

Modellierung von Beispielszenarien der SARS-CoV-2-Ausbreitung und Schwere in Deutschland

Einleitung

Am 12. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den COVID-19-Ausbruch zu einer globalen Pandemie. In China und weiteren Ländern, beispielsweise in Italien und im Iran, haben die Erkrankungen in kurzer Zeit zu einem kaum noch bewältigbaren Aufkommen an schweren Fällen im Gesundheitssystem geführt.

In Deutschland wurden von Beginn an Verdachtsfälle und bestätigte Fälle dem Gesundheitsamt gemeldet, enge Kontaktpersonen von bestätigten Fällen wurden quarantänisiert. Darüber hinaus wurden anfänglich erst Veranstaltungen mit über 1.000 Personen, dann jegliche größere Veranstaltungen abgesagt, und beginnend mit dem 14. März 2020 schließlich auch Schulen und Kindergärten geschlossen.

Einige nicht beeinflussbare Eigenschaften des Erregers sind schon mehr oder weniger gut bekannt (s. Tab. 1). Die Inkubationszeit variiert zwischen 1 und 14 Tagen, im Mittel beträgt sie 5 Tage, die Infektiosität ist vermutlich schon vor dem Erkrankungsbeginn (Beginn der Symptome) gegeben und zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns besonders hoch. Unbekannt ist, ob und wie stark eine Saisonalität den Verlauf der Epidemie beeinflussen könnte und ob es in einem Teil der Bevölkerung, z. B. bei Kindern eine (Kreuz-)Immunität gegenüber SARS-CoV-2 gibt.

Häufig wird die Frage gestellt, „wie lange es noch dauert“ oder „wie schlimm es wird“. Da der Erreger bis vor wenigen Monaten noch nicht in der menschlichen Bevölkerung zirkulierte und auch die nicht beeinflussbaren Eigenschaften des Erregers und der Er-

krankung nur teilweise bekannt sind, können mathematische Modellierungen einen möglichen zukünftigen Verlauf nur entsprechend vage beschreiben. Der große Nutzen einer Modellierung ist es aber aufzeigen zu können, inwiefern Maßnahmen, wenn sie zu einem bestimmten Grad umgesetzt werden, auf Modellverläufe einen Einfluss nehmen können und wie groß dieser ist. Dadurch kann abgeschätzt bzw. begründet werden, welches Spektrum an Maßnahmen notwendig ist, um den Verlauf der Epidemie so zu beeinflussen, dass sie bewältigbar wird. Diese Maßnahmen können von der Politik, dem Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD), der Medizin und uns allen (der Gesellschaft) eingesetzt werden, um den Verlauf der Epidemie zu beeinflussen.

In einem häufig verwendeten Modellierungskonzept, den so genannten SEIR-Modellen,^{1,3} wird die Bevölkerung in verschiedene Gruppen unterteilt, und die Dynamik der Infektionen und Erkrankungen wird über eine Modellierung der Übergänge zwischen diesen Gruppen nachgebildet. Die Buchstaben SEIR stehen für die empfänglichen (*susceptible*), latent infizierten (*exposed* – infiziert, aber noch nicht infektiös), symptomatisch infektiösen (*infectious*) und schließlich verstorbenen oder genesenen (*recovered*) Anteile der Bevölkerung. In diesen Modellen ist von besonderer Bedeutung, wie viele Personen eine infektiöse Person selbst im Mittel in einer vollständig suszeptiblen Bevölkerung ansteckt (so genannte Basisreproduktionszahl; R_0). Die Basisreproduktionszahl ist ein Produkt aus der durchschnittlichen Zahl der Kontakte einer infektiösen Person pro Tag, der Übertragungswahr-

| Parameter | Wert | Beeinflussbarkeit | Kenntnis |
|---|---|---------------------|-------------------|
| Inkubationszeit | Spannweite 1–14 Tage, Mittel 5 Tage | Nicht beeinflussbar | Bekannt |
| Beginn und Dauer der Infektiosität | 1–2 Tage vor Erkrankungsbeginn bis etwa 8 Tage nach Erkrankungsbeginn | Nicht beeinflussbar | Teilweise bekannt |
| Saisonalität | Unbekannt | Nicht beeinflussbar | Nicht bekannt |
| Anteil der (Kreuz-)Immunität in der Bevölkerung | Unbekannt, möglicherweise bei Kindern | Nicht beeinflussbar | Nicht bekannt |

Tab. 1 | Nicht beeinflussbare Eigenschaften des Erregers und der Erkrankung, die auf den Verlauf einer Epidemie einwirken

scheinlichkeit bei Kontakt und der durchschnittlichen Dauer der Infektiosität in Tagen.

Daraus wird unmittelbar ersichtlich, dass verschiedene Maßnahmen auf diese Faktoren einwirken. Zum Beispiel reduzieren Hustenregeln (in die Ellenbeuge niesen und husten) und Händehygiene die Übertragungswahrscheinlichkeit. Die Isolation Erkrankter reduziert die Zahl der Kontakte mit suszeptiblen Personen. Und Quarantäne von so genannten ansteckungsverdächtigen Personen (die im Verdacht stehen, schon angesteckt zu sein, aber noch nicht infektiös/krank sind), hat zum einen den Sinn, dass ein daraus entstehender Fall quasi schon isoliert ist (oder die Form der Absonderung bei Erkrankung von z. B. häusliche Isolation in Krankenhausisolation umgeändert werden kann), und dass die Anzahl der weiteren Kontaktpersonen schon vor dem Beginn der Infektiosität (die u. U. schon VOR Erkrankungsbeginn gegeben ist [s. o.]) reduziert ist.

Letztlich zielen die Gegenmaßnahmen darauf ab, die Zahl der Folgeinfektionen zu verringern und damit den Verlauf der Epidemie zumindest zu verlangsamen und die Größe des Ausbruchs zu verringern. Die Verhältnismäßigkeit der Maßnahmen ist auch immer eine Abwägung zwischen sehr vielen unterschiedlichen Interessen.

Viele andere Erreger haben ähnliche epidemische Verläufe, angefangen bei Grippeviren, aber auch anderen respiratorischen und nicht respiratorischen Erregern. Warum wird jetzt bei COVID-19 das gesamte zur Verfügung stehende Spektrum an Maß-

| Faktoren, aus der sich die Anzahl von Folgeinfektionen (R_0) ergibt | Mögliche Maßnahmen, die auf den Faktor einwirken |
|---|--|
| Übertragungswahrscheinlichkeit bei vorhandenem Kontakt | Hustenregeln; Händehygiene; physischen Abstand von 1–2 Meter insbes. zu Personen mit Atemwegserkrankungen; persönliche Schutzausrüstung bei medizinischem Personal |
| Zahl der Kontakte pro Zeiteinheit | Schnelle Isolation von Erkrankten; Quarantäne von ansteckungsverdächtigen Personen; Soziale Distanzierung (Absage von Veranstaltungen, Schulschließungen, ...) |
| Dauer der Übertragung | Isolation von Erkrankten |

Tab. 2 | Maßnahmen, die auf die Faktoren einwirken, die die Zahl der Folgeerkrankungen determinieren (Basisreproduktionszahl; R_0)

nahmen ergriffen und bei anderen Erkrankungen nicht? Die Antwort darauf hat damit zu tun, welcher Anteil der Erkrankungen wie schwer verläuft und wie lange Patienten mit bestimmten, schwereren Erkrankungsstadien v. a. hochspezialisierte Kapazitäten des Gesundheitssystems binden.

