

Stellungnahme zur COVID19 Krise, 30.3.2019

Executive Summary

Mathias Beiglböck (Uni Wien), Philipp Grohs (Uni Wien), Joachim Hermisson (Uni Wien, Max Perutz Labs), Magnus Nordborg (ÖAW), Walter Schachermayer (Uni Wien)

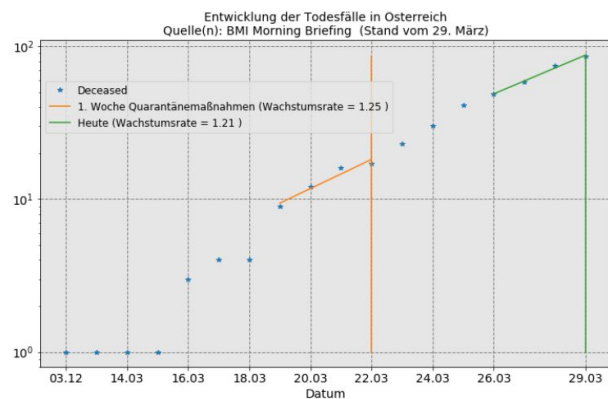
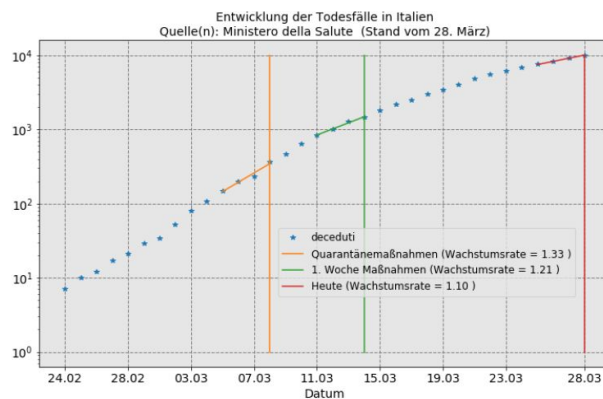
Mit Unterstützung der Rektoren Heinz Engl (Uni Wien) und Markus Müller (Med Uni)

FAKTEN

Für eine Epidemie ist die alles entscheidende Größe der Replikationsfaktor R_0 . Das ist die Anzahl von Personen, die eine infizierte Person ihrerseits im Durchschnitt wieder ansteckt. Wenn diese Zahl kleiner als eins ist, klingt die Epidemie mit exponentieller Geschwindigkeit ab. Wenn sie größer als eins ist, so verbreitet sich die Epidemie unweigerlich mit exponentieller Geschwindigkeit. Wenn es nicht gelingt, rasch den Faktor R_0 unter den Wert von 1 zu drücken, sind in Österreich **zehntausende zusätzliche Tote und ein Zusammenbruch des Gesundheitssystems** zu erwarten.

In einigen asiatischen Ländern ist es gelungen, den Ausbruch der Epidemie gänzlich zu verhindern (Taiwan, Singapur) oder eine sich anfangs ungebremst ausbreitende Epidemie einzudämmen (China, Südkorea). Diese Länder haben es geschafft, den Replikationsfaktor R_0 von anfänglichen Werten von etwa 4 auf einen Wert unter 1 zu drücken. Dies wurde durch länderspezifische Maßnahmen-Bündel erreicht, ohne die Wirtschaft nachhaltig zu beschädigen.

In Europa gibt es nur wenig solide empirische Evidenz für ein wesentliches Absinken von R_0 . De facto sind die registrierten COVID 19 Sterbefälle die bisher einzig verlässlichen Daten, die einen Rückschluss auf die Entwicklung des Faktors R_0 zulassen. Deren Verlauf folgt mit einer Verzögerung von etwa 14 Tagen parallel mit dem Verlauf der Ansteckungen.



Entwicklung der Todesfälle in Italien und Österreich.

