigkeit der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv während der Schulschließungen im Vergleich zum gleichen Zeitraum 2019, sowie zum Zeitraum der 4. Welle ohne Schulschließung. P-Wert für die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Schulschließungen zum gleichen Zeitraum im Jahr 2019 und der 4. Welle gab.

Zeitraum	Patient:innen mit 0 Rezidiven	Patient:innen mit ≥ 1 Rezidiv	p	Signifikanz zu 4.Welle 2021
Schulschließung 1 2020	58	6	1	1
Vergleichszeitraum 2019 (Schulschließung 1)	59	5		
Schulschließung 2 2020/21	51	13	0,56	0,09
Vergleichszeitraum 2019 (Schulschließung 2)	47	17		

Patient:innen mit und ohne Rezidiv während den Schulschließungen

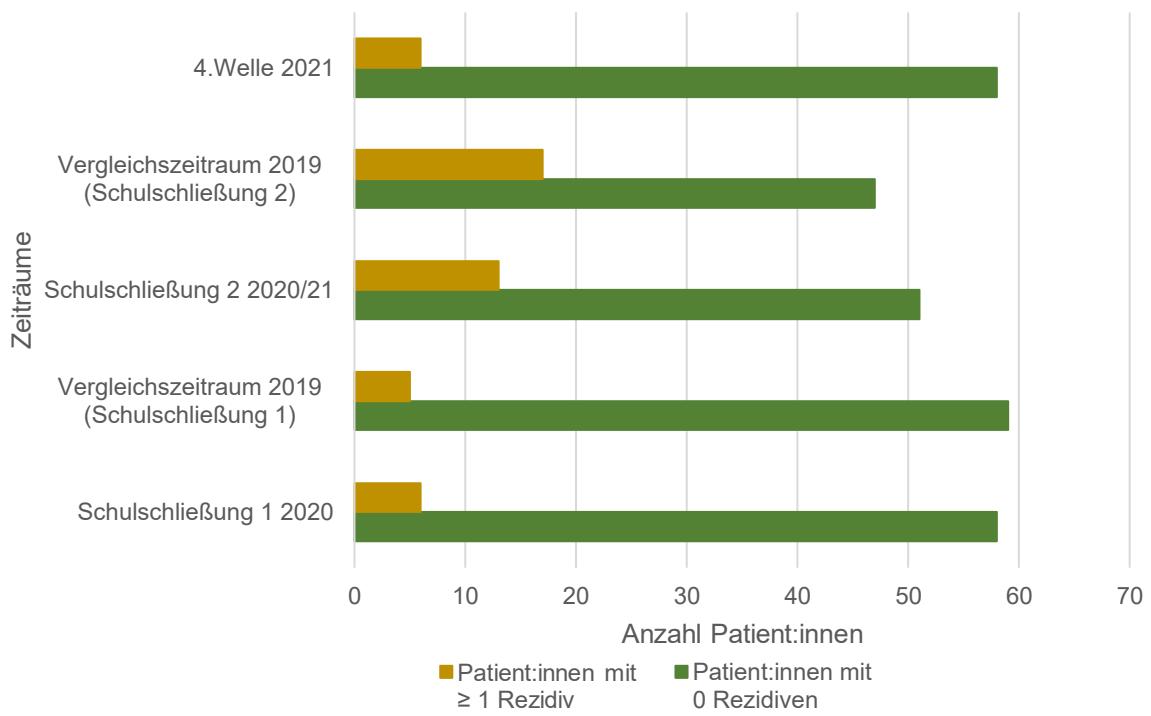


Abbildung 19: Gruppiertes Balkendiagramm zur Darstellung der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv während der Schulschließungen im Vergleich zum gleichen Zeitraum 2019, sowie zum Zeitraum der 4. Welle ohne Schulschließung.

In Abbildung 19 ist der Vergleich der Rezidivhäufigkeit in den Schulschließungen der COVID-19-Pandemie zu dem gleichen Zeitraum im Vorpandemiejahr 2019 und der 4. Welle 2021 graphisch dargestellt. Die gelben Balken stellen die Anzahl der Kinder dar, die mindestens ein Rezidiv hatten, die grünen Balken beschreiben die Kinder ohne Rezidiv. Für die erste Schulschließung war die Anzahl der Kinder mit Rezidiv während der COVID-19-Pandemie höher. Für die zweite Schulschließung war die Anzahl der Kinder mit Rezidiv im Zeitraum ohne COVID-19-Pandemie höher.

4.4. Beschreibung der Anzahl von Rezidiven

4.4.1. Anzahl der Rezidive im Jahresvergleich

Im Vorpandemiejahr 2019 wurden insgesamt 45 Rezidive bei den 64 Patient:innen diagnostiziert. Das waren 0,1233 Rezidive/Tag.

Während des ersten Jahres 2020 der COVID-19-Pandemie, welches ein Schaltjahr mit 366 Tagen war, wurden 40 Rezidive festgestellt. Daraus ergaben sich 0,1093 Rezidive/Tag. Im ersten Pandemiejahr gab es 5 Rezidive weniger (Rückgang der Rezidive um 11,2 %) als im Referenzjahr. Der Unterschied zwischen den Jahren 2019 und 2020 war nicht signifikant ($p = 0,15$).

Im Jahr 2021 wurde die Diagnose eines Rezidivs 23-mal in der Kohorte gestellt. Das Jahr umfasste 365 Tage, was 0,063 Rezidive/Tag ergab. Es zeigte sich ein Rückgang der Rezidive/Tag für das Jahr 2021 um fast die Hälfte (48,9 %) im Vergleich zum Vorpandemiejahr 2019. Der Unterschied zwischen dem Jahr 2019 und dem Jahr 2021 stellte sich signifikant dar ($p = 0,04$).

Im Jahr 2021 war die Anzahl der Rezidive pro Tag geringer als im Jahr 2020. Der Unterschied zwischen den beiden Jahren war nicht signifikant ($p = 0,74$).

Während des dritten Pandemiejahres 2022 traten in der Kohorte insgesamt 33 Rezidive auf. Auf die 365 Tage dividiert, waren das 0,09 Rezidive/Tag. Die Anzahl der Rezidive stieg im dritten Pandemiejahr wieder an. Im Vergleich zu 2021 gab es 10 Rezidive mehr. Im ersten Pandemiejahr 2020, sowie im Vorpandemiejahr 2019, war die Anzahl der Rezidive höher als im Jahr 2022. Zwischen dem Jahr 2019 und dem Jahr 2022 stellte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,22$) dar (s. Tabelle 7). Zu den ersten beiden Pandemiejahren 2020 ($p = 0,45$) und 2021 ($p = 0,16$) trat kein signifikanter Unterschied auf.

Tabelle 7: Anzahl der Rezidive in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022. Rezidive/Tag mit Mittelwert und Standardabweichung. P-Wert für die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zum Referenzjahr 2019 gibt. „*“ für $p < 0,05$ zum Referenzjahr 2019.

Zeitraum	Tag	Anzahl Rezidive	Rezidive/Tag	M (\pm SD)	p
Jahr 2019	365	45	0,1233	0,0019 ($\pm 0,0027$)	
Jahr 2020	366	40	0,1093	0,0017 ($\pm 0,0027$)	0,15
Jahr 2021	365	23	0,063	0,001 ($\pm 0,0019$)	0,04*
Jahr 2022	365	33	0,09	0,0014 ($\pm 0,0025$)	0,22

Anzahl der Rezidive/Tag im Jahresvergleich

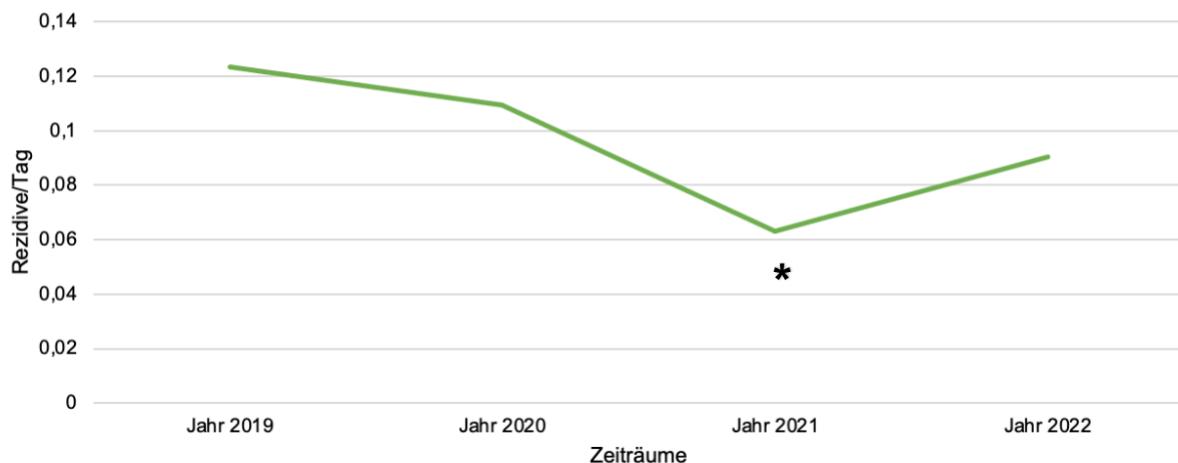


Abbildung 20: Verlauf der Anzahl der Rezidive/Tag in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022. „*“ für $p < 0,05$ zum Referenzjahr 2019.