Im vorliegenden Bericht soll daher zunächst versucht werden, auf Grundlage der einigermaßen gut bekannten Parameter und unter verschiedenen Annahmen der nicht bekannten Eigenschaften des Erregers und der Erkrankung, Szenarien zu beschreiben, einschließlich der Häufigkeit milder und moderater Erkrankungen, die nicht krankenhauspflichtig sind, sowie der schwereren (krankenhauspflichtigen), intensivstationspflichtigen und schließlich tödlich verlaufenden Erkrankungen. Daraufhin soll gezeigt werden, welchen Einfluss die folgenden Maßnahmen auf den Verlauf und die Belastung des Gesundheitswesens haben würden: (1) Isolation Erkrankter, (2) Absonderung von Kontaktpersonen Erkrankter und (3) Kontaktreduktion in der Gesamtbevölkerung.

Methoden

Der Verlauf von COVID-19 wird von drei Prozessen gesteuert:

- (1) Die Ausbreitungsdynamik von SARS-CoV-2 in Deutschland
- (2) Die Schwereverteilung der COVID-19-Erkrankung und die Auswirkungen auf die Bevölkerung
- (3) Die jeweilige Dauer der Erkrankungs- bzw. Behandlungsstadien und die Auswirkungen auf das Gesundheitssystem

Grundannahmen dieser Modellierung

Wir modellieren die Ausbreitung und Schwere von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung in Deutschland. Vereinfachend nehmen wir an, dass die Altersgruppen etwa gleich von einer Infektion durch SARS-CoV-2 betroffen sind. Insbesondere nehmen wir eine proportionale Betroffenheit von Kindern an, da bisher – anders als bei Influenzawellen – keine besonders hohe Ausbreitung von SARS-CoV-2 bei Kindern beobachtet wurde. Dagegen hat die Schwere einer Infektion mit SARS-CoV-2 einen sehr deutlichen Altersbezug, den wir nur über die angenom-

menen mittleren Komplikationsraten modellieren. Von schweren Infektionen sind überproportional viele ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen betroffen.⁴

Wir nehmen für diese Modellierung eine Basisreproduktionsrate $R_0 = 2$ an. Diese liegt eher am unteren Rand der derzeitigen Schätzungen.^{5,7} Zusätzlich zu diesen Faktoren gibt es möglicherweise eine saisonale Modulation der Ausbreitungsstärke von SARS-CoV-2. Gründe für eine saisonale Abschwächung der Ausbreitungsstärke können ähnlich wie bei anderen respiratorisch übertragbaren Infektionen ein anderes Kontaktverhalten und eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für einen infektiösen Kontakt aufgrund von ungünstigeren klimatischen Bedingungen für das Virus sein. Da bislang zur Saisonalität der Ausbreitung wenig bekannt ist, vergleichen wir Szenarien „ohne Saisonalität“ mit einer „leichten“ und einer „deutlich“ saisonalen Ausbreitung. Die Saisonalität wird modelliert als sinusförmiger Verlauf mit einem Maximum am Jahreswechsel und Tiefpunkt Anfang Juli, undulierend zwischen dem angenommenen $R_0 = 2$ und einem um etwa $1/3$ geringeren Wert, $R_0 = 1,4$ (leichte Saisonalität)⁸ sowie einem um $2/3$ verminderten Wert, $R_0 = 0,67$ (deutliche Saisonalität).⁸

Vorbestehende Immunität ist eine weitere Größe, die nicht bekannt ist. Wir vergleichen daher ein Szenario ohne Immunität mit einem mit Immunschutz bei einem Drittel der Bevölkerung. In diesem Szenario erhöhen wir gleichzeitig den Wert von R_0 auf 3, so dass am Anfang der Epidemie nach wie vor etwa 2 Sekundärfälle entstehen (von dreien ist einer bereits immun). Es kommt also zu einem ähnlichen Beginn der Epidemie, aber in der Folge schneller zu einer Situation, in der die meisten Erkrankten auf bereits immune Personen treffen, so dass insgesamt deutlich weniger Menschen infiziert werden.

Für die Modellierung wird Deutschland als einheitlicher Raum aufgefasst und geografische Besonderheiten werden nicht berücksichtigt. Diese Annahme führt eher zu einer Überschätzung des Ausmaßes und der Geschwindigkeit der Ausbreitung. Aufgrund der hohen Vernetzung der Regionen innerhalb Deutschlands ist ohne Gegenmaßnahmen aber grundsätzlich von einer Betroffenheit aller Regio-

nen auszugehen. Durch die Bildung von Ausbreitungsklustern kann es allerdings zu Verschiebungen in der zeitlichen Dynamik kommen. Eine Möglichkeit, diese geografischen Barrieren im Rahmen eines einfachen SEIR-Modells grob darzustellen, besteht darin eine künstliche Immunität anzunehmen, da auch die Clusterbildung dazu führt, dass infizierte Personen zu einem bestimmten Zeitpunkt der Epidemie hauptsächlich auf Menschen treffen, die die Infektion bereits durchlebt haben und daher immun sind. Insgesamt könnte also ein vergleichbares Szenario wie mit einer Immunität von einem Drittel der Bevölkerung entstehen.

Die weiteren Parameter des Modells orientieren sich an einer Schätzung beruhend auf Daten aus der Epidemie in China insgesamt und darüber hinaus spezifisch aus der Stadt Shenzhen. Die schweren Verläufe orientieren sich an den veröffentlichten Schätzungen aus ganz China,⁴ demnach liegt die Wahrscheinlichkeit, bei einem schweren Krankheitsverlauf (*severe*) auch intensivpflichtig zu werden, bei etwa 25 %. Das Risiko von Intensivpflichtigen zu versterben liegt bei etwa 50 %.⁴ Schwieriger gestaltet sich die Schätzung des Anteils der schweren Verläufe unter allen Infizierten. In Bi et al.⁹ wird unterschieden zwischen Fällen, die in der Surveillance mit Erkrankungssymptomen aufschlagen und den im Rahmen von Kontaktpersonen-Nachverfolgungen gefundenen Fällen. Das Schwereprofil ist deutlich unterschiedlich: Während in der Surveillance symptomatischer Fälle etwa 10 % einen schweren Verlauf zeigen – und damit nur etwa halb so viele wie vom *Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team* in China⁴ – sind es bei den Fällen, die im Rahmen der Kontaktpersonen-nachverfolgung als Folgefälle identifiziert wurden, 3,4 % (3 von 87).

