



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (30)

# „Der Fall Ioannidis“ – Schlam-perei beim Gralshüter wissen-schaftlicher Qualitätsstandards?

**John Ioannidis, der prominenteste Wächter über wissenschaftliche Qualität, hat in zwei Veröffentlichungen zur Corona-Pandemie seine eigenen Standards nicht eingehalten. Was können wir daraus lernen?**

Am 17. März, just zu dem Zeitpunkt als viele Staaten drakonische Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie einleiteten, meldete sich der von mir in dieser Kolumne schon häufiger erwähnte, griechisch-amerikanische Epidemiologe und Meta-Researcher John Ioannidis von der *Stanford University* mit einem provokanten Kommentar zu Wort: Möglicherweise sei „*A Fiasco in the Making*“! Aller-

**»Beide Studien gerieten ins Sperrfeuer der wissenschaftlichen Methodenkritik.«**

dings meinte der wohl international profilierteste Kritiker von Qualitätsproblemen in der biomedizinischen Wissenschaft nicht das Virus, sondern die folgenschweren Maßnahmen, welche aufgrund unzureichender oder schlecht erhobener Daten eingeleitet würden und zu unabsehbaren Sekundärschäden führen könnten. Da er zudem zu den meistzitierten Forschern der Welt gehört, widmete am Ende nicht nur die Wissenschaft seinen Äußerungen zum Thema COVID-19 große Aufmerksamkeit, sondern ganz besonders auch die Laienpresse.

Kurz darauf legte Ioannidis mit Daten aus zwei wissenschaftlichen Studien nach. Auf Basis der Auswertung offizieller Mortalitäts-Daten verschiedener Länder schlussfolgerte er, dass die Wahrscheinlichkeit, an COVID-19 zu sterben, für die meisten Menschen etwa so niedrig sei, wie morgens auf dem Weg zur Arbeit tödlich zu verunglücken. Gemeinsam mit Kollegen von der *Stanford University* fand er dann in einer serologischen Studie, dass im kalifornischen Santa Clara County wohl mehr

als fünfzigmal mehr Personen vom Virus infiziert wären als offiziell mittels PCR bestätigt.

Kein Wunder, dass Ioannidis in kürzester Zeit zum wissenschaftlichen Kronzeugen für eine Lockerung oder gar Aufhebung der SARS-CoV-2-Eindämmungsmaßnahmen wurde. Begierig wurden die Ergebnisse beider Studien von den konservativen Medien in den USA aufgegriffen, und er selbst wurde zum begehrten Interviewpartner – insbesondere in Medien wie Donald Trumps „Haussender“ *Fox News Channel*. Hier in Deutschland fand er vor allem in dem emeritierten Mainzer Infektiologen Sucharit Bhakdi einen neuen Anhänger. Zeitgleich gerieten aber beide als *Preprint* veröffentlichten Studien in den sozialen Medien zunehmend ins Sperrfeuer der wissenschaftlichen Methodenkritik.

Auch diejenigen, die – wie der Wissenschaftsnarr selbst – John Ioannidis als den unangefochtenen Gralshüter wissenschaftlicher Korrektheit betrachten, reagierten spätestens jetzt schockiert. Nicht so sehr wegen seiner Vereinnahmung durch reaktionäre Medien – schließlich werden richtige Argumente nicht dadurch falsch, dass man sie gegenüber Obskuren äußert oder diese von ihnen zitiert werden. Auch nicht, weil Ioannidis sich mit seinen Aussagen gegen den wissenschaftlichen und politischen Mainstream stellte – dies war letztlich schon immer sein Markenzeichen.

Nein, der Shitstorm, der sich zum „Fall Ioannidis“ ausweitete, entzündete sich an den methodischen Schwächen, die in der Summe Ioannidis’ Argumente für eine Fehleinschätzung der Gefährlichkeit von SARS-CoV-2 in Frage stellen. Der Vorwurf an ihn lautete also, dass er Studien mitverfasst und sich mit Ergebnissen prominent in die öffentliche Diskussion eingemischt habe, die den von ihm selbst gepredigten Qualitätskriterien nicht genügen. Schadenfroh wurde darauf verwiesen, dass Ioannidis nun wohl selbst den ultimativen Beweis für die Richtigkeit seines berühmtesten Artikels aus dem Jahr 2005 geliefert hätte, dessen Titel damals lautete: „*Why most published research findings are false!*“

