

Stellungnahme der Helmholtz-Initiative

„Systemische Epidemiologische Analyse der COVID-19-Epidemie“

In der kommenden Woche wird die Bundeskanzlerin gemeinsam mit den Ministerpräsidenten der Länder über die nächsten Schritte zur Bewältigung der COVID-19-Epidemie beraten. Eine wesentliche Frage betrifft die Kriterien, den Zeitpunkt und die Maßnahmen, um schrittweise in die Normalität zurückzukehren, ohne eine Überforderung des Gesundheitssystems bei der Versorgung von infizierten Mitbürgerinnen und Mitbürgern zu riskieren. Die Beantwortung dieser Frage wird viele Gesichtspunkte berücksichtigen und potentielle Zielkonflikte auflösen müssen, ohne auf eine solide abgesicherte Wissensbasis zurückgreifen zu können.

Mit diesem Positionspapier wollen wir eine bewertende Perspektive auf die aktuelle Lage der COVID-19-Epidemie aus der Sicht der systemischen Immunologie und Epidemiologie der Helmholtz-Gemeinschaft zur Verfügung stellen. Die Ausführungen sollen die am Mittwoch, den 15. April, anstehenden Entscheidungen zur Beibehaltung, Verstärkung oder Abschwächung von kontaktbeschränkenden Maßnahmen in Deutschland aus einer relevanten fachlichen Perspektive unterstützen. **Leitend ist dabei das übergeordnete Ziel, den sukzessiven Ausstieg aus den Kontaktbeschränkungen zu erreichen, ohne die erreichten Zwischenziele zu gefährden und ohne die Kontrolle über das Virus zu verlieren.**

Das vorgelegte Papier baut auf der Analyse von aktuell verfügbaren epidemiologischen Daten in Deutschland und den Bundesländern mit Hilfe von mathematischen Modellen auf. Sie nutzt international anerkannte Verfahren der Modellierung und Analyse von epidemiologischen Daten, wie sie zum Beispiel auch vom Imperial College, London, verwendet werden ([https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30243-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30243-7/fulltext)). Unser Anliegen ist es, eine spezifische Einschätzung der Situation für Deutschland insgesamt, wie auch für die Bundesländer und ausgewählte Städte zu geben. **Die Modelle sind bewusst generisch gewählt und verzichten auf unnötige Annahmen, um möglichst robuste und belastbare Aussagen zu erreichen.** Die Methode der mathematischen Modellierung aggregiert das verfügbare Wissen, macht es interpretierbar und unterstützt die Entscheidungsprozesse inhärente Abwägung von Argumenten auf systematische und objektivierte Weise.

Es besteht Einigkeit, dass die derzeit beobachtete Verlangsamung der Ausbreitung des Virus in Deutschland auf die Einhaltung der verhängten Maßnahmen zur Kontaktbeschränkung zurück zu führen ist. Damit folgt Deutschland der gleichen Entwicklung, wie sie auch für China analysiert wurde (<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/07/science.abb4557>). **Dieser Trend wird eindrücklich durch den Verlauf der zeitabhängigen Reproduktionszahl (R_t) belegt. Diese Größe ist durch die Eigenschaften der Infektionsprozesse bestimmt und gibt an, wie viele Menschen durch eine erkrankte Person durchschnittlich infiziert werden.** Diesbezügliche Analyse-Ergebnisse erscheinen robust, da sie mit unterschiedlichen Methoden unabhängig von verschiedenen Gruppen reproduziert wurden (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-08-de.pdf?__blob=publicationFile; <https://stochastik-tu-ilmeneau.github.io/COVID-19/germany> ; <http://secir.theoretical-biology.de/>). Alle Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass der aktuelle R_t -Wert im Bereich von 1 liegt. Dies gilt nicht nur für ganz Deutschland, sondern auch für die einzelnen Bundesländer. In Anbetracht der Tatsache, dass R_t zu Beginn der Pandemie nach diesen Abschätzungen zwischen 3 und 5 gelegen hat, **kann dies bereits als ein großer Erfolg der Maßnahmen zur Kontaktbeschränkung gewertet werden.**