Da die Altersverteilung der Kontaktpersonen in Shenzhen nicht repräsentativ ist, könnte eine alle Altersgruppen in ähnlicher Weise betreffende Epidemie in Shenzhen selber tatsächlich einen noch geringeren Schweregrad haben. Die Altersverteilung in Deutschland ist im Vergleich zu Shenzhen aber deutlich zu den Älteren verschoben, so dass, wenn diese Häufigkeitsverteilung auf die Bevölkerung in Deutschland angewendet wird, von einem Anteil von 4,5 % schwerer Verläufe unter allen Infektionen in Deutschland ausgegangen wird. Insgesamt

Verlauf der Infektion in Tagen

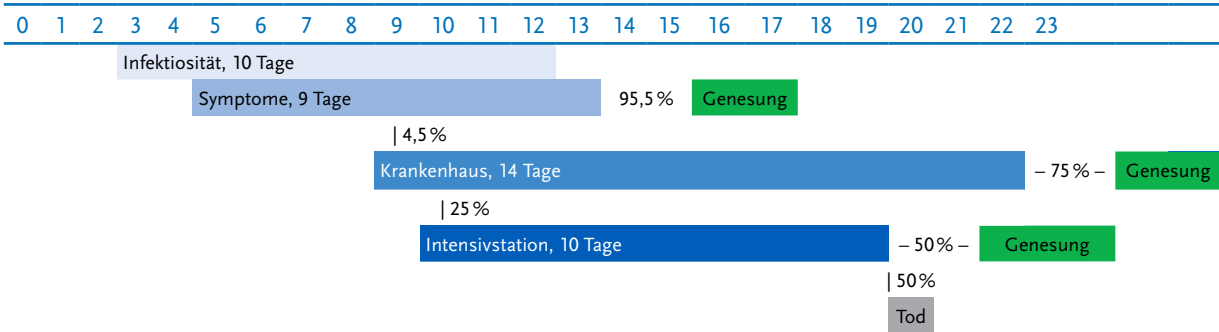


Abb. 1 | Angenommene Parameter im Modell für die durchschnittliche Dauer der Erkrankungsphasen und die Übergangswahrscheinlichkeiten in Prozent

nehmen wir also eine Letalität der Infektion mit SARS-CoV-2 von etwa 0,56 % an. Auch diese Annahme liegt eher am unteren Rand bestehender Schätzungen.¹⁰

Abbildung 1 zeigt den angenommenen Anteil der Infektionen, die jeweils das nächst schwerere Stadium der Erkrankung und Behandlung durchlaufen.

Die Dauer der Erkrankungsstadien wird wie folgt angenommen: Mittlere Latenzzeit (die Zeit von Ansteckung bis zum Beginn der Infektiosität) 3 Tage, mittlere Inkubationszeit 5 Tage, mittlere Dauer der Symptome (ohne Krankenhaus-Aufenthalt) 9 Tage, mittlere Dauer von Erkrankungsbeginn (Beginn der Symptome) bis zur eventuellen Hospitalisierung 4 Tage, mittlere Liegedauer im Krankenhaus: 14 Tage, davon mittlere Dauer bis zur eventuellen Intensivpflichtigkeit 1 Tag, mittlere Liegedauer auf der Intensivstation: 10 Tage.

Angepasstes SEIR-Modell

Das SEIR-Modell ist ein etabliertes Modell zur Beschreibung der Ausbreitung einer Epidemie.¹³ Das Modell unterscheidet folgende Gruppen: Suszeptible (S), latent Infizierte (E), Infektiöse (I) und Gesunde (R). In dem von uns angepassten Modell betrachten wir zusätzlich folgende Gruppen, um die Schwere der Erkrankung abzubilden: Erkrankte, Hospitalisierte, Intensivpflichtige, Verstorbene, sowie eventuell Immune. Da diese Modellierung die möglichen Auswirkungen der SARS-CoV-2-Epidemie auf Bevölkerungsebene beschreiben soll, betrachten wir ein deterministisches Differentialgleichungsmodell ohne Zufallseffekte. Die Infektionswahrscheinlich-

keit wird proportional zum Produkt der Anzahl der suszeptiblen Personen und der Anzahl der infektiösen Personen zu einem gegebenen Zeitpunkt modelliert.

Als Startpunkt der Epidemie wird am Anfang der Modellierung eine Zahl von 1.000 Infektionen in Deutschland angenommen – zur zeitlichen Orientierung: In Deutschland wurde diese Zahl an Fälle zum ersten Mal am 8. März 2020 gemeldet. Es wird eine mittlere Rate von einem importierten Fall pro Tag angenommen.

Modellierte Kontrollmaßnahmen

Als Kontrollmaßnahme wird eine effektive Reduktion von Folgeinfektionen erkrankter und nicht erkrankter COVID-19-Infizierter modelliert. Wir betrachten:

- ▶ einen modellierten Anteil zwischen 0 % und 90 % der Erkrankten, die im Mittel 4 Tage nach Symptombeginn positiv getestet werden und isoliert werden oder sich selbst isolieren.
- ▶ Quarantäne der engen Kontaktpersonen dieser Fälle. Es wird angenommen, dass dadurch von 20 % bzw. 60 % der infizierten Kontakte keine weiteren Sekundärfälle ausgehen.
- ▶ Dauer der Kontrollmaßnahmen: In dieser Modellierung wird ein Aufrechterhalten der Maßnahmen über 2 Jahre angenommen.

Unter engen Kontakten werden hier Kontakte der Kategorie 1¹¹ verstanden, dies sind beispielsweise Menschen, die im gleichen Haushalt wohnen, gemeinsame Mahlzeiten einnehmen oder sich häufig treffen, siehe hierzu die Ergebnisse der Analyse der Kontaktpersonen bei Bi, Q. et al., s. Tabelle 3.⁹

Ergebnisse

Bei den Ergebnissen handelt es sich um Beispielszenarien, um eine Einschätzung möglicher Verläufe der Epidemie zu bekommen. Viele Annahmen im Modell sind mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet, die hier nicht systematisch erforscht und dargestellt werden kann.

Abbildung 2 zeigt, dass der Referenzverlauf (ohne Maßnahmen) abhängig von den Annahmen zur möglichen Immunität und Saisonalität unterschiedlich ausfällt. Eine Saisonalität der Epidemie führt generell zu einer Verlangsamung und Abschwächung der Epidemie, eine vorbestehende Immunität bei gleichem Beginn der Welle zu einem deutlich niedrigeren Maximum und niedrigerer Gesamtbetroffenheit. Allen Szenarien ohne Maßnahmen ist gemeinsam, dass in den etwa 4 Monaten der epidemischen Welle eine deutliche Überlastung des Gesundheitssystems zu erwarten ist.