Ein empirischer Hoffnungsschimmer kommt in Europa aus Italien. Dort wurden scharfe Restriktionen am 8. März verhängt, um eine Woche früher als in Österreich. Daher verging bereits genügend Zeit, sodass sich die Auswirkung der Restriktionen auf die Zahl der Todesfälle niederschlagen konnte. Erfreulicherweise sinkt seit einigen Tagen der tägliche relative Zuwachs der Sterbefälle in Italien, von ursprünglich 1.33 (vor drei Wochen) auf 1.10 (Mittel der letzten 4 Tage).

Diese Zahl muss dauerhaft unter den Wert von 1,07 absinken (dies entspricht einem Replikationsfaktor von $R_0 = 1$; siehe Anhang über die mathematischen Grundlagen), um eine Chance auf die Eindämmung der Epidemie zu haben. Davon sind wir in Italien trotz inzwischen sehr strikter Maßnahmen noch entfernt.

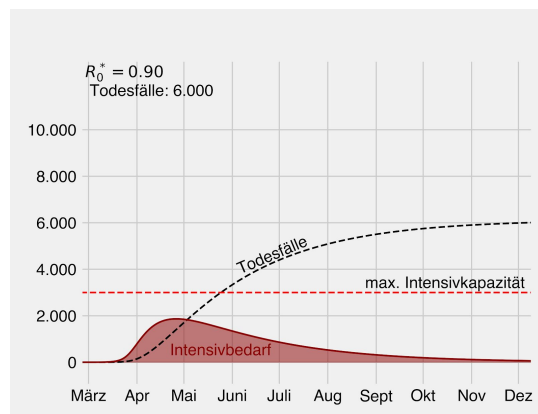
In Österreich ging seit der Einführung der Sanktionen der tägliche relative Zuwachs der Sterbefälle von 1,25 auf 1,21 zurück. Allerdings sind diese Daten mit großer statistischer Unsicherheit behaftet, da ja die Anzahl der Sterbefälle in Österreich glücklicherweise noch niedrig ist. Die Daten weisen in die richtige Richtung, erlauben allerdings noch keine validen Aussagen.

MATHEMATISCHE MODELLE

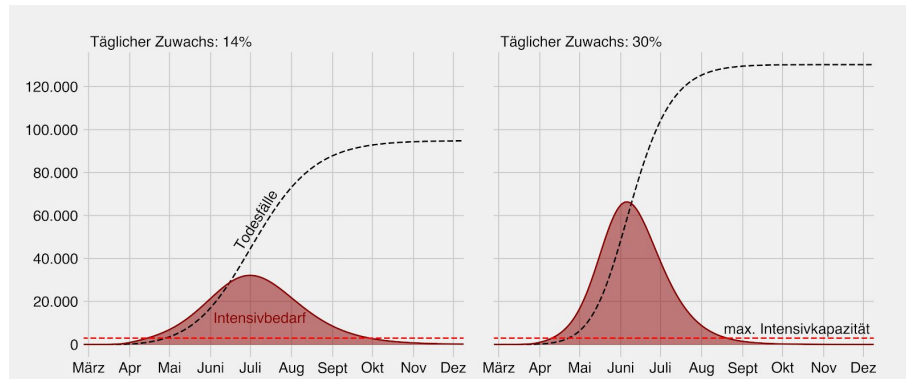
Das international favorisierte epidemiologische Prognose-Modell (unsere Implementierung ist von den SEIR Modellen aus Basel und Harvard abgeleitet) beruht auf einer Liste von Vorgaben für relevante Faktoren (wie zB dem Faktor R_0). Aus diesen Annahmen folgt in logisch zwingender Weise die Entwicklung der relevanten Epidemie-Gruppen (Infizierte, Kranke, Intensiv-Patienten, Gestorbene).

Wie jedes mathematische Modell kann es nur Aussagen der Form “wenn, dann” treffen.