Die Abbildung 20 zeigt den Verlauf der Rezidive/Tag ab dem Vorpandemiejahr 2019 bis zum dritten Pandemiejahr 2022. Das zweite Pandemiejahr 2021 stellte die niedrigste Anzahl der Rezidive/Tag dar und war signifikant geringer zu 2019. Für das dritte Pandemiejahr steigt der Graph an und die Rezidive/Tag lagen höher als im Jahr 2021. Die Anzahl der Rezidive pro Tag lag im Jahr 2022 unter dem Niveau vom Jahr 2019 und 2020.

4.4.2. Anzahl der Rezidive im Wellenvergleich

In der 1. COVID-19-Welle im Jahr 2020 wurden 9 Rezidive in der Kohorte beobachtet. Das ergab 0,1169 Rezidive/Tag. Für das Referenzjahr 2019 zeigten sich die gleichen Zahlen. Es gab keinen signifikanten Unterschied ($p = 1$; s. Tabelle 8).

Zu den anderen Wellen und den beiden Sommerplateaus in der Pandemie zeigte die 1. Welle keinen signifikanten Unterschied (s. Tabelle 9). In Abbildung 21 sieht man, dass die Rezidive/Tag in der 1. Welle der COVID-19-Pandemie, im Vergleich zu den anderen Zeiträumen der Pandemie, am höchsten waren.

Im Sommerplateau 1 2020 manifestierten sich 13 Rezidive bei der Kohorte. Daraus ergaben sich 0,0977 Rezidive/Tag. Während des gleichen Zeitraumes im Jahr 2019 wurden 15 Rezidive bei den Kindern beobachtet. Es gab 0,1128 Rezidive/Tag. Zwischen den beiden Zeiträumen trat kein signifikanter Unterschied auf ($p = 0,78$; s. Tabelle 8).

Es zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl der Rezidive während des ersten Sommerplateaus in der Kohorte verglichen zu der Anzahl im zweiten Sommerplateau ($p = 0,04$) und zur 4. Welle 2021 ($p = 0,03$). Zu den anderen Zeiträumen gab es keinen Unterschied (s. Tabelle 9).

Im Zeitraum der 2. Welle in den Jahren 2020/2021 wurden 17 Rezidive des iNS in der Kohorte diagnostiziert. Das waren 0,1149 Rezidive/Tag. Im gleichen Zeitraum wurden während des Vergleichsjahres 2019 21 Rezidive gezählt. Dies ergab 0,1419 Rezidive/Tag. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht beobachtet ($p = 0,54$; s. Tabelle 8).

Die zweite Welle hatte die zweithöchste Anzahl der Rezidive pro Tag während der COVID-19-Pandemie in der Kohorte. Im Vergleich zu den anderen definierten Zeiträumen in der Pandemie zeigte sich eine signifikante höhere Anzahl der Rezidive/Tag zu der Anzahl der Rezidive/Tag während des Sommerplateau 2 ($p = 0,007$). Für die anderen Zeiträume ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 9).

In der 3. Welle 2021 traten in der Kohorte 9 Rezidive auf. Daraus ergaben sich 0,0811 Rezidive/Tag. Während des gleichen Zeitraumes im Jahr 2019 wurde die Diagnose eines Rezidivs 14-mal gestellt. Es gab 0,1261 Rezidive/Tag. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,3$; s. Tabelle 8).

Der Wilcoxon Test ergab eine signifikant höhere Anzahl der Rezidive im Zeitraum der 3. Welle 2021 im Vergleich zu der 4. Welle 2021 ($p = 0,04$). Für die anderen Zeiträume gab es keinen signifikanten Unterschied (s. Tabelle 9).

Während des Sommerplateaus 2 im Jahr 2021 wurde 1 Rezidiv in der Stichprobe festgestellt. Daraus ergaben sich 0,0204 Rezidive/Tag. Im Zeitraum des Vergleichsjahres 2019 wurden 2 Rezidive beobachtet, was 0,0408 Rezidive/Tag ergab. Ein signifikanter Unterschied stellte sich nicht dar ($p = 0,56$; s. Tabelle 8).

In der Abbildung 21 erkennt man einen Einbruch der Rezidive/Tag für das Sommerplateau 2. Insgesamt gab es in dem Zeitraum die geringste Anzahl der Rezidive pro Tag während der COVID-19-Pandemie.

Im Verlauf der 4. Welle im Jahr 2021 traten 6 Rezidive bei den Kindern der Kohorte auf. Die Welle erstreckte sich über 146 Tage und es gab 0,0411 Rezidive/Tag. Der Mittelwert für den Zeitraum lag bei 0,0006 Rezidiven/Tag pro Patient:in mit einer SD von $\pm 0,002$. Im gleichen Zeitraum des Jahres 2019 wurde die Diagnose eines Rezidivs 22-mal gestellt. Das waren 0,1507 Rezidive/Tag, ein Mittelwert von 0,0024 Rezidiven/Tag pro Kind mit einer SD von $\pm 0,0048$. Zwischen dem Vergleichszeitraum 2019 der 4. Welle und der 4. Welle im zweiten Jahr der COVID-19-Pandemie zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,01$). Im Zeitraum vom 02.08.2021-26.12.2021 hat es eine signifikant geringere Anzahl von Rezidiven im Vergleich zum gleichen Zeitraum im Jahr 2019 in der Kohorte gegeben (s. Tabelle 8).

In der 4. Welle entwickelte die Kohorte die geringste Anzahl der Rezidive pro Tag während einer COVID-19-Welle.

Im Zeitraum der 5. Welle traten bei den Kindern insgesamt 13 Rezidive auf. Es zeigten sich 0,085 Rezidive/Tag. Im Vergleich zur 4. Welle stieg die Anzahl der Rezidive pro Tag um mehr als das Doppelte an. Während des Vergleichszeitraumes 2019 gab es 16 Rezidive, woraus sich 0,1046 Rezidive/Tag ergaben. Der Unterschied in der Anzahl der Rezidive/Tag zwischen der 5. Welle 2021/22 und 2019 war nicht signifikant ($p = 0,4$; s. Tabelle 8).

Die 5. Welle hatte keinen signifikanten Unterschied zu den anderen Zeiträumen der COVID-19-Pandemie (s. Tabelle 9).

Während der 6. Welle wurde in der Kohorte 20-mal ein Rezidiv diagnostiziert. Das waren 0,093 Rezidive/Tag. Es gab einen Anstieg der Rezidive/Tag im Vergleich zur 5. Welle. Im Referenzzeitraum 2019 traten 29 Rezidive auf. Das waren 0,1349 Rezidive/Tag. Während des Referenzzeitraumes 2019 gab es mehr Rezidive bei den Kindern. Dieser Unterschied stellte sich nicht signifikant dar ($p = 0,2$; s. Tabelle 8).

Im Vergleich zu den anderen Wellen und Sommerplateaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum Sommerplateau 2 ($p = 0,01$; s. Tabelle 9).

Tabelle 8: Anzahl der Rezidive während der COVID-19-Pandemie und dem Vergleichszeitraum 2019. Rezidive/Tag mit Mittelwert und Standardabweichung. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Wellen der COVID-19-Pandemie und dem Vorpandemiejahr 2019 gab. „*“ für $p < 0,05$ zum Referenzjahr 2019.

Zeitraum	Tag	Anzahl Rezidive	Rezidive/Tag	M (\pm SD)	p
1. Welle 2020	77	9	0,1169	0,0018 ($\pm 0,0046$)	1
Vergleichszeitraum 2019 (1. Welle)	77	9	0,1169	0,0018 ($\pm 0,0046$)	
Sommerplateau 1 2020	133	13	0,0977	0,0015 ($\pm 0,0038$)	0,78
Vergleichszeitraum 2019 (Sommerplateau 1)	133	15	0,1128	0,0018 ($\pm 0,0037$)	
2. Welle 2020/21	148	17	0,1149	0,0018 ($\pm 0,0037$)	0,54
Vergleichszeitraum 2019 (2. Welle)	148	21	0,1419	0,0022 ($\pm 0,0042$)	
3. Welle 2021	111	9	0,0811	0,0013 ($\pm 0,0032$)	0,3
Vergleichszeitraum 2019 (3. Welle)	111	14	0,1261	0,002 ($\pm 0,0041$)	
Sommerplateau 2 2021	49	1	0,0204	0,0003 ($\pm 0,0026$)	0,56
Vergleichszeitraum 2019 (Sommerplateau 2)	49	2	0,0408	0,0006 ($\pm 0,0036$)	
4. Welle 2021	146	6	0,0411	0,0006 ($\pm 0,002$)	0,01*
Vergleichszeitraum 2019 (4. Welle)	146	22	0,1507	0,0024 ($\pm 0,0048$)	
5. Welle 2021/2022	153	13	0,085	0,0013 ($\pm 0,0039$)	0,4
Vergleichszeitraum 2019 (5. Welle)	153	16	0,1046	0,0016 ($\pm 0,0031$)	
6. Welle 2022	215	20	0,093	0,0015 ($\pm 0,0032$)	0,2
Vergleichszeitraum 2019 (6. Welle)	215	29	0,1349	0,0021 ($\pm 0,0036$)	