Abbildung 3 (s. S. 6) illustriert den Verlauf der Anzahl parallel Erkrankter und den Effekt der Isolierung von Erkrankten, sowie den Einfluss der Quarantänisierung von Kontaktpersonen. Diese zusätzlichen Maßnahmen führen zu deutlichen Effekten bis zur Abwendung einer Welle auf Bevölkerungsebene. Die Anzahl parallel benötigter Krankenhausbetten und Intensivbetten verläuft sehr ähnlich wie die Kurve der momentan Erkrankten, aber natürlich in einer

anderen Größenordnung – gemäß der Annahmen verlaufen etwa 4,5 % der Infektionen schwer und damit krankenhauspflchtig, in etwa 1,1 % der Infektionen führen Komplikationen zu Intensivpflichtigkeit.

Abbildung 4 (s. S. 7) zeigt den Anteil der Bevölkerung, der in den verschiedenen Szenarien von einer Infektion mit SARS-CoV-2 betroffen wäre. Das Modell ohne Saisonalität und ohne vorbestehende Immunität führt zu einer Infektion von etwa 79 % der Bevölkerung (65,5 von 83 Millionen). Dieser hohe Anteil spiegelt auch die Modellannahme einer gleichmäßig durchmischten Bevölkerung wider. In dem Szenario mit 1/3 durch Immunität geschützten Bevölkerung kommt es zu einer Infektion von 53 % der Bevölkerung (43,8 von 83 Millionen). Daher kann auch dieses Szenario als mögliche Epidemie einer vollständig suszeptiblen Bevölkerung interpretiert werden, bei der es aber nicht zu einer gleichmäßigen Durchmischung kommt, sondern bestimmte Regionen von der Epidemie verschont bleiben oder wenig betroffen wären. Zu einem späteren Zeitpunkt könnten hier durch Eintrag von außen dann Ausbrüche von SARS-CoV entstehen. Die Isolations- und Quarantäne-Maßnahmen führen schrittweise zu einer deutlichen Verringerung der Infektionen in der Bevölkerung bis diese auf Bevölkerungsebene ganz verschwinden. Damit führen diese Maßnahmen aber auch dazu, dass die Bevölkerung suszeptibel gegenüber SARS-CoV-2 bleibt.

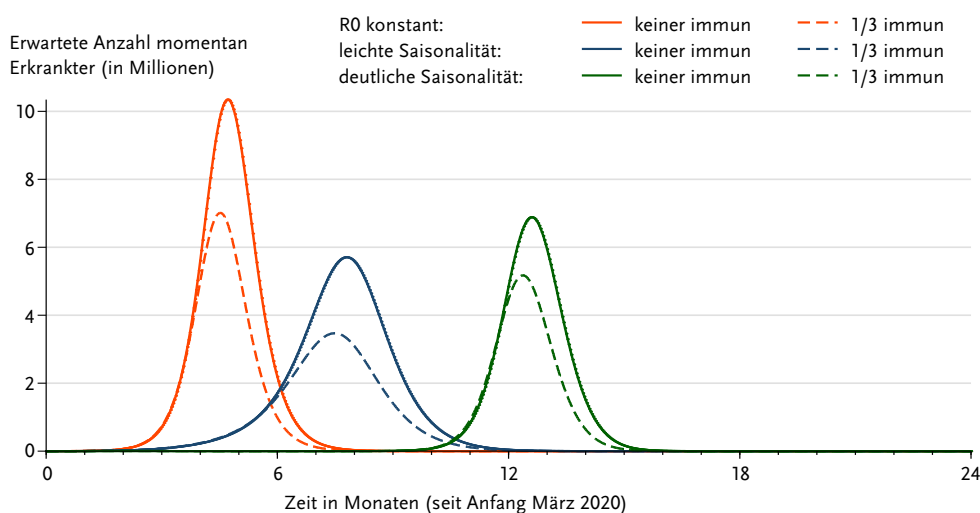


Abb. 2 | Vergleich des Verlaufs der SARS-CoV-2-Epidemie (Tages-Prävalenz).

Saisonalität führt generell zu einer Verlangsamung und Abschwächung der Epidemie, eine vorbestehende Immunität bei gleichem Beginn der Welle zu einem deutlich niedrigeren Maximum

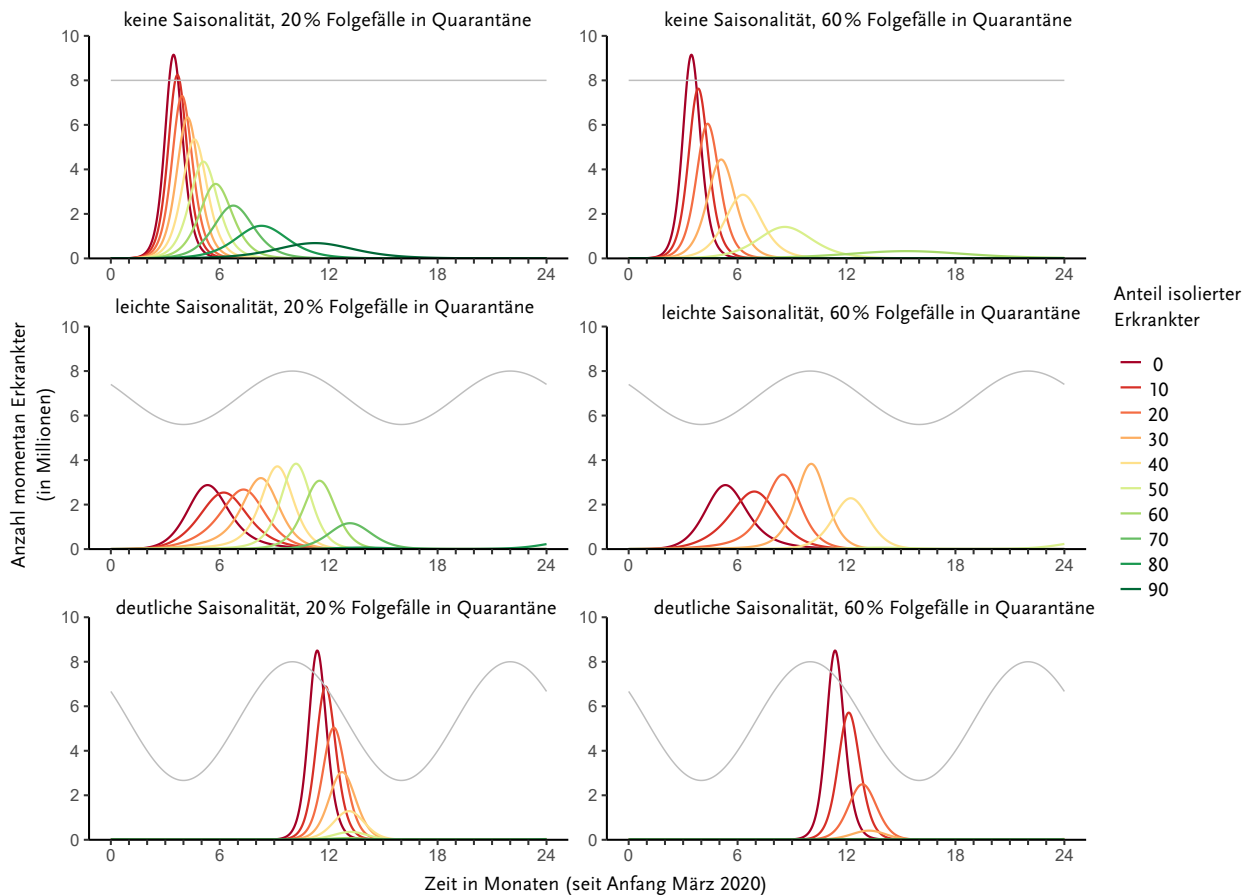


Abb. 3 | Verlauf der Anzahl an COVID-19-Erkrankungen (Tages-Prävalenz) abhängig vom Typ der Saisonalität, vom Anteil der quarantänisierten engen Kontakte und vom Anteil isolierter Erkrankungsfälle. Es wurde angenommen, dass es keine vorbestehende Immunität gibt. Verschwindende Kurven für einen hohen Anteil erfolgreicher Isolation zeigen ein Containment der Epidemie an. Die grauen Kurven im Hintergrund symbolisieren den Verlauf von R_0 , wobei das Maximum jeweils $R_0 = 2$ entspricht