Wir haben das SEIR Modell auf die österreichische Situation angepasst. Bei Vorgabe eines Werts von $R_0 = 0.9$ ergibt sich zB folgende Entwicklung im Bedarf an Intensivbetten und den erwarteten Todesfällen:



Diese Entwicklung hängt aber entscheidend von der optimistischen Annahme $R_0 = 0,9$ ab. Wenn wir andererseits einen täglichen Zuwachs der Infizierten von 14% (wie in Österreich derzeit geschätzt) bzw. 30% (wie am Anfang der Epidemie) für die Zukunft annehmen, so ergibt sich folgende Entwicklung:



Das Modell eignet sich gut, um Veränderungen in den zugrunde liegenden Vorgaben zu analysieren. In Anhang 2 haben wir die Entwicklung in Österreich unter folgenden zwei Alternativ-Vorgaben hochgerechnet:

- A. Vermeidung jeder Übertragung durch das Gesundheitspersonal (was regelmäßige Tests, Schutzkleidung, sowie strenge Isolierung voraussetzt)
- B. Gesundheitspersonal als wesentliche Überträger "*superspreader*", wie in Italien beobachtet (10% aller Infizierten dort sind Gesundheitspersonal, > 50 Ärzte gestorben)

Es zeigt sich ein starker Effekt auf die Überlastung des Intensivbereichs und die erwarteten Todeszahlen in Österreich.

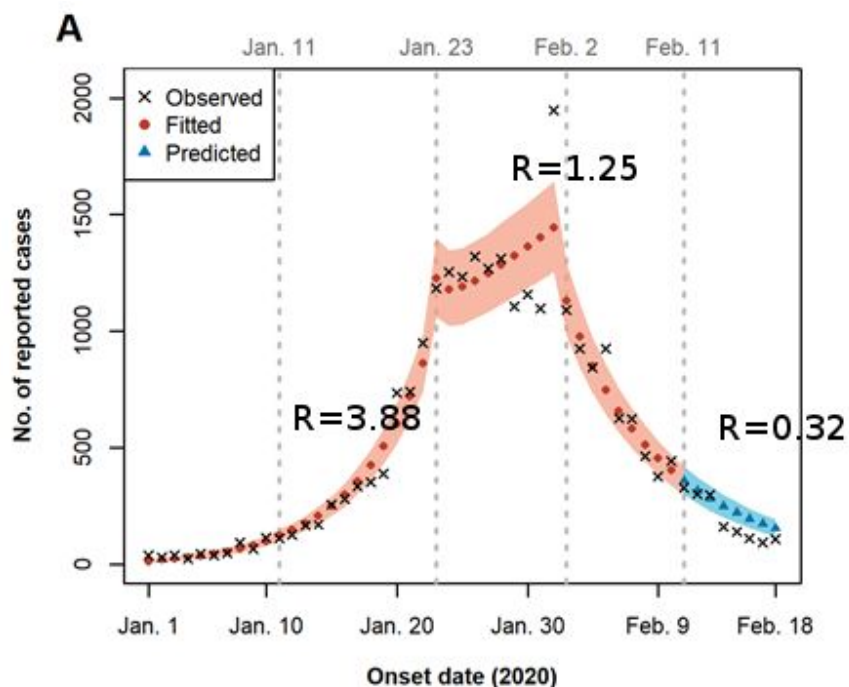
Dies ist nur ein Beispiel, wie mit diesem Modell die Veränderung der Vorgaben analysiert werden kann. Zur Evaluierung von anderen geplanten Maßnahmen kann dieses tool — *ceteris paribus* — quasi auf Knopfdruck analoge Abschätzungen der Folgen geben.

EMPFEHLUNGEN

A. Zentrale Empfehlung:

Das wichtigste Ziel muß sein, R_0 unterhalb von 1 zu drücken. Keinesfalls dürfen Hoffnungen auf eine baldige Lockerung der Restriktionen geweckt werden. Wahrscheinlich benötigt dies deutlich strengere Maßnahmen als derzeit in Kraft sind. Unter der realistischen Annahme $R_0 = 1.7$ wird unser Gesundheitssystem Mitte April zusammenbrechen. Um dies zu verhindern, bleibt kaum Zeit.

Das Beispiel von Wuhan gibt auch Hoffnung: nachdem China es - in zwei Schritten - geschafft hatte, dort den Wert von R_0 auf 0,32 zu drücken, war die Krise innerhalb weniger Wochen bewältigt.