Anzahl der Rezidive/Tag im Wellenvergleich

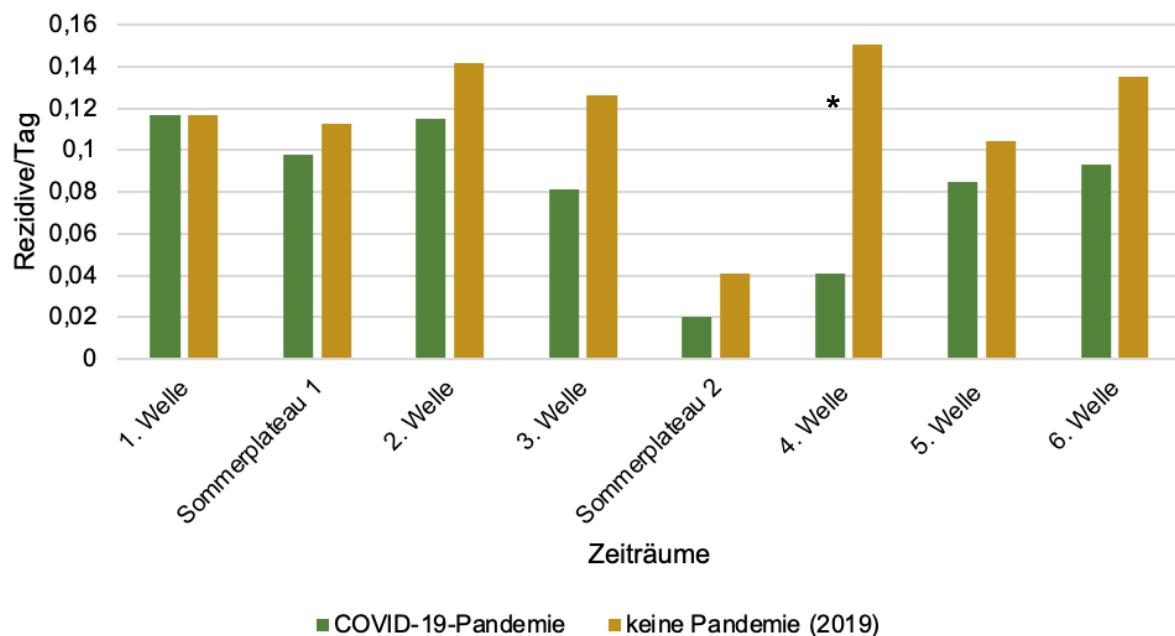


Abbildung 21: Säulendiagramm zur Darstellung der Rezidive/Tag während der COVID-19-Pandemie im Vergleich zum Referenzjahr 2019. „*“ für $p<0,05$ zum Vergleichszeitraum 2019.

In Abbildung 21 sind die Rezidive/Tag für die definierten Wellen und Sommerplateaus als Säulen dargestellt. Jeweils gruppiert stehen die Zeiträume der COVID-19-Pandemie als grüne Säule mit dem Vergleichszeitraum des Vorpandemiejahres 2019 als gelbe Säule. Für die ersten vier COVID-19-Wellen zeigte sich im Verlauf eine abnehmende Anzahl der Rezidive pro Tag. Für das Jahr 2019 stellte sich dieser Abfall nicht dar. Ab der 5. Welle stiegen die Rezidive/Tag wieder an. Bis auf die 1. Welle ist die Anzahl der Rezidive pro Tag zu allen Zeitpunkten im Referenzjahr 2019 höher als im Vergleich zur COVID-19-Pandemie.

Tabelle 9: Vergleich der Zeiträume untereinander während der COVID-19-Pandemie. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Zeiträumen in der COVID-19-Pandemie gibt. „*“ für $p < 0,05$ zum Vergleichszeitraum.

Zeiträume	1. Welle	Sommer- plateau 1	2. Welle	3. Welle	Sommer- plateau 2	4. Welle	5. Welle	6. Welle
1. Welle	-	0,58	0,65	0,17	0,05	0,05	0,82	0,68
Sommer- plateau 1	0,96	-	0,82	0,84	0,04*	0,03*	0,43	0,82
2. Welle	0,65	0,82	-	0,57	0,01*	0,08	0,22	0,57
3. Welle	0,17	0,68	0,57	-	0,05	0,04*	0,98	0,4
Sommer- plateau 2	0,05	0,04*	0,01*	0,05	-	0,21	0,11	0,01*
4. Welle	0,05	0,03*	0,08	0,04*	0,21	-	0,28	0,08
5. Welle	0,82	0,43	0,22	0,98	0,11	0,28	-	0,78
6. Welle	0,68	0,82	0,57	0,4	0,01*	0,08	0,78	-

4.4.3. Anzahl der Rezidive während der Schulschließungen

Während der ersten Schulschließung im Frühjahr 2020, welche sich über 37 Tage erstreckte, wurden 6 Rezidive bei den Kindern der Stichprobe diagnostiziert. Das waren 0,1622 Rezidive/Tag. Im gleichen Zeitraum des Jahres 2019 wurde die Diagnose eines Rezidivs 5-mal in der Kohorte gestellt, was 0,1351 Rezidive/Tag machte. Vom 15.03.-20.04.2020 trat in der Kohorte ein Rezidiv mehr auf als während des gleichen Zeitraumes im Jahr 2019. Zwischen den beiden Zeiträumen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,76$).

In der zweiten Schulschließung 2020/2021, die über 167 Tage andauerte, wurden in der Kohorte 16 Rezidive festgestellt. Das waren 0,0958 Rezidive/Tag. Während des gleichen Zeitraumes im Jahr 2019 wurden 19 Rezidive beobachtet. Das waren 0,1138 Rezidive/Tag. Die Kinder entwickelten in der zweiten Schulschließung der COVID-19-Pandemie weniger Rezidive als im Referenzzeitraum. Zwischen den beiden Zeiträumen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,67$).

In der 4. Welle 2021, welche 146 Tage umfasste, wurde die Diagnose eines Rezidivs 6-mal bei den Kindern gestellt. Das waren 0,0411 Rezidive pro Tag. Im Zeitraum beider Schulschließungen hatten die Kinder mehr Rezidive pro Tag als im Zeitraum der 4. Welle, wo die Schulen nicht mehr geschlossen wurden. Die Rezidive/Tag waren während der ersten

Schulschließung fast viermal so hoch (395 %) als in der 4. Welle. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,07$). Zum Zeitpunkt der zweiten Schulschließung waren die Rezidive mehr als doppelt so hoch (233 %). Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,17$).

Die Alternativhypothese, dass die Schulschließungen einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivanzahl der Kinder hatten, muss für diese Kohorte verworfen werden (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Anzahl der Rezidive während der Schulschließungen im Vergleich zu dem gleichen Zeitraum im Jahr 2019, sowie zum Zeitraum der 4. Welle ohne Schulschließung. P-Wert für die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Schulschließungen zum gleichen Zeitraum im Jahr 2019 und der 4. Welle gab.

Zeitraum	Tag	Anzahl Rezidive	Rezidive pro Tag	M (\pm SD)	p	Signifikanz zu 4. Welle 2021
Schulschließung 1 2020	37	6	0,1622	0,0025 (\pm 0,0079)	0,76	0,07
Vergleichszeitraum 2019 (Schulschließung 1)	37	5	0,1351	0,0021 (\pm 0,0073)		
Schulschließung 2 2020/21	167	16	0,0958	0,0015 (\pm 0,0032)	0,67	0,17
Vergleichszeitraum 2019 (Schulschließung 2)	167	19	0,1138	0,0018 (\pm 0,0031)		

Vergleich zwischen Schulschließungen während der Pandemie und 2019

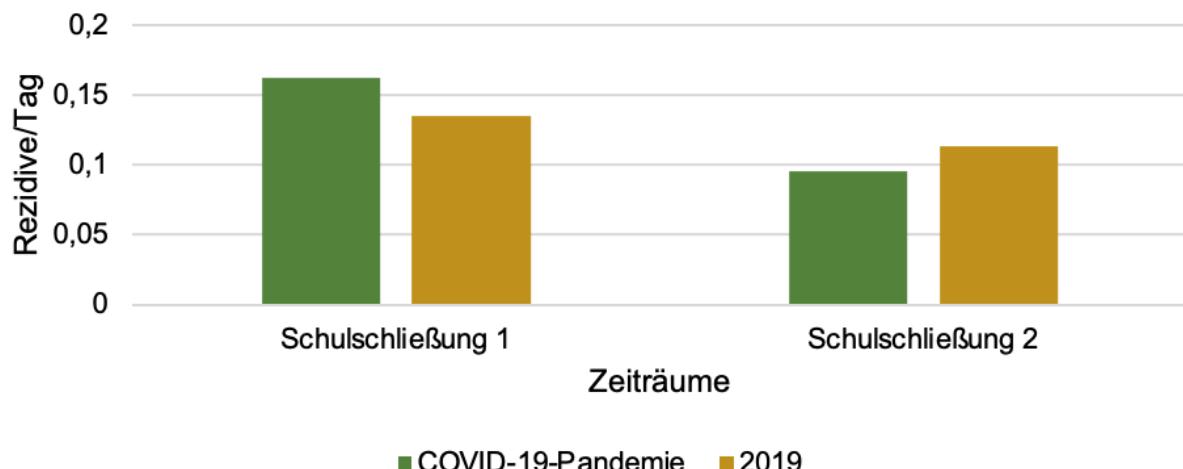


Abbildung 22: Säulendiagramm: Anzahl der Rezidive/Tag während der Schulschließungen in der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu dem gleichen Zeitraum im Jahr 2019.

In Abbildung 22 sind die Anzahl der Rezidive pro Tag im Zeitraum der beiden Schulschließungen als gruppierte Säulen dargestellt. Jeweils der Zeitraum der COVID-19-Pandemie als grüne Säule und der Zeitraum des Vorpandemiejahres 2019 als gelbe Säule. Man erkennt, dass die Anzahl der Rezidive pro Tag in der ersten Schulschließung (15.03.-20.04.2020) höher war als im Referenzjahr. Im Zeitraum der zweiten Schulschließung verhält es sich umgekehrt. Während der zweiten Schulschließung (16.12.2020-31.05.2021) lagen die Rezidive pro Tag unterhalb der Rezidive pro Tag des gleichen Zeitraumes im Referenzjahr 2019.