Abbildung 5 (s. s. 7) zeigt die maximale Anzahl der isolierten Erkrankten. Sie zeigt, dass ein *Containment* der Epidemie nur bei einer relativ hohen Effektivität der Isolation von Erkrankten mit gleichzeitiger Quarantänisierung der bereits infizierten engen Kontakte funktioniert – im Szenario ohne Saisonalität und ohne vorbestehende Immunität wäre dies der Fall für eine Effektivität der Isolation von Erkrankten von 70 % oder mehr. Kommt es nur zu einer teilweisen Abschwächung und Verbreiterung der Epidemiekurve (*Mitigation*), so steigt mit dem Anteil der isolierten Fälle auch deren Anzahl deutlich an, bis die kombinierte Isolation und Quarantäne so effektiv ist, dass die Welle deutlich kleiner wird. Bei mittlerer Effektivität müssten auf dem Höhe-

punkt der verbreiterten Welle bis zu 600.000 Erkrankte parallel isoliert werden. Damit einher geht eine immer noch erhebliche Anzahl schwerer Verläufe, die auch immer noch zu einer Überlastung des Gesundheitssystems führen würde.

Der Anteil an Erkrankten, die – um ein *Containment* zu erreichen – isoliert werden muss, ist ähnlich hoch, wenn es eine vorbestehende Immunität gibt, aber die Anzahl der zu isolierenden Erkrankten wäre deutlich niedriger. Zum Beispiel müssten bei 20 % Isolierung Erkrankter ohne Saisonalität und ohne Immunität etwa 550.000 Patienten isoliert werden (oder sich selbst isolieren), bei $1/3$ vorbestehender Immunität nur etwa 400.000.

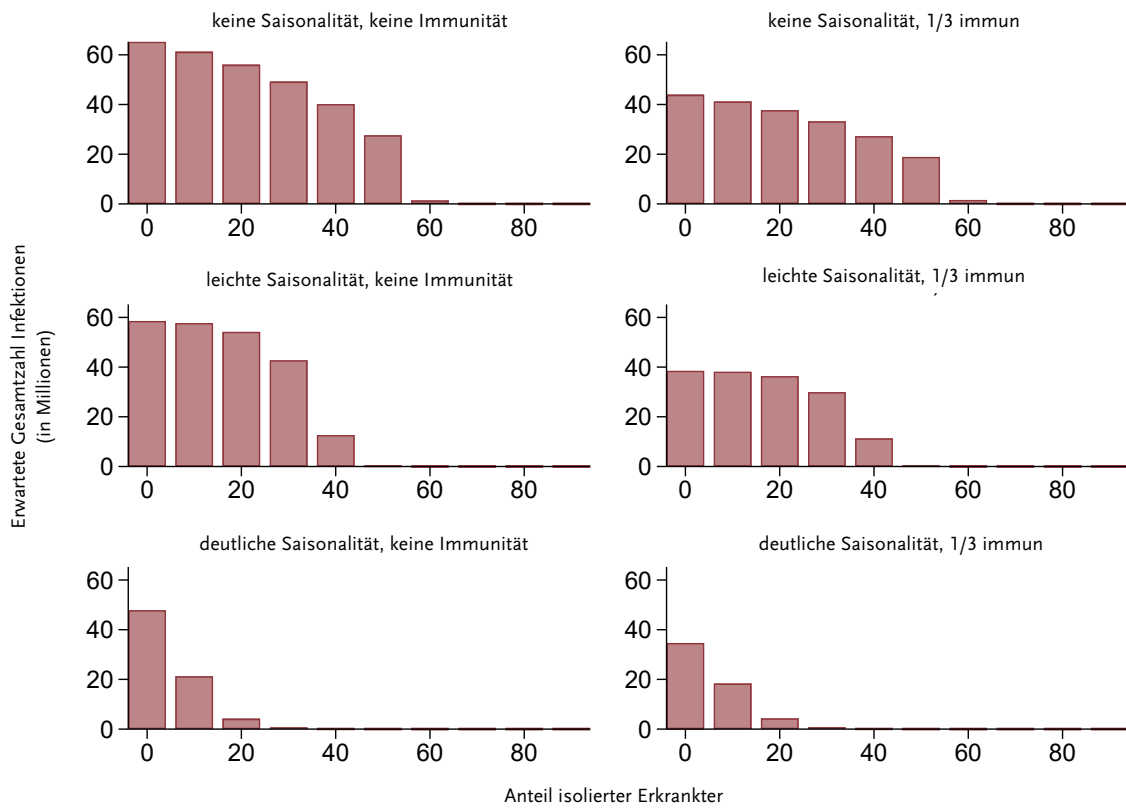


Abb. 4 | Erwartete Gesamtzahl von Infektionen abhängig vom Typ der Saisonalität (von oben nach unten), dem Anteil der vorbestehenden Immunität (links/rechts) und dem Anteil erfolgreich isolierter Erkrankter. Dabei wurde zusätzlich angenommen, dass 60% der bereits infizierten Kontaktpersonen dieser Fälle erfolgreich quarantänisiert werden konnten.