Aber hat John Ioannidis, ungeachtet methodischer Schwächen der Studien, vielleicht dennoch recht? Im Kern geht es dabei letztlich um die Mutter aller Corona-Fragen: Wie gefährlich ist SARS-CoV-2 tatsächlich? Und könnte es sein, dass die drakonischen Maßnahmen gegen das Virus am Ende womöglich schädlicher als das Virus selbst sein werden? Aber sollte nicht die Erinnerung an die Bilder aus New York oder Nord-Italien mit Kühlcontainern voller COVID-19-Verstorbener ausreichen, um diese Frage eindeutig beantworten?

Ganz so einfach ist es nicht, denn die Wissenschaft hat tatsächlich noch keine eindeutigen Antworten auf den exakten Grad der Durchseuchung, die Ursachen für die Alters- und Ortsabhängigkeit der Mortalität – sowie

**»Wegen dieser Mängel ist die Schlussfolgerung der Studie ganz sicher überzogen.«**

vor allem nicht auf die Frage, welches Ausmaß die Kollateralschäden annehmen werden. Klar ist nur, dass man nicht nur die direkte Morbidität und Mortalität des Virus berücksichtigen darf, sondern auch diejenigen Fälle mit einbeziehen muss, die aus der Überlastung von – unvorbereiteten oder ohnehin dysfunktionalen – Gesundheitssystemen resultieren. Oder gleichsam aus der Angst vor Ansteckung im Krankenhaus, die dazu führte, dass bei lebensbedrohlichen Akuterkrankungen wie Schlaganfall und Herzinfarkt keine Hilfe in Anspruch genommen wurde.

Schließlich müssen auch die psychischen Auswirkungen des *Lockdowns* gleichsam mit den Spätfolgen von Schulschließungen mit auf die Rechnung genommen werden. Und ebenso – klar! – die Folgen der ökonomischen Krise oder gar eines wirtschaftlichen Kollapses als Resultat des *Lockdowns*. Bereits jetzt haben sich in vielen Ländern Arbeitslosigkeit und Armut massiv verschärft, mit den hinreichend bekannten potenziellen Folgen für Gesundheit und Lebenserwartung.

Aber wie solide war die Evidenz von Ioannidis' Studien tatsächlich, die von *Fox News* gefeiert und von vielen Experten zerrissen wurden? In einer davon berechnete er auf Bevölkerungsebene das relative und absolute Risiko, an COVID-19 zu sterben. Hauptkritik an dieser Studie: Am Anfang einer Epidemie, in der die Prävalenz einer Erkrankung ja definitionsgemäß niedrig ist, macht es wenig Sinn, das absolute (oder auch relative) Sterberisiko der Erkrankung zu berechnen. Worauf es in der frühen Phase der Pandemie vielmehr ankommt, ist nicht das absolute Sterberisiko der Infektion, sondern die Kapazität des Gesundheitssystems sowie das Ausmaß der Kollateralschäden der nicht-pharmakologischen Interventionen (*Social Distancing, Lockdown et cetera*). Mark Lipsitch, seines Zeichens einer der weltweit führenden Infektionsepidemiologen von der *Harvard University*, verglich Ioannidis' Fokus auf die COVID-19-Mortalität et-

wa damit, „in den ersten drei Tagen nach einer Krebsdiagnose das absolute Sterblichkeitsrisiko zu berechnen“.

Die zweite Studie, ebenfalls schon weiter oben erwähnt, fand im kalifornischen Untersuchungsgebiet Santa Clara County eine erheblich höhere Durchseuchung mit dem Virus, als dies aus den offiziellen Statistiken hervorging. Dies deshalb, weil wie überall auch dort bisher nur diejenigen getestet worden waren, die typische Krankheitssymptome zeigten oder Kontakt mit Infizierten hatten. Dadurch entgehen einem logischerweise die meisten derjenigen, die trotz Infektion nicht ernsthaft erkranken – wovon es bei SARS-CoV-2 wohl eine Menge zu geben scheint. Hat man diese mit in der Rechnung, sinkt natürlich die errechnete Mortalität durch die Infektion, die sich ja aus der Division der am Virus Verstorbenen durch die Zahl der Infizierten ergibt.