Vergleich zwischen Schulschließungen während der Pandemie und 4. Welle 2021

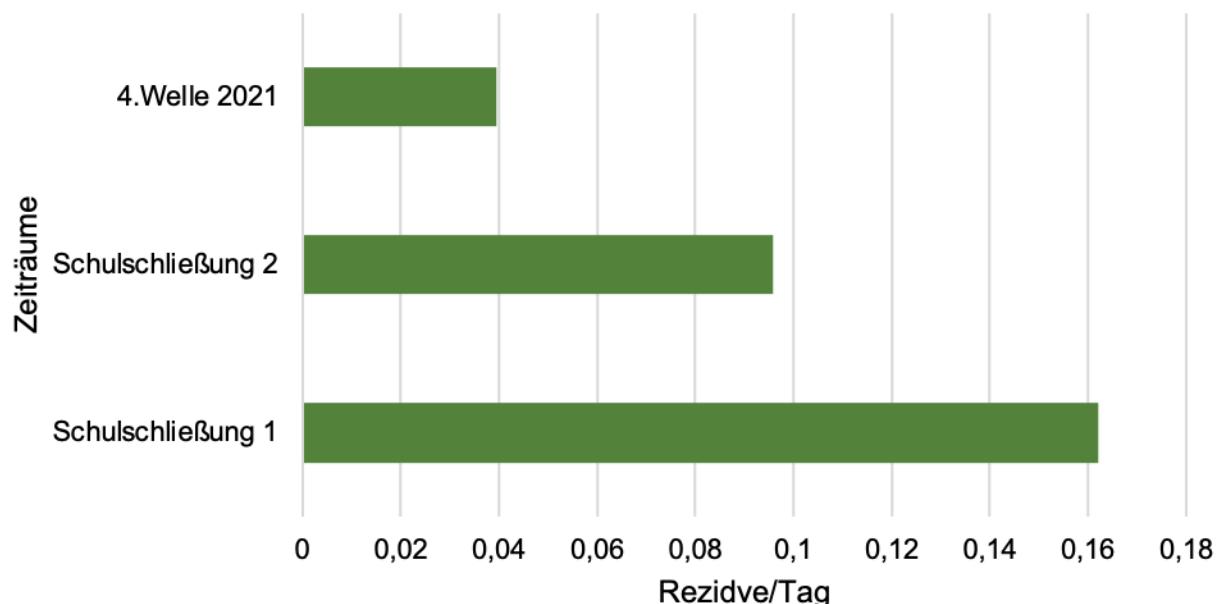


Abbildung 23: Balkendiagramm: Anzahl der Rezidive/Tag während der Schulschließungen in der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu der 4. Welle ohne Schulschließung.

In Abbildung 23 sind die Rezidive pro Tag für die beiden Schulschließungen und die 4. Welle 2021 als Referenz ohne Schulschließung in Form von Balken dargestellt. Der Zeitraum der 4. Welle 2021 zeigt den kleinsten Balken, dort war die Anzahl der Rezidive pro Tag am geringsten. In beiden Schulschließungen war die Anzahl der Rezidive pro Tag höher als im Referenzzeitraum ohne Schulschließung.

4.5. Rezidive im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Impfung

In der Kohorte ereignete sich bei 2 der 23 Kinder (8,7 %), die mindestens eine COVID-19-Impfung erhielten, im zeitlichen Zusammenhang zu dieser ein Rezidiv. Ein Kind entwickelte das Rezidiv im Jahr 2021, das andere Kind im darauffolgenden Jahr 2022. Bei einem weiteren Kind trat im Jahr 2022 eine Proteinurie nach der Impfung auf, ohne, dass sich ein Rezidiv manifestierte.

Bei dem Kind, welches im Jahr 2021 ein Rezidiv mit zeitlichem Zusammenhang zu der Impfung erlitt, handelte es sich um einen 15 Jahre alten Jungen (zum Stand des 31.12.2018). Dieser hatte im April 2006 eine Manifestation mit einem steroidinsensiblen nephrotischen Syndrom. In der Biopsie wurde eine MCGN festgestellt. Der Patient wurde im April 2021 positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Der klinische Verlauf war oligosymptomatisch. Im Mai 2021 wurde er mit dem mRNA-Impfstoff von Biontech/Pfizer geimpft und entwickelte zwei Tage später ein Rezidiv. Es gibt keinen Bericht von weiteren Impfreaktionen. Seine zweite Impfung erhielt er Anfang 2022 und entwickelte danach kein Rezidiv.

Im Jahr 2022 wurde bei einem 11 Jahre alten Jungen (Stand 31.12.2018) im zeitlichen Zusammenhang zur COVID-19-Impfung ein Rezidiv diagnostiziert. Im Dezember 2012 hatte sich ein steroidresistentes nephrotisches Syndrom manifestiert, welches sich histologisch als FSGS herausstellte. Der Patient erhielt im Februar 2022 seine zweite COVID-19-Impfung. 16 Tage später stellte er sich in der Notfallambulanz mit 3-fach positivem Urin-Stix auf Proteine vor. Ödeme traten nicht auf. Aufgrund des fortbestehenden positivem Urin-Stix über 3 Tage wurde ein Tag später die Rezidivtherapie nach Leitlinie gestartet. 10 Tage später war kein Eiweiß im Urin-Stix mehr nachweisbar und die alternierende Therapie schloss sich an. Im April erlitt der Patient noch eine SARS-CoV-2-Infektion, daraufhin entwickelte sich kein Rezidiv.

In den ersten beiden Pandemiejahren wurden 16 % der Kinder in der Kohorte positiv auf SARS-CoV-2 getestet, von denen kein Kind ein Rezidiv im zeitlichen Zusammenhang zu der Infektion entwickelte. Im Jahr 2022 entwickelte ein Kind, von den 15 Kindern mit COVID-19 (6,67 %), ein Rezidiv.

Bei dem Kind handelte es sich um einen 8 Jahre alten Jungen (Stand 31.12.2018), der im Oktober 2011 mit einem steroidabhängigen nephrotischen Syndrom diagnostiziert wurde. Das Biopsie Ergebnis ergab eine MCGN. Im Januar 2022 entwickelte der Patient im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion ein Rezidiv, woraufhin eine Rezidivtherapie nach Leitlinie eingeleitet

wurde. Die Dauer zwischen der nachgewiesenen Infektion und dem diagnostizierten Rezidiv war retrospektiv nicht eruierbar.

5. Diskussion

Unsere Kohorte bestand aus 64 Kindern, die über 4 Jahre beobachtet wurden. Wir stellten für die ersten beiden Pandemiejahre eine geringere Anzahl und Häufigkeit der Rezidive im Vergleich zum Vorpandemiejahr 2019 fest. Eine signifikant geringere Anzahl zeigte sich jedoch nur für das Jahr 2021. Im dritten Pandemiejahr stiegen Anzahl und Häufigkeit der Rezidive wieder an. Sie erreichten nicht das Vorpandemieniveau und zeigten keinen signifikanten Anstieg zu den Pandemiejahren davor. Beim Vergleich der Wellen mit den Referenzzeiträumen im Jahr 2019 zeigte sich lediglich für August-Dezember 2021 eine signifikant geringere Anzahl und Häufigkeit der Rezidive. Weitere Signifikanzen wurden nicht festgestellt.

Für die Zeiträume der Schulschließungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Zwei Kinder entwickelten im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung ein Rezidiv. Ein Kind entwickelte ein Rezidiv nach einer SARS-CoV-2 Infektion.

Wir analysierten die Einnahme von steroidsparenden Medikamenten und den Verlauf des medianen Alters der Kinder mit Rezidiv, um einen Einfluss dieser zu beleuchten. In der Kohorte war die Anzahl der Kinder, die in den drei Pandemiejahren langfristig steroidsparende immunsuppressive Medikamente einnahmen, im Beobachtungszeitraum rückläufig. Die niedrigere Rezidivrate kann damit eher nicht als Folge einer möglicherweise intensiveren immunsuppressiven Therapie erklärt werden. Ein Beispiel eines Medikaments ist der Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin A, welches die T-Zell-Aktivierung blockiert. Es ist sehr wirksam zur Aufrechterhaltung der Remission.^{2,45}

Die Erkrankung des iNS kommt auch bei einem Verlauf mit vielen Rezidiven häufig im Verlauf der Pubertät zum Stillstand.^{2,45} Um ausschließen zu können, dass die Rezidivrate abnahm, weil die Kinder der Kohorte in die Pubertät kamen, untersuchten wir den Verlauf des medianen Alters der Kinder mit Rezidiv. Da das mediane Alter der Kinder mit Rezidiv im Beobachtungszeitraum gleichmäßig zum chronologischen Alter zunahm, ist ein Einfluss des Alters auf eine geringere Rezidivanzahl nicht wahrscheinlich.