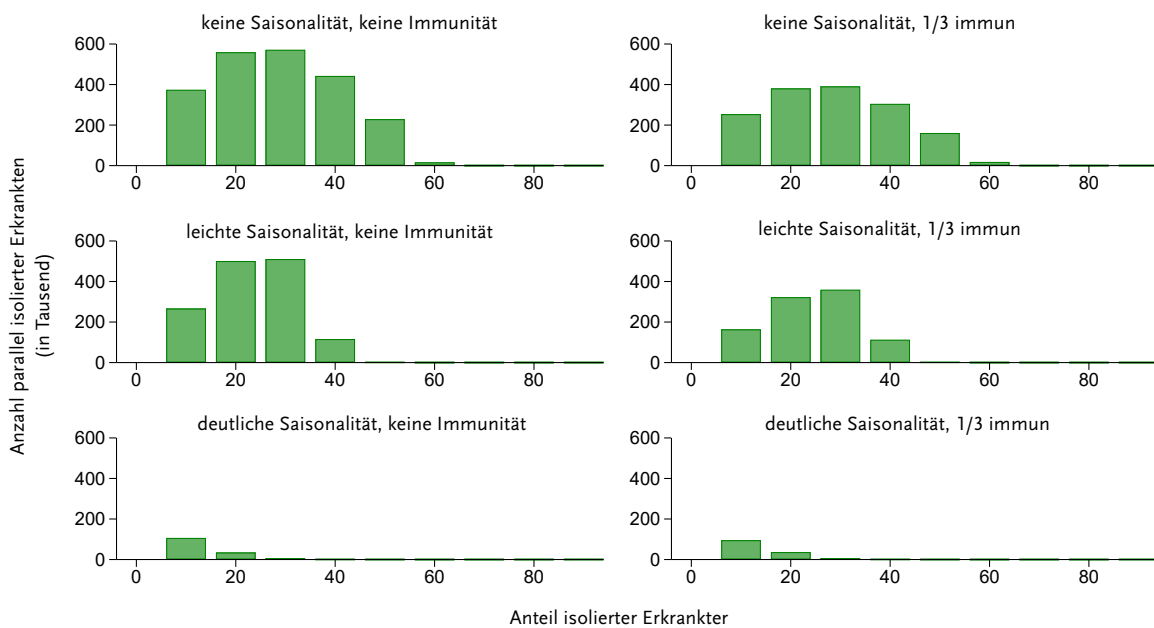


Abb. 5 | Anzahl von parallel isolierter Erkrankter abhängig vom Anteil der Erkrankten, die isoliert werden können, dem Typ der Saisonalität (von oben nach unten) und dem Anteil der vorbestehenden Immunität (links/rechts)

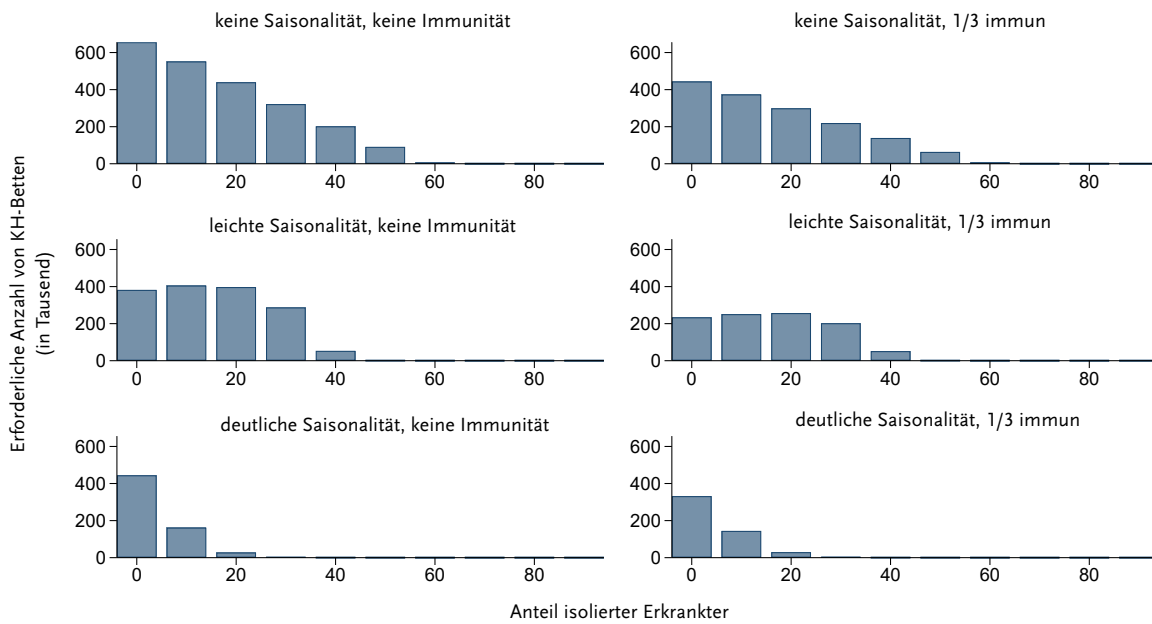


Abb. 6 | Erforderliche Anzahl von Krankenhausbetten aufgrund paralleler Nutzung auf dem Höhepunkt der Welle abhängig vom Typ der Saisonalität, dem Anteil der vorbestehenden Immunität (links/rechts) und dem Anteil erfolgreich isolierter Erkrankter. Dabei wurde zusätzlich angenommen, dass 60% der bereits infizierten Kontaktpersonen dieser Fälle erfolgreich quarantänisiert werden konnten

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen, dass durch intensivere Maßnahmen zur Isolation von Erkrankten und Quarantäne enger Kontaktpersonen nach und nach die Anzahl der parallel benötigten Krankenhaus- und Intensivbetten deutlich reduziert werden kann. Nur bei einem *Containment* der Epidemie bleibt die Anzahl der parallel benötigten Betten in einem bewältigbaren Rahmen.

Unter der Annahme, dass der Beginn der Infektiosität nur einen Tag vor Symptombeginn liegt und die Generationszeit nur 6 Tage statt 10 Tage beträgt, ergibt das Modell etwas schlankere Kurven der Tagesprävalenz der Erkrankten, die schneller den Peak erreichen (ohne Abbildung). So würde der Verlauf ohne Saisonalität bereits Mitte Juni den Peak der Epidemie erreichen und nicht erst Ende Juli wie bei dem