Auch dieser *Preprint* wurde unmittelbar nach Veröffentlichung in den sozialen Medien zerrissen. Die umfassendste Kritik kam von Andrew Gelman, einem international renommierten Biostatistiker von der *Columbia University*. Die Hauptkritikpunkte konzentrierten sich auf einen potenziellen Selektionsbias, die statistische Auswertung sowie die mangelhafte Validierung des Test-Kits. Hinzu kommt, dass bei nicht hundertprozentiger Spezifität eines Tests insbesondere dann von einer hohen Falschpositiven-Rate ausgegangen werden muss, wenn das untersuchte Merkmal selten ist – also eine niedrige Prävalenz hat.

Nebenbei stellte sich dann auch noch heraus, dass einer der Geldgeber der Studie David Neeleman war, der Gründer der Fluggesellschaft JetBlue – ohne dass dies im *Preprint* offengelegt wurde. Und dass der Besitzer einer Airline ein massives Interesse an der Lockerung von Reisebeschränkungen hat, ist wohl logisch.

In der Studie selbst fanden Ioannidis und Co. eine Seroprävalenz von um die drei Prozent. Aufgrund der Testspezifität und der niedrigen Prävalenz ist aber nicht auszuschließen, dass die meisten „Treffer“ falsch positiv waren! Deshalb – und auch wegen anderer methodischer Mängel – ist die Schlussfolgerung der Studie ganz sicher überzogen, wonach fünfzigmal mehr Leute infiziert seien als bis dahin angenommen – und dass damit nun Werte vorlägen, „an denen Epidemie und Mortalitätsvorhersagen kalibriert werden können“.

Allerdings existieren mittlerweile für beide Studien überarbeitete und um zusätzliche Daten und Analysen erweiterte Revisionen als *Preprint*. Auch blieben die nochmals aktualisierten Mortalitätsraten über die mittlerweile weiter fortgeschrittene Pandemie unverändert. Ioannidis sieht daher inzwischen alle Kritiken für ausreichend adressiert an. Zumal im Nachgang einige weitere Studien auf ähnliche Mortalitäts- und Seroprävalenzraten kamen.

Demnach verbessert sich zwar ständig die von Ioannidis monierte unzureichende Datenbasis zur Abschätzung von Mortalität, Prävalenz und Infektiosität von SARS-CoV-2, die Unsicherheit ist aber dennoch weiterhin groß.

Noch größer jedoch ist derzeit das Unwissen über die Kollateralschäden der Eindämmungsmaßnahmen. Erste Studien, ebenfalls meist als *Preprint* veröffentlicht, deuten darauf hin, dass diese massiv sein werden – beispielsweise in den Bereichen Herzkreislauf-Erkrankungen, Krebs und psychische Störungen. Überall dort, wo dies aufgrund von Registern möglich ist, sehen wir gerade eine hohe Über-

»*Dass seine Auftritte politisch instrumentalisiert würden, muss Ioannidis bewusst gewesen sein.*«

sterblichkeit – interessanterweise mit der Ausnahme von Deutschland. Besonders beunruhigend ist hierbei allerdings nicht nur, dass diese vorwiegend ältere Menschen, insbesondere in Pflegeheimen, betrifft, sondern auch, dass diese Übersterblichkeit zu einem erheblichen Anteil „anderen Ursachen“ zuzuschreiben ist – also nicht direkt dem Virus.

Man kann folglich an COVID-19 sterben, ohne infiziert zu sein! Unser Fokus sollte sich daher nicht mehr ausschließlich auf das „Naturereignis“ einer viralen Pandemie richten, sondern auch auf heruntergesparte und damit dysfunktionale Gesundheitssysteme, auf Armut, Pflegenotstand, Zustände in Altersheimen und so weiter. Die teilweise deutlichen Unterschiede in der Mortalität von COVID-19 zwischen verschiedenen Ländern sind weniger biologisch als vielmehr gesellschaftlich bedingt.