Der Trend in den Analysen der oben genannten Arbeiten lässt erwarten, dass bei Beibehaltung der aktuellen Maßnahmen, R_t sukzessive weiter abnehmen wird. Diese Schlussfolgerung ist jedoch angesichts des derzeitig verfügbaren Wissens und der dadurch erforderlichen Annahmen spekulativ und kann daher nicht wirklich bewiesen werden. Sie fußt ausschließlich auf der Beobachtung, dass R_t noch nicht zu saturieren scheint. Gerade in der Zeit um Ostern herum ist die Bewertung der zeitlichen Entwicklung von R_t sehr unsicher, da die täglich gemeldeten Fallzahlen untypisch sind. Am Karfreitag wurden in einigen Bundesländern keine neuen Fälle gemeldet, was zu einem Artefakt in der aktuellen Bewertung der Entwicklung von R_t führt. Wir empfehlen aufgrund der Meldeunsicherheit in den Ostertagen auf eine tagesaktuelle Bewertung der R_t -Entwicklung zu verzichten und Entscheidungen auf der Basis des Stands vom 10. April zu treffen, also dem Tag an dem die Neumeldungen vom 9. April eingegangen sind.

Die Verlässlichkeit der modellgestützten Prognose des weiteren Verlaufs der Epidemie ist stark von den zugrundeliegenden Modellannahmen und der Wahl der Modellparameter abhängig. Während eine quantitative retrospektive Analyse belastbar ist, wird eine quantitative Auswertung der langfristigen Modell-Vorhersagen angesichts der unvermeidlichen Modellunsicherheiten nicht möglich sein. Dennoch ist es gerechtfertigt, die Modelle zu verwenden, um **qualitative Szenarien** aufzuzeigen, wie sich die Ausbreitung des Virus für unterschiedlich gewählte Maßnahmenbündel auf die Gesellschaft und das Gesundheitssystem auswirken könnte (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056630v1>, <https://www.ndr.de/nachrichten/niedersachsen/Max-Planck-Institut-Kontaktverbot-noch-14-Tage.corona2102.html>).

Auf der Grundlage der datenbasierten und modellgestützten Analysen lassen sich aus unserer Sicht drei Szenarien aufzeigen, welche ausschließlich Effekte auf die COVID-19 Virusinfektion betrachten und alle weiteren Auswirkungen der Kontaktbeschränkungen außer Acht lassen:

Szenario 1: Die Kontaktbeschränkungen werden so gelockert, dass R_t wieder auf Werte über 1 ansteigt. In diesem Fall wird die Infektionsaktivität unweigerlich wieder an Fahrt aufnehmen und innerhalb weniger Monate das **Gesundheitssystem massiv überlasten**. Die Zahl der derzeit freien verfügbaren Intensivbetten (ICU) liegt im Bereich von 10,000 (<https://www.intensivregister.de/#/intensivregister>). In diesem Szenario wird die Zahl der zur Versorgung notwendigen ICUs um ein Vielfaches höher sein. Die Modelle unterscheiden sich in der Zahl der erforderlichen ICUs, stimmen aber in der Vorhersage einer massiven Überlastung überein. Auch ist in allen Modellen der gleiche Trend zu finden: Je weiter die geltenden Beschränkungen gelockert werden, ohne flankierende andere Maßnahmen zu treffen, desto früher findet die Peakbelastung des Gesundheitssystems statt und desto höher wird der Peak sein.

Szenario 2: Kontaktbeschränkungen und andere flankierende Maßnahmen werden so gewählt, dass R_t im Bereich von 1 bleibt. Diese Strategie würde einer unmittelbar einsetzenden, vorsichtigen und kontrollierten Lockerung der Beschränkungen und der Einführung geeigneter flankierender Maßnahmen entsprechen, bei der die Wirkung der Maßnahmen durch eine kontinuierliche Beobachtung der Entwicklung epidemiologischer Kenngrößen verfolgt wird, um durch eine Anpassung der Maßnahmen ein möglichst gutes Tracking des R_t -Zielwertes von 1 zu erreichen. Mit dieser Feedback-basierten Strategie sollte das Gesundheitssystem stabil bleiben und die Patienten versorgen können. Allerdings ist auch diese Aussage mit Vorsicht zu betrachten, da die Abschätzung der dann anfallenden Patientenzahlen und damit der erreichte R_t -Wert durch einige der oben angeführten Modell-Unsicherheiten bestimmt ist. Außerdem können die Empfindlichkeit des Systems und die Zeitverzögerung, mit der sich die Änderung der Maßnahmen auf beobachtbare Fallzahlen auswirkt, zu