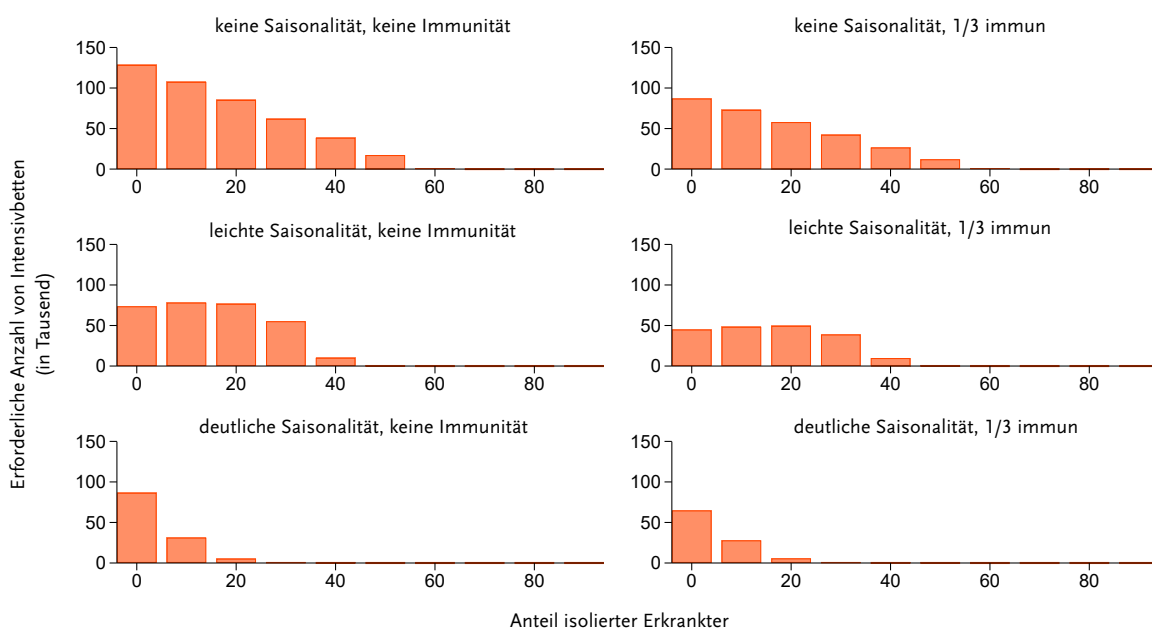


Abb. 7 | Erforderliche Anzahl von Intensivbetten aufgrund paralleler Nutzung auf dem Höhepunkt der Welle abhängig vom Typ der Saisonalität, dem Anteil der vorbestehenden Immunität und dem Anteil erfolgreich kontaktreduzierter Erkrankungsfälle. Dabei wurde zusätzlich angenommen, dass 60% der bereits infizierten Kontaktpersonen dieser Fälle erfolgreich quarantänisiert werden konnten

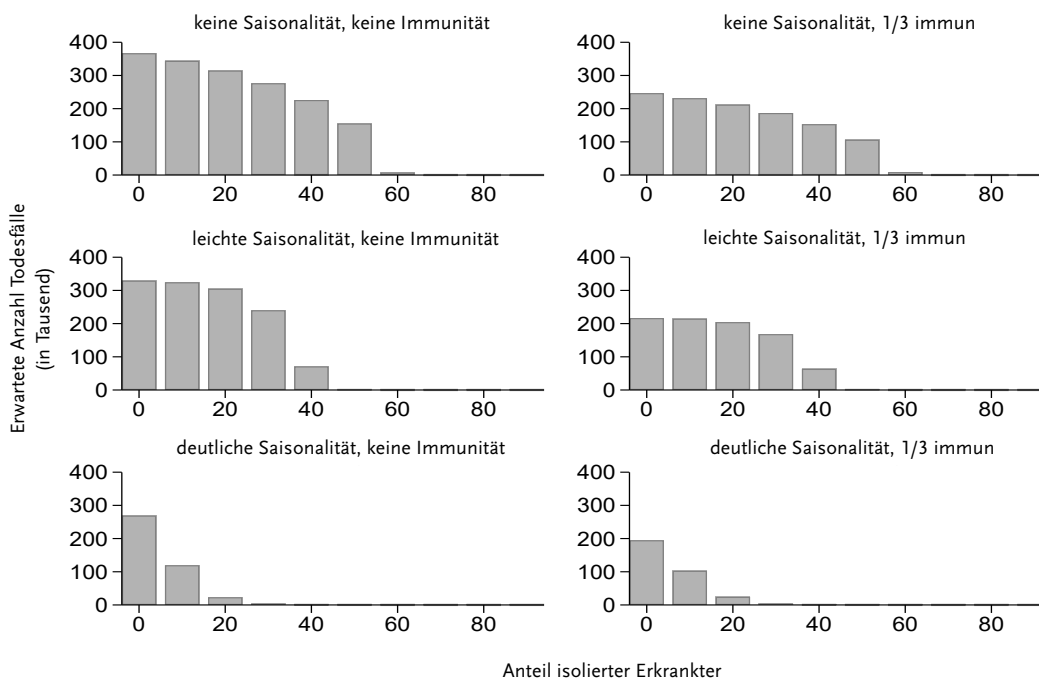


Abb. 8 | Erwartete Anzahl von Todesfällen abhängig vom Typ der Saisonalität, dem Anteil der vorbestehenden Immunität und dem Anteil erfolgreich kontaktreduzierter Erkrankungsfälle. Dabei wurde zusätzlich angenommen, dass 60% der bereits infizierten Kontaktpersonen dieser Fälle erfolgreich quarantänisiert werden konnten

betrachteten Szenario. Die Dauer der Hauptbelastung würde von 4 Monaten auf 3 Monate sinken. Die Belastung der Krankenhäuser wäre dagegen etwas höher, die benötigten Bettenzahlen für Krankenhäuser und Intensivstationen würde um knapp 30 % ansteigen, die Zahl der Todesfälle bliebe etwa gleich.

Diskussion

Die Modellierung zeigt sehr anschaulich, dass eine ungebremste SARS-CoV-2-Epidemie unter den gewählten Annahmen, unabhängig von einer gewissen vorbestehenden Immunität in der Bevölkerung und einer möglicherweise bestehenden Saisonalität spätestens im Herbst oder Winter 2020 zu einer hohen Krankheitslast in der Bevölkerung führt. Die größte Herausforderung besteht prinzipiell in der Gefahr, dass eine sehr große Zahl von Menschen gleichzeitig erkranken könnte und damit die verfügbaren Bettenkapazitäten sehr deutlich übertroffen würden. Dieser Gefahr kann durch eine Reduktion der Folgeerkrankungen in der laufenden Epidemie begegnet werden. Diese Aufgabe kann allerdings nicht allein durch

Maßnahmen der Gesundheitsämter zur Isolierung und Kontaktpersonen-Nachverfolgung gelöst werden.

In welchem Maß die Maßnahmen (Isolation/Selbstisolation; Quarantäne/Selbstquarantäne; allgemeine Kontaktreduktion) umgesetzt werden, ist schwer zu sagen, es müssen aber alle drei zusammenwirken und sich ergänzen. Zum Teil können Defizite in einer Maßnahme von der besseren Erfüllung einer der anderen aufgefangen werden. Besonders schwer ist das *Containment* im Szenario ohne Saisonalität und ohne vorbestehende Immunität, hier wären eine Isolation von 70 % oder mehr der Erkrankten bei gleichzeitiger erfolgreicher Quarantänisierung von 60 % der bereits angesteckten engen Kontakte erforderlich. Das zeigt die Relevanz von allgemeinen kontaktreduzierenden Maßnahmen.

Entscheidend für einen hohen Umsetzungsgrad ist deren Realisierbarkeit. Solange die Zahl der bestätigten Fälle noch klein ist (z. B. Zahl der laborbestätigten Fälle unter wenigen Tausend), können Krankenhäuser die Erkrankten isolieren und die Gesundheitsämter können enge Kontakte identifizieren und quarantänisieren, sowie bei den dar-

aus erwachsenen Fälle genauso verfahren. Durchgehend ist besonders wichtig, dass die engen Kontaktpersonen mit der höchsten Infektionswahrscheinlichkeit, nämlich die Haushaltsmitglieder, die Wahrscheinlichkeit für ihre Ansteckung reduzieren. Bei einer höheren Fallzahl kann es auch notwendig sein, dass sich Personen mit oder ohne Laborbestätigung so verhalten, als ob sie COVID-19-Fälle sind und ihre engen Kontaktpersonen instruieren, in Quarantäne zu gehen. Solches selbstinitiiertes Verhalten wird vermutlich aber nur dann auch soziale Akzeptanz finden, wenn die ganze Gesellschaft schon durch etliche und konsequent durchgeführte Maßnahmen versucht, die tägliche Anzahl an Kontakten (auf der Arbeit, im Verkehr, beim Einkauf, in der Freizeit,...) auf ein absolutes Minimum zu reduzieren, d. h. eine Quarantäne ist eine Maßnahme, für die es schon viel Verständnis und gesellschaftliche Akzeptanz gibt.