Wie lautet also mein Urteil im „Fall Ioannidis“? John Ioannidis hat keine Gelegenheit ausgelassen zu betonen – auch nicht in den *Fox News* –, dass die Politik mit den sofortigen



Foto: BIH/Thomas Rafałzyk

## Ulrich Dirnagl

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

## IMPRESSIONUM

**Laborjournal**  
**26. Jahrgang | Heft 6/2020**

gegründet 1994  
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

**ISSN:** 1612-8354  
Einzelpreis: 3,50 Euro

**Verlag und Herausgeber:**  
Lj-Verlag GmbH & Co. KG  
Merzhauser Straße 177  
D-79100 Freiburg  
Fax: +49-761-35738  
[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)

**Druck & Lithos:**  
pva Druck und Medien-Dienstleistungen  
Industriestraße 15  
76829 Landau

**Anzeigen:**  
top-ad Bernd Beutel  
Schlossergäßchen 10  
D-69469 Weinheim  
Tel. +49-6201-290 92-0  
Fax. +49-6201-290 92-20  
E-Mail: [info@top-ad-online.de](mailto:info@top-ad-online.de)

**Versand/Abo:**  
Tel. +49-761-28 68 69

**Stellenanzeigen:**  
Ulrich Sillmann,  
Tel. +49-761-29 25 885  
Fax. +49-761-3 57 38  
E-Mail: [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)

**Kalender:**  
Tel. +49-761-29 25 885  
E-Mail: [kalender@laborjournal-online.de](mailto:kalender@laborjournal-online.de)

**Graphik/Bilder/Montagen/Layout:**  
Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann  
Ulrich Sillmann

**Redaktion:**  
Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93  
Chefredakteur: Ralf Neumann  
Tel. +49-761-29 25 884  
Kai Herfort (-28 68 69)  
Harald Zähringer (-29 25 886)  
Juliet Merz (-29 25 881)  
E-Mail: [redaktion@laborjournal.de](mailto:redaktion@laborjournal.de)

**Titelbild:**  
AdobeStock / Vladislav Ociacia  
Montage: Kai Herfort

**Ständige MitarbeiterInnen:**  
Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen  
Gransalke, Karin Hollricher, Sigrid März,  
Henrik Müller, Andrea Pitzschke, Maike  
Ruprecht, Mario Rembold, Chris Schlag,  
Larissa Tetsch, Hans Zauner

**Bankverbindung:**  
Fidor-Bank  
IBAN: DE42 7002 2200 0020 1347 47  
BIC: FDDODEMXXX

drakonischen Abwehrmaßnahmen im Ange-  
sicht der akuten und unklaren Lage richtig  
gehandelt habe. Die Ergebnisse seiner Studien  
sind mittlerweile nicht mehr wirklich kon-  
trovers: Seroprävalenz-Werte wie in der Santa-  
Clara-County-Studie werden aus anderen  
Untersuchungsregionen berichtet, und die ge-  
ringe Mortalität von SARS-CoV-2 bei den un-  
ter 65-Jährigen ohne Begleiterkrankungen in  
Regionen mit funktionierender Gesundheits-  
versorgung ist mittlerweile Allgemeingut. Die  
Sekundärschäden durch die Eindämmungs-  
maßnahmen kennen wir noch nicht, aber es  
zeichnet sich ab, dass sie, so wie von Ioanni-  
dis bereits im März vorausgesagt, katastro-  
phal sein werden.

Dennoch fällt ein dunkler Schatten auf den  
„Gott“ der wissenschaftlichen Reform: Trotz  
der von ihm selbst formulierten schwachen  
Datenbasis hat er im selben Atemzug mit sehr  
drastischen Worten suggeriert, dass wir dra-  
matisch überreagieren. Er hat sich dann, ge-  
stützt auf methodisch problematische und  
vermutlich durch Bias verzerrte eigene Stu-  
dien, unmittelbar ins Rampenlicht begeben,  
bevor – beziehungsweise während – eine wis-  
senschaftliche Auseinandersetzung mit den  
Studien stattfand.

Dass seine Auftritte politisch instrumen-  
talisiert würden, muss Ioannidis bewusst ge-  
wesen sein. Die Götter der Griechen waren  
unsterblich, hatten aber die Gestalt von Men-  
schen sowie deren negative Eigenschaften und  
Schwächen. Analog hat uns Ioannidis vorge-  
führt, dass auch die profiliertesten Methoden-  
kritiker Fehler machen.