Während der ersten beiden Jahre der Pandemie wurden viele Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie eingeführt, was zur Abnahme von Infektionserkrankungen führte. Infektionen stellen einen Trigger für Rezidive dar. Einen signifikanten Unterschied stellten wir nur im Jahr 2021 bei der Rezidivanzahl fest. Zur Vermeidung von Rezidiven bei milden Infektionen der oberen Atemwege wird im klinischen Alltag in Einzelfällen eine Prophylaxe in Form von einer Steroidtherapie durchgeführt.²

Ab März 2020 gab es einen deutlichen Einbruch der akuten Atemwegserkrankungen (ARE) und grippeähnlichen Erkrankungen (ILI) bei Kindern und Jugendlichen. Sie blieben innerhalb

des ersten Pandemiejahres unterhalb der Raten für das Vorpandemiejahr.⁴² Crane et al. beobachteten für den Zeitraum vom 03/2020-03/2021 eine signifikante geringere Rate von Rezidiven pro Tag und Kind in einer Kohorte in San Diego.³⁸ Wir konnten für die Zeiträume im Jahr 2020, bis auf die 1. Welle, ebenfalls eine geringere Rezidivanzahl und -häufigkeit jedoch ohne signifikanten Unterschied feststellen. Auch andere europäische Studien zeigten zwar geringere Zahlen von Rezidiven, die jedoch ebenfalls nicht signifikant waren. Chiodini et al. verglichen in Belgien und Italien einen Vorpandemiezeitraum von 5 Jahren mit dem Jahr 2020.³⁷ Harambat et al. verglichen an einer Kohorte in Frankreich die Rezidivrate im Zeitraum vom 16.03.-30.08.2020 mit einem ähnlichen Zeitraum im Jahr 2019.⁴⁶ Beide zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bei den Rezidiven. Unsere Ergebnisse für 2020 decken sich somit mit denen aus anderen europäischen Ländern, dass es im ersten Pandemiejahr zu keinem signifikanten Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Rezidivrate des iNS kam. Obwohl zu diesem Zeitpunkt strenge Maßnahmen wie Kita- und Schulschließungen, Kontaktbeschränkungen, eine Maskenpflicht und Schließungen der Gastronomie und des Einzelhandels durchgeführt wurden¹⁸, die die gesunkene Rate der respiratorischen Erkrankungen erklären⁴², scheinen diese keinen Einfluss auf die Rezidivanzahl und -häufigkeit gehabt zu haben.

Bei Betrachtung der ILI- und ARE-Raten des Jahres 2021 lagen auch diese zum Beginn des Jahres unter dem Vorpandemieniveau. Im weiteren Verlauf stiegen diese an und erreichten zum Ende des Jahres 2021 zeitweise das Niveau des Vorpandemiejahres. Gleichzeitig sahen wir aber eine signifikant geringere Anzahl und Häufigkeit der Rezidive (4. Welle). Besonders hoch waren die ARE- und ILI-Raten in der Gruppe der 0-4 Jahre alten Kinder⁴², welche sich beispielsweise durch die hohe Anzahl von RSV-Infektionen 2021 erklären lässt.⁴⁷ Trotz der gestiegenen Zahlen an respiratorischen Erkrankungen und weniger Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie²⁶ ging die Anzahl der Rezidive im Jahr 2021 signifikant zurück. Eine Erklärung dafür kann sein, dass bei den respiratorischen Erkrankungen vor allem die Kleinkinder betroffen waren, unsere Kohorte war jedoch im Median 8,92 Jahre alt. Der Kontakt unserer Kohorte zu potenziellen Krankheitserregern war geringer als für Kleinkinder. Auch ein Einfluss des Tragens von medizinischen Masken im Jahr 2021²¹, die nachweislich vor respiratorischen Krankheitserregern schützen⁴⁸, kann eine Rolle gespielt haben.

Neben der signifikant geringeren Anzahl der Rezidive für das gesamte Jahr 2021, zeigte sich während der 4. Welle (August bis Dezember 2021) eine signifikant geringere Anzahl und Häufigkeit der Rezidive zum Vergleichszeitraum 2019. Die Maßnahmen für die 4. Welle waren nicht mehr so weitreichend wie in den Wellen davor. Schulen, Gastronomie und Einzelhandel blieben offen, es gab jedoch eine 2G-Regelung und die Maskenpflicht blieb bestehen.²⁹ Wie bereits erklärt, stiegen die ARE- und ILI-Raten im Zeitraum der 4. Welle zwar deutlich an, dies

betraf aber vor allem Kleinkinder, die in unserer Kohorte nur einen geringen Teil ausmachten.⁴² Es ist das einzige signifikante Teilergebnis für die COVID-19-Wellen. In der graphischen Darstellung des Wellenvergleiches (s. Abbildung 21) zeigte sich jedoch, dass es bis zur 4. Welle eine absteigende Tendenz der Rezidive/Tag gab. Diese stiegen dann wieder an. Dies spricht nicht für einen Ausreißer des Ergebnisses. Für weitere Signifikanzen müsste es eine größere Fallzahl von Kindern geben, die multizentrisch beobachtet werden. Eine Fallzahlberechnung hat ergeben, dass die Stichprobe aus mehreren hundert Patient:innen bestehen müsste. Zum Verlauf der Rezidivraten ab April 2021 gibt es bisher keine Literatur.

Wir stellten die Hypothese auf, dass die Rezidivhäufigkeit und Rezidivanzahl für das Jahr 2022 wieder zunahmen. Der GrippeWeb-Wochenbericht des RKIs zeigte einen weiteren Anstieg der ARE- und ILI-Raten in dem Jahr. Im dritten Pandemiejahr zeigte sich auch ein deutlicher Anstieg bei den 5-14 Jahre alten Kindern ab dem letzten Quartal des Jahres 2022 im Vergleich zu 2021.⁴³ Zudem fielen im Frühjahr 2022 alle tiefgreifenden Schutzmaßnahmen, bis auf die Maskenpflicht, weg.³² Unsere Hypothese bestätigte sich dahingehend, dass es zwar einen Anstieg gab, dieser war aber nicht signifikant zu den Pandemiejahren davor.

Diese Arbeit untersuchte auch den Einfluss der Schulschließungen auf eine Kohorte mit einer chronischen Erkrankung hinsichtlich der Rezidivrate. Es gibt Studien, die die psychischen Auswirkungen auf die Kinder analysierten, wobei ein Anstieg von Depressionen während der Schulschließungen beobachtet wurde.⁴⁹ Ein Abschlussbericht der Interministeriellen Arbeitsgruppe „*Gesundheitliche Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche durch Corona*“ beschreibt einen erhöhten Förderbedarf in den Kategorien Sprache, Motorik und sozial-emotionale Entwicklung.⁵⁰ Außerdem wurden negative Effekte bezüglich der Erwerbstätigkeit der Eltern beobachtet.⁵¹

Für den Zeitraum der ersten Schulschließung waren Rezidivanzahl und Rezidivhäufigkeit höher, für die zweite Schulschließung niedriger als im Vorpandemiejahr. Beide Ergebnisse waren nicht signifikant. Während der Schulschließungen bestand weniger Kontakt der Kinder zu potenziellen Krankheitserregern, was sich durch den Rückgang der ILI- und ARE-Raten des RKIs für 2020/21 im Vergleich zu 2019 zeigt.⁴² Für die 4. Welle, die wir als Vergleich für den Zeitraum ohne Schulschließung verwendeten, zeigte sich ein Anstieg der respiratorischen Infektionskrankheiten. Die Exposition der Kinder zu Erregern war somit in der 4. Welle höher als während der Schulschließungen, wo weitere Maßnahmen wie Kontaktbeschränkungen galten. Wie bereits erläutert, können respiratorische Erkrankungen Rezidive triggern, weshalb wir die Hypothese aufstellten, dass es in dem Zeitraum ohne Schulschließung zu einem erhöhten Rezidivrisiko kam. Vergleicht man die Anzahl der Rezidive pro Tag für beide Schulschließungen mit der 4. Welle, war die Anzahl der Rezidive im Zeitraum ohne

Schulschließung (4. Welle) deutlich, aber nicht signifikant, geringer. Insgesamt zeigte sich für den Zeitraum ohne Schulschließung (4. Welle) sogar die einzige signifikant geringere Rezidivrate einer COVID-19-Welle im Vergleich zu 2019. Schulschließungen führten nicht zu einer signifikanten Abnahme der Rezidivraten und geöffnete Schulen führten zu keinem Anstieg.

In der Stellungnahme der DGKH und der DGPI vom 13.09.2021 sprachen die Gesellschaften sich gegen eine erneute Schließung von Gemeinschaftseinrichtungen aus. Begründet wurde dies damit, dass die Mehrzahl der Übertragungen nicht in Einrichtungen wie Schulen und Kitas stattfand, sondern im privaten Umfeld der Kinder. Es war mittlerweile bekannt, dass die Mortalität der Kinder mit COVID-19 gering ist.⁴¹

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Schulschließungen keine Auswirkung auf die Rezidivraten in der Kohorte und es scheint, dass sie für den Schutz vor einem Rezidiv des iNS nicht notwendig waren. Die DGKH und DGPI äußerten, dass die im Verlauf der Pandemie gesammelten Erkenntnisse zum Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und deren Bedeutung für die Gesamtausbreitung, keine Begründung für weitere Schulschließungen darstellten.⁴¹ Betrachtet man dagegen die psychischen Auswirkungen, die von der Interministeriellen Arbeitsgruppe beschrieben wurden und unsere Ergebnisse, sollte über mögliche zukünftige Schulschließungen im Rahmen von weiteren Pandemien genau abgewogen oder gar vermieden werden.