Eine Schwierigkeit in der Evaluation getroffener Maßnahmen ist, dass aufgrund der Inkubationszeit und der Zeit bis zum positiven Nachweis der Erkrankung allein schon 6–10 Tage vergehen, und bis zum Nachweis eines nachhaltigen Rückgangs der Neuinfektionen leicht eine Zeit von ca. 2–3 Wochen vergehen kann.

Da es höchst wahrscheinlich nicht möglich ist die Ausbreitung von SARS-CoV-2 völlig zu beenden, muss zumindest ein Teil der Maßnahmen nach Möglichkeit für einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden. Um dies zu realisieren ist eine große Akzeptanz der Maßnahmen essenziell, so dass der Fokus auf Maßnahmen liegen sollte, die nicht ihrerseits zu großen gesellschaftlichen Problemen führen. Eine flexible Anpassung erscheint notwendig. Eine Herausforderung für die Kommunikation entsteht dabei insbesondere aus der Problematik: je „erfolgreicher“ wir sind (= je flacher die Kurve wird), umso länger müssen wir durchhalten, bevor ein substanzieller Teil der Bevölkerung aufgrund einer durchgemachten Infektion einen Immunschutz gegen SARS-CoV-2 erworben hat.

Für diese Modellierung wurden R_0 und andere Parameter bewusst moderat gewählt, daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Epidemie schneller verläuft und auch höhere Maximalwerte erreicht werden. Bei einer vergleichbaren Modellierung für Großbritannien¹² wurden für $R_0 = 2$ eine ähnliche Gesamt-

zahl an Todesfällen und maximal benötigte Anzahl von Intensivbetten geschätzt, siehe Ferguson et al., s. Tabelle 4 auf Seite 13, aber es wurden auch höhere Werte von R_0 in Betracht gezogen und insgesamt eine kürzere Generationenzeit von 6,5 Tagen. Dies führt insbesondere zu einem schnelleren Erreichen des Höhepunkts der epidemischen Welle bereits zwischen Ende Mai und Mitte Juni 2020. Die Annahmen bezüglich der Schwere sind ähnlich wie in der vorliegenden Analyse, so wird sogar ein Anteil von intensivpflichtigen Verläufen von 30% unter allen krankenhauspflichtigen Verläufen angenommen, das Risiko von Intensivpflichtigen zu versterben wird identisch als 50% angenommen.

Möglicherweise ist das hohe Sterberisiko von intensivpflichtigen Personen⁴ teilweise auf eine nicht optimale Intensivbetreuung in Überlastungssituationen, etwa zu Zeiten des epidemischen Peaks in Wuhan zurückzuführen. Bei sehr guter Betreuung könnte also ein größerer Anteil überleben. Andererseits scheint es auch schwer eine Überbelastung aufgrund von hohen Fallzahlen auszuschließen. In diesem Fall kann auch eine höhere Letalität nicht ausgeschlossen werden.

Die Tatsache dass die Infektiosität bereits am Tag des Symptombeginns sehr hoch ist wird beispielsweise in Zou et al.¹³ gezeigt. Die Höhe der Viruslast am Tag des Symptombeginns lässt erahnen, dass es auch schon am Tag 1 oder Tag 2 vor Symptombeginn eine messbare Virusausscheidung gegeben haben müsste, siehe Zou et al., s. Abbildung 1C.¹³ Auch im Rahmen der Ausbruchsuntersuchung früher Fälle in Bayern, war die Ansteckung eines Patienten durch einen anderen nur unter Annahme von präsymptomatischer Übertragung erklärbar. Die beiden Patienten hatten einen Symptombeginn am gleichen Tag (bisher unveröffentlicht). Diese frühe Infektiosität erschwert die Erkennung von Fällen vor der Entstehung von Nachfolgefällen sehr deutlich und führt zu der großen Relevanz der Quarantänisierung von engen Kontaktpersonen.

Schlussfolgerungen

Von jetzt an und in den nächsten Wochen sind maximale Anstrengungen erforderlich um die COVID-19-Epidemie in Deutschland zu verlangsamen, abzufachen und letztlich die Zahl der Hospitalisierungen, intensivpflichtigen Patienten und Todesfälle zu minimieren.

Literatur

- 1 Anderson RM, Anderson B, May RM: Infectious diseases of humans: dynamics and control: Oxford university press 1992
- 2 Hethcote HW: The mathematics of infectious diseases. SIAM review 2000;42(4):599–653
- 3 Kermack WO, McKendrick AG: A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the royal society of london Series A, Containing papers of a mathematical and physical character 1927;115(772):700–21
- 4 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. China CDC Weekly 2020;2(x):1–10
- 5 Imai N, Cori A, Dorigatti I, et al.: Report 3: transmissibility of 2019-nCoV. Reference Source 2020
- 6 Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, et al.: Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. medRxiv 2020
- 7 Zhang S, Diao M, Yu W, et al.: Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. International Journal of Infectious Diseases 2020
- 8 Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al.: Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the post-pandemic period. medRxiv. 2020.
- 9 Bi Q, Wu Y, Mei S, et al.: Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. medRxiv 2020
- 10 Dorigatti I, Okell L, Cori A, et al.: Report 4: severity of 2019-novel coronavirus (nCoV). Imperial College London, London 2020
- 11 Robert Koch-Institut: Hinweise zum ambulanten Management von COVID-19-Verdachtsfällen und leicht erkrankten bestätigten COVID-19-Patienten. URL: www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/ambulant.html
- 12 Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, et al.: on behalf of the Imperial College COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>. 2020
- 13 Zou L, Ruan F, Huang M, et al.: SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. New England Journal of Medicine 2020

Autoren

Dr. Matthias an der Heiden | Dr. Udo Buchholz

Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionsepidemiologie | FG 34 für HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen

Korrespondenz: anderHeidenM@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

an der Heiden M, Buchholz U: Modellierung von Beispielszenarien der SARS-CoV-2-Ausbreitung und Schwere in Deutschland. | DOI 10.25646/6571

Acknowledgement

Wir danken Dr. Tim Eckmanns, Prof. Dr. Walter Haas, Dr. Osamah Hamouda, Prof. Dr. Lars Schaade und Prof. Dr. Lothar H. Wieler vom Robert Koch-Institut (RKI) und Prof. Dr. Michael Höhle von der Universität Stockholm für sehr hilfreiche Kommentare und Anregungen und die kritische Durchsicht des Manuskriptes.