Aus einem Vortrag von Xihong Lin, Harvard University.

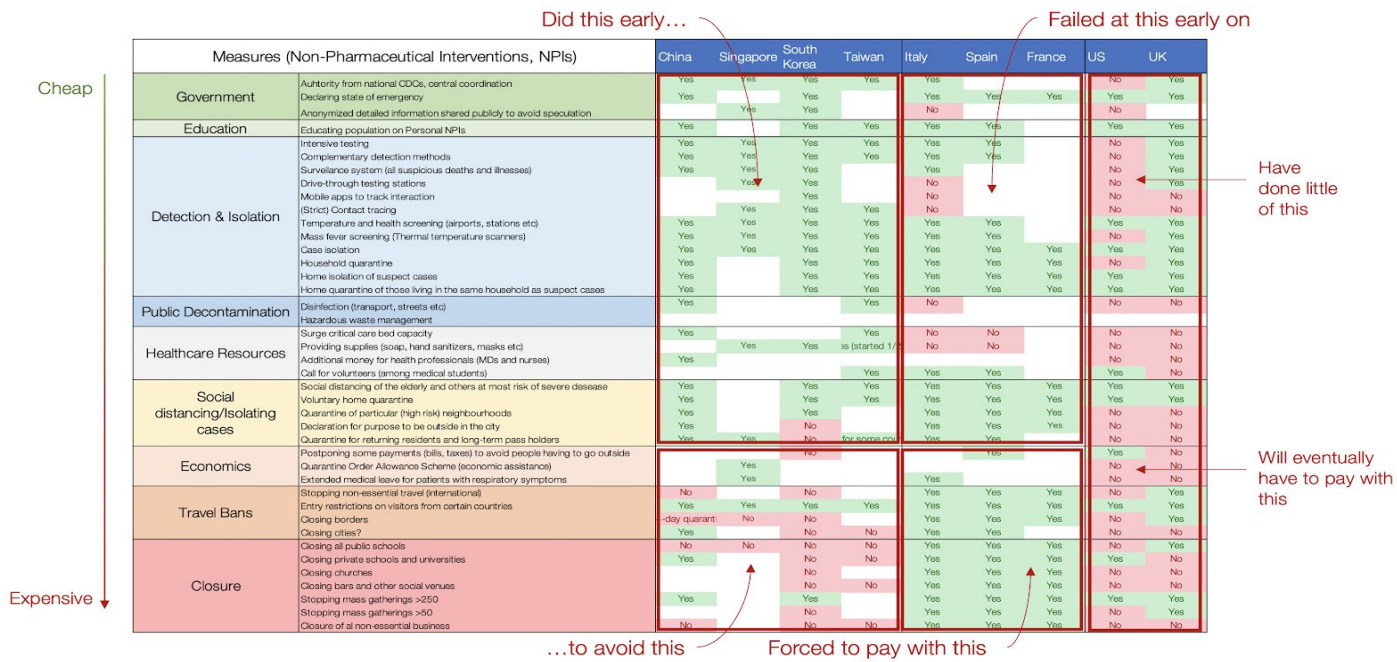
Der Mix der Restriktionen (siehe unten Graphik "NPI Measures Per country" für einen Überblick über die international eingesetzten Maßnahmen) kann verändert werden. Zum Beispiel mit einer Maskenpflicht im öffentlichen Raum und stärkerem Einsatz von Tests. Beide Maßnahmen wurden von allen erfolgreichen Ländern praktiziert. Aber die Gesamt-Auswirkung des Mix auf den Wert von R_0 darf sich keinesfalls verschlechtern.

All dies gilt natürlich nur, bis ein flächendeckender Einsatz von Impfungen möglich ist.