Was lernen wir aus alldem? Zum einen  
sehen wir hier die Stärken und Schwächen  
von *Preprints* am Wirken. Deren Stärke besteht  
darin, dass nach ihrer Veröffentlichung eine  
intensive, öffentliche und in Echtzeit ausge-  
tragene Diskussion einer wissenschaftlichen  
Studie stattfinden kann. Welche dann wieder-  
um Korrekturen und Verbesserungen ermög-  
licht. Als Revision des *Preprints* stellt sich die  
Arbeit dann wieder der Kritik einer Vielzahl  
von Experten aus den unterschiedlichsten  
Bereichen – bis der Artikel schließlich derart  
gestählt bei einem Fachjournal eingereicht  
wird und in den regulären *Peer Review* geht.  
Dies ist derzeit bei rund siebzig Prozent der  
*Preprints* der Fall.

Vielleicht aber müssen Manuskripte, die  
die Fachöffentlichkeit derart intensiv vor den  
Augen aller diskutiert, dann gar nicht mehr  
den Weg in ein reguläres Journal gehen. Die  
Naturwissenschaften, allen voran Mathema-  
tik und Physik, bedienen sich seit den frühen  
Neunzigerjahren des letzten Jahrhunderts die-  
ses Publikationsverfahrens. Mit der Folge, dass  
die Mehrzahl der Manuskripte, die aus diesen  
Disziplinen auf *Preprint-Serven* gestellt wird,

gar nicht mehr bei Journals eingereicht wird.  
Wozu auch?

Die Schwäche der *Preprints* hingegen ist  
natürlich ihre „Ungeprüftheit“. Es kann sich um  
völligen Schwachsinn handeln oder um schie-  
re Brillanz. Nur die Fachwelt kann dies beur-  
teilen, und selbst die tut sich da manchmal  
schwer. Damit liefern *Preprints* potenziell das  
Material für Obskuren, Extremisten oder  
politisches Personal mit gefährlicher Agenda.

Aber mal ehrlich: Der reguläre *Peer Review*  
garantiert doch auch nicht für die Qualität und  
Richtigkeit der Aussage von Studien. Wir erin-  
nern uns an die berühmte *Lancet*-Studie von

**»Wissenschaftliche und ethische  
Standards dürfen unter Zeitdruck  
nicht herabgesetzt werden.«**

Andrew Wakefield zu Vakzinierung und Autismus, oder an die *Science*- und *Nature*-Arbeiten von Jan Hendrik Schön, Diederik Stapel, Haruko Obokata und vielen anderen. Auf die vielfältigen Probleme des *Peer-Review*-Verfah-  
rens wurde vom Wissenschaftsnarren auf die-  
sen Seiten ja schon mehrfach hingewiesen.

Aber vielleicht handelt es sich ja gar nicht  
um eine „Schwäche“ der *Preprints*! Im Gegen-  
teil: Momentan führen die *Preprints* uns und  
den wissenschaftlichen Laien ganz praktisch  
vor, dass Wissenschaft keine endgültigen  
Wahrheiten in Form von Publikationen  
liefert; dass Wissenschaft vielmehr schwierig  
ist – organisierte Skepsis eben –, dass sie Fehler  
macht, immer in Bewegung ist, ihre eigenen  
Ergebnisse jederzeit in Frage stellt und diese  
revidiert, sobald Fehler aufgedeckt sind oder  
bessere Evidenz vorhanden ist. All dies zeigen  
uns die *Preprints* gerade überdeutlich, auch  
wenn es natürlich genauso für begutachtete  
Artikel und Lehrbücher gilt.

Außerdem lehrt uns der „Fall Ioannidis“,  
dass Wissenschaft sich in Zeiten einer univer-  
sellens Krise nicht auf einen „Research Excep-  
tionalism“ berufen darf, wie es die Wissenschafts-  
ethiker Alex London und Jonathan Kimmel-  
man kürzlich in einem lebenswerten Artikel  
in *Science* formuliert haben. Wissenschaftliche  
und ethische Standards dürfen unter Zeit-  
druck nicht herabgesetzt werden, wie in den  
beiden Ioannidis-Studien geschehen – son-  
dern müssen im Gegenteil erhöht werden.  
Denn schlechte Daten sind nicht besser als  
keine Daten!

*John Ioannidis ist derzeit Einstein BIH Visiting  
Fellow am Berlin Institute of Health. Weiterfüh-  
rende Literatur und Links finden sich wie immer  
unter: <http://dirnagl.com/lj>.*