Aufgrund ihrer Vorerkrankung sprach die STIKO für Kinder mit chronischen Erkrankungen eine frühere Impfempfehlung aus als für gesunde Kinder im gleichen Alter.^{12, 13, 14, 15} Bis zum Ende des Jahres 2022 hatten 36 % der Patient:innen in der Kohorte mindestens eine Impfung erhalten, in Deutschland lag diese Rate bei 25 % für die Gesamtheit aller Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren.⁵² Der Schutz von vulnerablen Gruppen hatte Priorität während der Pandemie.

In der Kohorte der Uniklinik Köln entwickelten zwei Kinder im zeitlichen Zusammenhang zu einer Impfung ein Rezidiv. Das Rezidiv des 15 Jahre alten Jungen, welches zwei Tage nach der Impfung auftrat, lässt sich angesichts dieses kurzen Abstandes nicht durch die Impfung als immunologischen Stimulus und kausalen Grund erklären. Eine Untersuchung zeigte einen Nachweis von Spike-spezifischen CD8+ T-Zellen erst ab Tag 3-4 nach der Impfung. Der Höhepunkt wurde bei Tag 9-12 erreicht.⁵³ Bereits andere Studien und Fallberichte zeigten, dass die Zeit zwischen der Impfung und dem Auftreten eines Rezidivs länger waren (Güngör et al. 12 und 19 Tage nach Impfung³⁹, Studie aus Frankreich im Median 17,5 Tage⁴⁰). Bei dem 11 Jahre alten Jungen, mit dem zweiten berichteten Rezidiv nach einer COVID-19-Impfung, kann das Rezidiv als Reaktion auf den immunologischen Stimulus der Impfung in Erwägung gezogen werden. Als ein pathogenetischer Faktor des iNS wird eine gestörte Funktion der T-

Zellen diskutiert.¹ T-Zellen sind ein wichtiger Faktor der Immunantwort auf Impfstoffe.⁵⁴ Es ist somit möglich, dass das Auftreten der Spike-spezifischen CD8+ T-Zellen zu einem Rezidiv führen kann. Einen Nachweis konnten wir dafür in der Literatur nicht finden. Die 16 Tage zwischen der Impfung und dem Rezidiv passen zu den bereits berichteten Abständen zwischen Impfung und Rezidiv. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich in Anbetracht fehlender weiterer Informationen und Untersuchungen nicht sicher bestätigen. Betrachtet man das Rezidivrisiko nach anderen Impfungen, wie zum Beispiel Influenza und Pneumokokken, zeigten sich dort keine erhöhten Rezidivraten.^{54,55} Die STIKO empfiehlt seit dem Mai 2023 keine COVID-19-Impfung mehr für gesunde Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.⁵⁶ Die Empfehlung bleibt bestehen für Kinder von 6 Monaten bis 17 Jahren mit chronischen Nierenerkrankungen. Unsere Ergebnisse unterstützen dieses Vorgehen dahingehend, dass die Impfung als Trigger eines Rezidivs selten zu sein scheint.

COVID-19 verläuft in der Regel bei Kindern mit Fieber, Husten und Schnupfen.⁹ Die Infektionszahlen von SARS-CoV-2 stiegen im zweiten Pandemiejahr in der Kohorte, wie auch insgesamt bei den Kindern und Jugendlichen in Deutschland, an.⁸ Während des zweiten Pandemiejahres sahen wir eine signifikant geringere Anzahl von Rezidiven im Vergleich zu 2019. Die gestiegenen nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektionen führten nicht zu einer Zunahme der Rezidivanzahl.

Ein Kind entwickelte nach einer Infektion ein Rezidiv. Es ist retrospektiv nicht darstellbar, welche zeitliche Dauer zwischen der Infektion und dem Rezidiv lag, weshalb kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden kann. Chiodini et al. zeigten in der Untersuchung in Belgien, dass Kinder, die positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden, keinen Unterschied in der Rezidivanzahl zu denen ohne Nachweis hatten.³⁷ In unserer Kohorte untersuchten wir diesen Faktor nicht. Güngör et al. sind zu dem Schluss gekommen, dass das Risiko für ein Rezidiv nach Infektion höher war als nach einer COVID-19-Impfung.³⁹ Mit unserer Untersuchung lässt sich angesichts der geringen Fälle darüber keine Aussage treffen.

Diese Arbeit war die erste Untersuchung der Rezidivraten des iNS während der Pandemie in Deutschland an einer pädiatrischen Kohorte. Wir untersuchten den gesamten Zeitraum der COVID-19-Pandemie von 3 Jahren. Sie lieferte erste Erkenntnisse zum Verhalten der Rezidivraten im Zeitraum der Schulschließungen. Die untersuchte Kohorte war über die 4 Jahre der Untersuchung gleichbleibend und wurde zu den verschiedenen Zeitpunkten als verbundene Stichprobe untersucht. Die Zeiträume der einzelnen COVID-19-Pandemiejahre wurden mit den gleichen Jahresabschnitten aus dem Jahr 2019 verglichen, um jahreszeitliche Schwankungen auszuschließen. Bei unserer Kohorte handelt es sich nur um eine kleine Stichprobe von 64 Patient:innen mit retrospektiver Untersuchung. Die Untersuchung fand

monozentrisch in einem kindernephrologischen Schwerpunktzentrum mit Einzugsgebiet von vielen Teilen NRWs statt. Die Kohorte ist nicht repräsentativ für Kinder mit iNS und es gibt das Rezidivrisiko beeinflussende Faktoren, wie die Einnahme von steroidsparenden immunsuppressiven Medikamenten zur Erhaltung einer Remission, die in dieser retrospektiven Studie nicht im Detail analysiert wurden. Eine Limitation unserer Untersuchung zum Einfluss der Schulschließungen ist, dass Faktoren wie Wechselunterricht und die Möglichkeit einer Betreuung trotz Schulschließungen aufgrund eines systemrelevanten Berufes der Eltern nicht berücksichtigt werden konnten.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen den Maßnahmen, die zu einer sinkenden Rate von Infektionskrankheiten führte und gesunkenen Zahlen der Rezidivanzahl und Rezidivhäufigkeit in der Kohorte gab. Im Jahr 2021 war die Rezidivanzahl signifikant geringer als im Vorpandemiejahr 2019 und es gab eine signifikant geringere Häufigkeit und Anzahl der Rezidive im Zeitraum von August bis Dezember 2021. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich aufgrund der kleinen komplexen Kohorte und nur einzelner signifikanter Ergebnisse nicht herstellen. Kinder litten durch Schließungen von Gemeinschaftseinrichtungen besonders unter der COVID-19-Pandemie. Diese hatten keinen Einfluss auf die Rezidivrate. Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen zählten während der Pandemie zu den vulnerablen Gruppen und bekamen früher eine Impfempfehlung. Glücklicherweise zeigte keins der Kinder einen schweren Verlauf von COVID-19.

Laut der WHO ist die COVID-19-Pandemie vorbei. Es ist möglich, dass zukünftig weitere Pandemien folgen werden. Diese Arbeit verdeutlicht, wie herausfordernd der Schutz von Kindern, besonders denen mit chronischen Erkrankungen, während einer Pandemie ist.

5.1. Aktuelle Literaturrecherche Juli 2025

Bei einer erneuten Literaturrecherche im Juli 2025 zur aktuellen Einordnung der Ergebnisse zeigen sich weitere veröffentlichte Arbeiten, die Aspekte des idiopathischen Nephrotischen Syndroms und der COVID-19-Pandemie untersucht haben.

Im Mai 2023 veröffentlichten Veltkamp et al. eine Untersuchung zur „*Incidence of idiopathic nephrotic syndrome during the Covid-19 pandemic in the Paris area (France) and in the Netherlands*“. In dieser Arbeit wurden die Inzidenzen einer Manifestation eines iNS vor und während der Pandemie in den Niederlanden und in Paris im Zeitraum der Jahre 2018 bis 2021 verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Ergänzend enthält die Arbeit einen Vergleich der Inzidenzen vor und während der Schulschließungen. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz während der Schulschließungen in beiden Regionen signifikant geringer war.

Wir untersuchten den Aspekt der Inzidenzen nicht. In Bezug auf die Anzahl und Häufigkeiten der Rezidive zeigte sich bei uns jedoch kein Unterschied vor und während der Schulschließungen. Veltkamp et al. diskutieren wie wir einen Zusammenhang der Maßnahmen, sinkender viraler Infektionen und niedrigerer Inzidenzen beziehungsweise dem Auftreten eines Revidivs.⁵⁷

Zur klinischen Praxis im Umgang von Kindern mit Nierenerkrankungen erschien im Dezember 2024 eine Arbeit von Alhasan et al. mit dem Titel „*IPNA clinical practice recommendations on care of pediatric patients with pre-existing kidney disease during seasonal outbreak of COVID-19*“.

Die Arbeitsgruppe diskutiert COVID-19-Impfungen und deren Auswirkungen auf die Entstehung von Nierenerkrankungen. Sie zitieren eine Übersicht, in der bei fünf Kindern die Manifestation einer Minimal-Change-Glomerulopathie mit zeitlichem Zusammenhang zur Impfung beobachtet wurde. Diese Fälle standen im Verhältnis zu einer sehr großen Anzahl verabreichter Impfungen. Alhasan et al. stellen dar, dass der Nutzen der COVID-19-Impfung den möglichen Risiken deutlich überwiegt.⁵⁸ Auch wir sahen in unserer Arbeit lediglich bei einem von 23 Kindern, die mindestens eine Impfung erhalten haben, einen möglichen Zusammenhang mit einem Rezidiv.