B. An speziellen Maßnahmen geben wir noch folgende punktuelle Anregungen:

1. Rigorose Umsetzung der bisherigen Maßnahmen: zB Kontrolle der Anzahl der KundInnen im Supermarkt durch Sicherheitspersonal, rigoroses Abmahnen bei Zuwiderhandlung.
2. Spezieller Fokus auf das medizinische Personal, insbesondere durch regelmäßiges Testen. Dies würde von dieser extrem exponierten Personengruppe sicher positiv aufgenommen werden.
3. Maßnahmen zur Eindämmung von Ansteckungen durch asymptomatisch infizierte Personen wie etwa das Personal von Supermärkten. Verstärktes Testen, auch durch bisher nicht validierte Tests aus Forschungslaboren.
4. Stärkerer Einsatz von Gesichtsmasken (sofern die Versorgung sichergestellt ist). Auch wenn der individuelle Schutz von Gesichtsmasken nicht sehr hoch sein mag, scheint der statistische Effekt auf die Ausbreitung der Krankheit erheblich zu sein.
5. Tracking der Kontakte von Infizierten in den Tagen vor dem Test unter Mithilfe von Handydaten.
6. Risikogruppen und insbesondere Erkrankte mit leichten Symptomen sollten besser isoliert werden. Ideal wäre es, einen Versorgungsdienst von Lebensmitteln für die Risikogruppe zu organisieren.
7. Einrichtung von speziellen "fever hospitals", d.h. Einrichtungen die speziell für Covid19-Infizierte reserviert sind.

NPI Measures per Country



Source: Matt Bell, Elena Baillie, Genevieve Gee, Tomas Pueyo

ANHANG 1: EINIGE MATHEMATISCHE GRUNDLAGEN UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Grundlegende Kenngröße der Ausbreitung ist der Wert R_0 :

R_0 ist die durchschnittliche Anzahl der Leute die ein Infizierter ansteckt, bevor er wieder gesund wird oder stirbt.

(Um genau zu sein hängt die Anzahl der Leute die ein Infizierter im Schnitt ansteckt natürlich davon ab, wie viele Leute schon immun sind. Wenn aber nur ein paar Prozent der Bevölkerung infiziert sind, kann man diesen Effekt zu Beginn einer Epidemie vernachlässigen)

- Bedeutung von R_0 :

Nehmen wir an $R_0 = 2$. Dann steckt jeder Kranke im Schnitt 2 neue an. Innerhalb eines "Zyklus" verdoppelt sich die Anzahl der Infizierten. Aus 1 Infizierten werden 2, dann 4, dann 8, etc. Nach 16 Wiederholungen haben wir über 100 000 Infizierte. Wir sind in der viel zitierten Phase des *exponentiellen Wachstums*.

Im Fall von Covid19 haben wir ungefähr $R_0 = 2.8$ falls keine Maßnahmen ergriffen werden. Ziel unserer Maßnahmen ist stets den Wert R_0 möglichst nach unten zu drücken.

Besonders wichtig ist der Fall $R_0 = 1$. Hier steckt jeder Infizierte gerade eine neue Person an. Da der Infizierte selbst wieder gesund wird, breitet sich die Krankheit nicht weiter aus.

Allgemein gilt, dass sich die Krankheit ausbreitet falls R_0 größer als 1 ist. Das Wachstum ist zunächst exponentiell schnell. Dieses Wachstum kommt erst zum Stillstand sobald der Anteil der Immunisierten in der Bevölkerung groß genug ist. Wie groß dieser Anteil sein muß, hängt stark von R_0 ab: Falls $R_0 = 2.8$ breitet sich die Infektion sehr weit aus: das Wachstum endet erst wenn etwa 65% infiziert wurden.¹ Falls $R_0 = 1.02$ stoppt das Wachstum wenn etwa 2% Bevölkerung infiziert wurden.

Ist andererseits $R_0 < 1$, dann stirbt die Krankheit exponentiell schnell aus. Dieser Fall ist natürlich besonders erstrebenswert.