einer Übersteuerung führen. Dennoch ist zu erwarten, dass bei einer geeigneten Ausgestaltung des Feedback-Prinzips trotz der Modellunsicherheiten ein ausreichend gutes Tracking des gewünschten Rt-Wertes möglich ist. **Der Hauptnachteil dieses Szenarios ist, dass sich die Kontaktbeschränkungen, die notwendig sind, um Rt im Bereich von 1 zu halten, und die starke Auslastung des Gesundheitssystems über Jahre hinziehen dürften.** Eine vollständige Immunisierung der Bevölkerung wird bei diesem Ansatz gemäß der Vorhersagen verschiedener Modelle zu lange dauern und zu einer hohen Zahl an Todesopfern führen. (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044214v1.full.pdf>; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.04.20053637v1>).

Diese Aussage gilt selbst unter der Voraussetzung einer hohen Dunkelziffer (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056630v1>) und der bisher nicht nachgewiesenen Annahme eines lang anhaltenden Immunschutzes der Infizierten.

Szenario 3: Die Kontaktbeschränkungen werden zunächst weitergeführt und durch flankierende Maßnahmen begleitet, so dass Rt dauerhaft und deutlich unter den Wert von 1 sinkt. Dies würde einer Beibehaltung der Kontaktbeschränkungen entsprechen, die durch weitere Maßnahmen flankiert werden sollten. In diesem Fall kann man gemäß den Abschätzungen mit verschiedenen Modellen davon ausgehen, dass die Ausbreitung des Virus in der Gesellschaft signifikant reduziert würde. Die Modelle unterscheiden sich in der Abschätzung der Zeit, die man benötigt, um die Zahl der Neuinfektionen wirksam auf einen ausreichend niedrigen Zielwert zu reduzieren. Optimistische Abschätzungen liegen im Bereich von einigen Wochen. Hier gilt, **je strikter die Maßnahmen, desto schneller wird der Zielwert erreicht.** Nach Erreichen des Zielwerts könnte man die Maßnahmen schrittweise aufheben. Aber auch dann muss mit geeigneten Maßnahmen eine erneute Ausbreitung verhindert werden. Dazu ist eine **deutlich ausgeweitete Test-Strategie** unerlässlich, um neue Fälle lokal aufgelöst früh entdecken und gegebenenfalls wirksam gegensteuern zu können. Die etablierten und eingeübten Tracing-Systeme müssen bei neu auftretenden Fällen eine konsequente Isolationsstrategie verfolgen, um ein erneutes Aufflammen der Epidemie zu verhindern. Parallel sollte die Bevölkerung konsequent auf den Nachweis von Antikörpern gegen das Virus getestet werden, um die Durchseuchungsrate zu erfassen und diejenigen zu identifizieren, bei denen zunächst kein Infektionsrisiko mehr besteht.

In einer abschließenden Bewertung dieser Szenarien ist es offensichtlich, dass Szenario 3 aus epidemiologischer Sicht wünschenswert wäre. Dieses lässt erwarten, dass wir in absehbarer Zeit zu einer weitgehenden Normalität mit einer erhöhten Aufmerksamkeit zurückkehren könnten. Szenario 1 können wir nicht empfehlen, da dies eine massive Überlastung des Gesundheitssystems und eine sehr hohe Todesfallzahl nach sich ziehen würde. **Doch auch Szenario 2 ist derzeit noch nicht empfehlenswert, da sich nach dem heutigen in den Modellen abgebildeten Wissensstand eine vollständige Immunisierung der Bevölkerung innerhalb der Kapazitäten des Gesundheitssystems über Jahre hinziehen würde.** Angesichts der erheblichen sozialen, wirtschaftlichen und politischen Kollateralschäden einer langfristig angelegten moderaten Beschränkung gesellschaftlicher Aktivitäten, scheinen zeitlich begrenzte aber intensive Kontaktbeschränkungen im Sinne von Szenario 3 der zu favorisierende Weg, auch wenn eine abschließende Beurteilung über den hier diskutierten epidemiologischen Betrachtungsgegenstand hinausgehen muss.