Mazza et al. untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen COVID-19-Impfungen und dem rezidivierendem nephrotischem Syndrom beziehungsweise der Manifestation eines nephrotischen Syndroms besteht. Sie zeigten keinen signifikanten Unterschied im Rezidivrisiko nach der Impfung (60 Tage) im Vergleich zu vor der Impfung (180 Tage) sowie keinen signifikanten Unterschied in den Rezidivraten nach gegenüber vor der Impfung.⁵⁹ Diese Arbeit unterstützt ebenfalls die Ergebnisse von Alhasan et al. und unsere eigenen Ergebnisse.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Dötsch Jörg WLT. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter, 1st edn. Springer Verlag, 2017.
- 2 166-001I_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2020-09.pdf. https://register.awmf.org/assets/guidelines/166-001I_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2020-09.pdf (accessed Jan 8, 2023).
- 3 Moorani K. infections are common cause of relapse in children with nephrotic syndrome. *PPJ* 2011; **35**: 213–9.
- 4 Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 1716.
- 5 Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 2021; published online Nov 26. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=2386228#doc13776792bodyText2%20).
- 6 Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; **19**: 141–54.
- 7 WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int> (accessed June 20, 2023).
- 8 RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - COVID-19-Fälle nach Altersgruppe und Meldewoche (Tabelle wird jeden Donnerstag aktualisiert). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Altersverteilung.html (accessed Jan 8, 2023).
- 9 Meyer M, Ruebsteck E, Dewald F, et al. Clinical Aspects of the Subsequent SARS-CoV-2 Waves in Children from 2020 to 2022—Data from a Local Cohort in Cologne, Germany (n = 21,635). *Viruses* 2022; **14**: 1607.
- 10 Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res* 2022; **53**: 1–8.
- 11 Koch-Institut R. Epidemiologisches Bulletin 2/2021. 2021.
- 12 Epidemiologisches Bulletin 23/2021. . Juni 2021.
- 13 Epidemiologisches Bulletin 33/2021. . August 2021.
- 14 RKI - Empfehlungen der STIKO - Pressemitteilung der STIKO zur COVID-19-Impfempfehlung für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren (9.12.2021). https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2021-12-09.html (accessed May 16, 2023).
- 15 Epidemiologisches Bulletin 21/2022. . Mai 2022.
- 16 Epidemiologisches Bulletin 46/2022. . November 2022.
- 17 2023-01-05.pdf. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Monatsberichte/2023-01-05.pdf?__blob=publicationFile (accessed May 29, 2023).
- 18 Koch-Institut R. Epidemiologisches Bulletin 15/2021. 2021.
- 19 2020-12-13-beschluss-mpk-data.pdf. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975226/1827366/422e5f8f22b19f514cf0bef81749b46f/2020-12-13-beschluss-mpk-data.pdf?download=1> (accessed March 15, 2023).
- 20 Epidemiologisches Bulletin 37/2021. . September 2021.
- 21 2021-01-19-mpk-data.pdf. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1840868/1c68fc2008b53cf12691162bf20626f/2021-01-19-mpk-data.pdf?download=1> (accessed March 15, 2023).
- 22 mpk10022021_end.pdf. https://archiv.cdu.de/system/tdf/media/dokumente/mpk10022021_end.pdf?file=1 (accessed March 15, 2023).
- 23 2021-03-03-mpk-data.pdf. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1872054/66dba48b5b63d8817615d11edaed849/2021-03-03-mpk-data.pdf?download=1> (accessed March 15, 2023).
- 24 2021-03-22-mpk-data.pdf.

- https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1879672/6059d343a54df7da465f93a4af2e2af6/2021-03-22-mpk-data.pdf?download=1 (accessed March 15, 2023).
- 25 Infektionsschutzgesetz: Das regelt die bundeseinheitliche Notbremse. Die Bundesregierung informiert | Startseite. 2021; published online April 21. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/suche/bundesweite-notbremse-1888982> (accessed March 15, 2023).
- 26 Mit neuen Regelungen in der Coronaschutzverordnung zeigt die Landesregierung klare Perspektiven auf | Land.NRW. <https://www.land.nrw/pressemitteilung/mit-neuen-regelungen-der-coronaschutzverordnung-zeigt-die-landesregierung-klare> (accessed March 15, 2023).
- 27 [19.05.2021] Schulbetrieb ab dem 31. Mai 2021. <https://www.schulministerium.nrw/19052021-schulbetrieb-ab-dem-31-mai-2021> (accessed June 17, 2023).
- 28 Schilling J, Buda S, Tolksdorf K. Zweite Aktualisierung der „Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19- Pandemie in Deutschland“. 2022; published online March 10. DOI:10.25646/9787.
- 29 2021-11-18-mpk-data.pdf. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1982598/defbdff47daf5f177586a5d34e8677e8/2021-11-18-mpk-data.pdf?download=1> (accessed March 15, 2023).
- 30 Epidemiologisches Bulletin 38/2022. . September 2022.
- 31 2021-12-21-mpk-beschluss-data.pdf. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1990312/5aded0cbf837124818e6af8fceeb15c7/2021-12-21-mpk-beschluss-data.pdf?download=1> (accessed March 15, 2023).
- 32 2022-02-16-mpk-beschluss-data.pdf. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/2005140/6d5d1ba7b997e2231f545f798f677382/2022-02-16-mpk-beschluss-data.pdf?download=1> (accessed May 16, 2023).
- 33 Nordrhein-Westfalen nutzt Übergangsregelung: Neue Corona-Schutzverordnung bis zum 2. April 2022. Arbeit.Gesundheit.Soziales. <https://www.mags.nrw/pressemitteilung/nordrhein-westfalen-nutzt-uebergangsregelung-neue-corona-schutzverordnung-bis-zum-2> (accessed May 16, 2023).
- 34 Gesundheitsministerium erlässt neue Corona-Schutzverordnung für Nordrhein-Westfalen. Arbeit.Gesundheit.Soziales. <https://www.mags.nrw/pressemitteilung/gesundheitsministerium-erlaesst-neue-corona-schutzverordnung> (accessed May 16, 2023).
- 35 Corona-Schutzmaßnahmen sind ausgelaufen | Bundesregierung. Die Bundesregierung informiert | Startseite. 2023; published online April 7. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/ende-corona-massnahmen-2068856> (accessed May 16, 2023).
- 36 Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (accessed May 16, 2023).
- 37 Chiodini B, Bellotti AS, Morello W, et al. Relapse rate in children with nephrotic syndrome during the SARS-CoV-2 pandemic. *Pediatr Nephrol* 2023; **38**: 1139–46.
- 38 Crane C, Bakhoun C, Ingulli E. Rates of idiopathic childhood nephrotic syndrome relapse are lower during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Nephrol* 2022; **37**: 2679–85.
- 39 Güngör T, Yazılıtaş F, Kargin Çakıcı E, Karakaya D, Bülbül M. Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome After SARS-CoV-2 Vaccination: Two Case Reports. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2022; **58**: 939–40.
- 40 Hummel A, Oniszczuk J, Kervella D, et al. Idiopathic nephrotic syndrome relapse following COVID-19 vaccination: a series of 25 cases. *Clin Kidney J* 2022; **15**: 1574–82.
- 41 Simon A, Berner R, Hübner J, Huppertz I. Die 14 wichtigsten Kernpunkte der Stellungnahme. . September 2021.
- 42 Buchholz U, Buda S, Loenenbach A, et al. GrippeWeb-Wochenbericht. Robert Koch-Institut, 2022 DOI:10.25646/9457.
- 43 Buchholz U. GrippeWeb-Wochenbericht KW 51/52. 2023; published online Jan. DOI:10.25646/10920.
- 44 Moorani K. infections are common cause of relapse in children with nephrotic

- syndrome. *PPJ* 2011; **35**: 213–9.
- 45 Das_nephrotische_Syndrom_im_Kindesalter.pdf.
http://www.rosenfluh.ch/media/paediatrie/2013/03/Das_nephrotische_Syndrom_im_Kindesalter.pdf (accessed July 26, 2023).
- 46 Harambat J, Allard L, Godron-Dubrasquet A. Relapse rate of nephrotic syndrome in the time of COVID-19. *Pediatr Nephrol* 2021; **36**: 211–2.
- 47 MD. Ergebnisse der Ad hoc-RSV-Erfassung: Oktober 2021–März 2022. DGPI: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. <https://dgpi.de/rsv-survey-update/> (accessed June 15, 2023).
- 48 Kim MS, Seong D, Li H, et al. Comparative effectiveness of N95, surgical or medical, and non-medical facemasks in protection against respiratory virus infection: A systematic review and network meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022; **32**: e2336.
- 49 Ludwig-Walz H, Dannheim I, Pfadenhauer LM, Fegert JM, Bujard M. Increase of depression among children and adolescents after the onset of the COVID-19 pandemic in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2022; **16**: 109.
- 50 Gesundheitliche Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche durch Corona: Interministerielle Arbeitsgruppe (IMA). *Oralprophylaxe Kinderzahnheilkd* 2023; **45**: 61–61.
- 51 Fervers L, Tobler L, Knize V, Christoph B, Jacob M. Kids back to school – parents back to work? School and daycare opening and parents' employment in the early phase of the COVID-19 pandemic. *Journal of European Social Policy* 2023; **33**: 373–87.
- 52 Epidemiologisches Bulletin 27/2021. 2022.
- 53 Oberhardt V, Luxenburger H, Kemming J, et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature* 2021; **597**: 268–73.
- 54 Goonewardene ST, Tang C, Tan LT-H, et al. Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019; **7**: 339.
- 55 Angeletti A, Bruschi M, Bianchin S, et al. Vaccines and Disease Relapses in Children with Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; **16**: 937–8.
- 56 Epidemiologisches Bulletin 21/2023. . Mai 2023.
- 57 Veltkamp F, Thenot V, Mussies C, et al. Incidence of idiopathic nephrotic syndrome during the Covid-19 pandemic in the Paris area (France) and in the Netherlands. *Pediatr Nephrol* 2023; **38**: 3681–92.
- 58 Alhasan KA, Raina R, Boyer O, et al. IPNA clinical practice recommendations on care of pediatric patients with pre-existing kidney disease during seasonal outbreak of COVID-19. *Pediatr Nephrol* 2025; **40**: 1795–815.
- 59 Mazza D, Ward E, Makeneni S, Zee J, Laskin B, Denburg M. Association of COVID-19 vaccination with relapsed nephrotic syndrome and new onset nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2025; **40**: 2855–62.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppe und Meldewoche mit Daten des RKIs, altersspezifische Anteile als 7-Tage-Inzidenz pro 100.000 Einwohner. ⁸	14
Abbildung 2: Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie im ersten Pandemiejahr (2020)	19
Abbildung 3: Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie im zweiten Pandemiejahr (2021)	19
Abbildung 4: Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie im dritten Pandemiejahr (2022)	20
Abbildung 5: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2019/20-2021/22. ⁴²	22
Abbildung 6: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2019/20-2021/22. ⁴²	23
Abbildung 7: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für fünf Altersgruppen von der 31. KW 2020 bis zur 52. KW 2021. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen. ⁴²	24
Abbildung 8: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für fünf Altersgruppen von der 31. KW 2020 bis zur 52. KW 2021. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen. ⁴²	24
Abbildung 9: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2020/21-2022/23. ⁴³	25
Abbildung 10: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für Kinder (0-14 Jahre) und Erwachsene (ab 15 Jahre) in den Saisons 2020/21-2022/23. ⁴³	26
Abbildung 11: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen (ARE) für fünf Altersgruppen von der 40. KW 2021 bis zur 52. KW 2022. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen. ⁴³	27
Abbildung 12: RKI: Vergleich der geschätzten Raten für akute respiratorische Erkrankungen mit Fieber (ILI) für fünf Altersgruppen von der 40. KW 2021 bis zur 52. KW 2022. 0-4 Jahre und 5-14 Jahre gehören zur Altersgruppe der Kinder. Die anderen drei Gruppen gehören zur Altersgruppe der Erwachsenen. ⁴³	27

Abbildung 13: Flussdiagramm untersuchte und eingeschlossene Patient:innen.	31
Abbildung 14: Tortendiagramm zum Impfstatus der Patient:innen	36
Abbildung 15: Balkendiagramm zu nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektionen in der Kohorte in den Pandemiejahren 2020, 2021, 2022 und insgesamt.	37
Abbildung 16: Medianes Alter der Kinder, die in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022 ein Rezidiv erlitten. Das mediane Alter wurde auf den 31.12. des jeweiligen Jahres berechnet.	37
Abbildung 17: Verlauf von Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022.	39
Abbildung 18: Liniendiagramm zum Verlauf von Patient:innen mit ≥ 1 Rezidiv in den Wellen der COVID-19-Pandemie zu den gleichen Zeiträumen 2019. „*“ für $p < 0,05$ zum Referenzzeitraum in 2019.	43
Abbildung 19: Gruppiertes Balkendiagramm zur Darstellung der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv während der Schulschließungen im Vergleich zum gleichen Zeitraum 2019, sowie zum Zeitraum der 4. Welle ohne Schulschließung.	45
Abbildung 20: Verlauf der Anzahl der Rezidive/Tag in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022. „*“ für $p < 0,05$ zum Referenzjahr 2019.	47
Abbildung 21: Säulendiagramm zur Darstellung der Rezidive/Tag während der COVID-19-Pandemie im Vergleich zum Referenzjahr 2019. „*“ für $p < 0,05$ zum Vergleichszeitraum 2019.	51
Abbildung 22: Säulendiagramm: Anzahl der Rezidive/Tag während der Schulschließungen in der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu dem gleichen Zeitraum im Jahr 2019.	53
Abbildung 23: Balkendiagramm: Anzahl der Rezidive/Tag während der Schulschließungen in der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu der 4. Welle ohne Schulschließung.	54

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Definition des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter ²	11
Tabelle 2: Retrospektive Phaseneinteilung der COVID-19-Wellen in Deutschland mit Daten des Robert Koch Instituts ³⁰	32
Tabelle 3: Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen	35
Tabelle 4: Häufigkeit der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Jahren gibt	39
Tabelle 5: Häufigkeit der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv während der COVID-19-Wellen und dem Vergleichszeitraum 2019. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Wellen der COVID-19-Pandemie und dem Vergleichszeitraum in 2019 gibt. „*“ für $p<0,05$ zum Referenzzeitraum in 2019	42
Tabelle 6: Häufigkeit der Patient:innen mit 0 Rezidiven oder mit ≥ 1 Rezidiv während der Schulschließungen im Vergleich zum gleichen Zeitraum 2019, sowie zum Zeitraum der 4. Welle ohne Schulschließung. P-Wert für die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Schulschließungen zum gleichen Zeitraum im Jahr 2019 und der 4. Welle gab.	44
Tabelle 7: Anzahl der Rezidive in den Jahren 2019, 2020, 2021 und 2022. Rezidive/Tag mit Mittelwert und Standardabweichung. P-Wert für die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zum Referenzjahr 2019 gibt. „*“ für $p<0,05$ zum Referenzjahr 2019	47
Tabelle 8: Anzahl der Rezidive während der COVID-19-Pandemie und dem Vergleichszeitraum 2019. Rezidive/Tag mit Mittelwert und Standardabweichung. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Wellen der COVID-19-Pandemie und dem Vorpandemiejahr 2019 gab. „*“ für $p<0,05$ zum Referenzjahr 2019	54
Tabelle 9: Vergleich der Zeiträume untereinander während der COVID-19-Pandemie. P-Wert für Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Zeiträumen in der COVID-19-Pandemie gibt. „*“ für $p<0,05$ zum Vergleichszeitraum	52
Tabelle 10: Anzahl der Rezidive während der Schulschließungen im Vergleich zu dem gleichen Zeitraum im Jahr 2019, sowie zum Zeitraum der 4. Welle ohne Schulschließung. P-Wert für die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Schulschließungen zum gleichen Zeitraum im Jahr 2019 und der 4. Welle gab	53

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Nieren und Hochdruckkrankheiten; Jahrgang 52/4; April 2023; 54. Jahrestagung der GPN; FV02

Fragestellung: Untersuchung des Einflusses der COVID-19-Pandemie, die mit Lockdowns und geringeren Kontakten der Kinder zu potenziellen Krankheitserregern verbunden war, auf die Rezidivanzahl und -häufigkeit beim idiopathischen nephrotischen Syndrom (iNS). Das Jahr 2019 (Referenzjahr) wurde mit den Pandemiejahren 2020 und 2021 verglichen. Fragestellung: Hat es während der Pandemiejahre und den einzelnen COVID-19-Wellen einen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivanzahl sowie -häufigkeit im Vergleich zum Jahr 2019 gegeben? Haben Schulschließungen bewirkt, dass Kinder weniger Rezidive entwickelt haben? Gab es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2-Impfungen und Rezidiven?

Methode: Anonymisierte retrospektiv-deskriptive Studie an einer Kohorte von 64 pädiatrisch-nephrologischen Patient:innen (12.8 (5.83-20.3) Jahre; n=19 weibl.) mit iNS. Erfassung der Anzahl der Rezidive, sowie der Häufigkeit der Kinder mit mindestens einem Rezidiv in den Jahren 2019, 2020 und 2021. Zusätzlich wurden die Ereignisse während der vom RKI definierten Wellen im Vergleich zu 2019 analysiert. Der mögliche Einfluss von Schulschließungen wurde mit dem Referenzjahr sowie mit der 4./5. Welle 2021 (keine Schulschließung) verglichen.

Ergebnisse: Im Jahr 2019 traten insgesamt 45 Rezidive auf, im Jahr 2021 23 Rezidive ($p=0.04$). Während der 4./5. Welle 2021 sind 6 Rezidive aufgetreten, im gleichen Zeitraum 2019 (August-Dezember) waren es 22 Rezidive ($p=0.01$). In der 4./5. Welle entwickelten 6 Kinder mindestens ein Rezidiv, im gleichen Zeitraum 2019 waren es 15 Kinder ($p=0.049$). In der ersten Schulschließung (März/April 2020) wurden 0.16 Rezidive/Tag und in der zweiten Schließung (Dezember 2020-Mai 2021) 0.1 Rezidive/Tag diagnostiziert. Während der 4./5. Welle (keine Schulschließung) waren es 0.04 Rezidive/Tag. In den entsprechenden Vergleichszeiträumen 2019 traten 0.11-0.14 Rezidive/Tag auf (n.s.). Von den 23/64 Patient:innen, die eine SARS-CoV-2-Impfung erhalten hatten, entwickelte ein Patient ein Rezidiv im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung.

Schlussfolgerung: Während der COVID-19-Pandemie sind im Jahr 2021 weniger Rezidive des iNS aufgetreten als im Vergleichszeitraum vor der Pandemie. Dies könnte durch die getroffenen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie erklärt werden. Im Vergleich des Pandemiejahres 2020 mit dem Vorpandemiejahr 2019 zeigte sich dieser Unterschied nicht. Schulschließungen schienen keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit gehabt zu haben.