Die angeordneten Kontaktbeschränkungen haben in nur 3 Wochen den Rt-Wert auf etwa 1 reduziert, in der Bevölkerung eine hohe Aufmerksamkeit für das Problem und ein hohes Maß an Solidarität verbunden mit einer sehr hohen Akzeptanz der Vorsichtsmaßnahmen erzeugt. Perspektivisch wäre es möglich, diese erhöhte Bereitschaft in der Bevölkerung zu nutzen, um in ca. weiteren drei Wochen der Kontaktbeschränkungen nach Szenario 3 Rt so weit abzusenken, dass die Epidemie dauerhaft kontrollierbar wird. **Eine jetzige Unterbrechung der Maßnahmen und eine später notwendig werdende Wiederaufnahme derselben bergen unseres Erachtens ein hohes Risiko: Eine spätere Wiederaufnahme der Maßnahmen wäre der Bevölkerung wahrscheinlich schwerer zu vermitteln als eine Fortführung heute.**

Die verfügbaren und schrittweise verbesserten Prognosemodelle erlauben es im Sinne des beschriebenen Feedback-Ansatzes, der in Szenario 3 für einen Zielwert für Rt von deutlich unter 1 Anwendung findet, die Situation täglich neu zu bewerten und Möglichkeiten für den Ausstieg aus bestehenden Maßnahmen oder der Einführung flankierender Maßnahmen aufzuzeigen. Dies kann auch für jedes Bundesland spezifisch erfolgen (<http://secir.theoretical-biology.de>). **In den 3 Wochen sollten dann zusätzliche Maßnahmen geplant werden, wie man mit einer dann deutlich niedrigeren Zahl neuer Fälle Tests und Kontakt-Tracing so intensiviert, dass man trotz Lockerung der Maßnahmen, die Kontrolle über die Ausbreitung des Virus behält.**

Prof. Dr. Otmar D. Wiestler
(Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft)

Prof. Dr. Wolfgang Marquardt
(Vizepräsident der Helmholtz-Gemeinschaft)

Prof. Dr. Dirk Heinz
(Vizepräsident der Helmholtz-Gemeinschaft)

Prof. Dr. Michael Meyer-Hermann
(Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung)

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die an der Helmholtz-Initiative „Systemische Epidemiologische Analyse der Covid-19-Epidemie“ beteiligt sind:

Arnab Bandyopadhyay, Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS), Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Maria Vittoria Barbarossa, Institut für Angewandte Mathematik, Universität Heidelberg und FIAS - Frankfurt Institute of Advanced Studies, Frankfurt

Sebastian Binder, Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS), Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Jan Fuhrmann, FIAS - Frankfurt Institute of Advanced Studies, Frankfurt und Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich

Jan Meinke, Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich

Julian Heidecke, Institut für Angewandte Mathematik, Universität Heidelberg

Noemi Castelletti, Statistical Consulting Unit StaBLab, Department of Statistics, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

Sahamoddin Khailaie, Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS), Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Stefan Krieg, Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich

Berit Lange, Department of Epidemiology, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Thomas Lippert, Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich

Pietro Mascheroni, Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS), Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Michael Meyer-Hermann, Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS), Helmholtz Centre for Infection Research und Institute for Biochemistry, Biotechnology and Bioinformatics, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig

Tanmay Mitra, Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS), Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Marta Schips, Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS), Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Patrizio Vanella, Department of Epidemiology, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig

Hridya Vinod Varma, Interdisciplinary Center for Scientific Computing, Heidelberg