- In den Medien ist nicht von R_0 die Rede, sondern eher vom Prozentsatz der täglich neu Infizierten. Man kann aber jeweils den einen Wert aus dem anderen ausrechnen: Zum Beispiel entspricht der

¹ Falls 65% der Leute auf die ein Infizierter trifft schon immun sind, kann der Kranke nur $2.8 \cdot 0.35 \sim$ eine neue Personen anstecken. Und da der Kranke selber wieder gesund wird, verbreitet sich die Krankheit nicht weiter.

wichtige Fall $R_0 = 1$ im Fall von Covid19 einem täglichen Zuwachs von etwa 7%.² Mehr als 7% tägliches Wachstum führt zur exponentiellen Ausbreitung.

- Ein weiteres gebräuchliches Konzept ist die Anzahl der Tage die es braucht bis sich die Anzahl der neu Infizierten verdoppelt. Man kann auch aus diesem Wert die jeweiligen anderen ausrechnen: zum Beispiel entspricht ein täglicher Zuwachs von 20% einer Verdopplungszeit von etwa 4 Tagen.

Schlußfolgerungen für Entscheidungsträger:

Wir haben nur begrenzt Intensivbetten und Beatmungsgeräte zur Verfügung und diese Zahl läßt sich auch nur begrenzt steigern. Diese Kapazität ist ausgelastet sobald etwa 125 000 Personen (1.5% der Bevölkerung) gleichzeitig angesteckt sind.³

Ab diesem Bereich müssen wir etwa entscheiden, nach welchen Kriterien Patienten nicht mehr beatmet werden sollen. Die Todesrate wird dadurch stark erhöht.

Ganz allgemein wollen wir exponentielles Wachstum tunlichst vermeiden. Sobald R_0 längerfristig über 1 liegt, sagen Modelle für Österreich etwa 100.000 zusätzliche Tote voraus.

Mittelfristig bieten sich zwei Strategien an:

1) Kontrolliertes Erreichen von Herdenimmunität: Man hält die Maßnahmen stets so streng, das höchstens 1.5% der Bevölkerung erkrankt sind. Das entspricht einem Wert von R_0 im Bereich zwischen 1 und 1.02.

Ein Problem dieser Strategie ist, dass es relative lange (wohl mehr als 12 Monate) dauert bis sich eine hinreichende Herdenimmunität einstellt. Eine weitere Gefahr besteht darin, dass die Immunität die Genesene gegenüber Covid19 entwickeln nicht vollständig ist (dafür gibt es erste Anzeichen). Es ist möglich, dass sich ein Teil der Genesenen nach einem Jahr erneut anstecken kann. Das stellt die Idee der Herdenimmunität in Frage.

2) Falls es gelingt den Wert von R_0 unter 1 zu drücken (zb: $R_0 = 0.9$), dann stirbt die Krankheit exponentiell schnell aus. Diese Strategie wird anscheinend z.B. in China und Südkorea erfolgreich angewandt. Bei einer viel geringeren Fallzahl hat man die Möglichkeit, alle Verdachtsfälle und ihre Kontakte zu isolieren und zu testen (contact tracing). Ein Problem hier ist, dass dies mit großer Konsequenz so lange durchgeführt werden muss, bis es eine Impfung oder gute Medikamente gibt.

² Das hängt damit zusammen, dass ein Covid19 Infizierter etwa 10 Tage infektiös ist. Bei einem täglich Wachstum von 7 Prozent, sind nach 10 Tagen zwar $1.07^{10} \sim 2$ mal so viele Leute infiziert. Da aber die anfangs Infizierten dann nicht mehr ansteckend sind, breitet sich die Krankheit nicht weiter aus.

³ Man geht davon aus, dass rund 2% der Infizierten Intensivpflege benötigen (von denen rund die Hälfte sterben) und ~ 2500 Betten für Covid19 Patienten zur Verfügung stehen. Die genauen Werte hängen auch davon ab, wie lange Patienten im Schnitt intensivmedizinisch betreut werden müssen und wie sehr wir die Kapazitäten der Intensivstationen ausbauen können. Wenn das Wachstum exponentiell ist, heißt ein zusätzlicher Faktor 2 in der Kapazitäten aber nur, dass, diese ein paar Tage später ausgeschöpft ist.

Anhang 2: Übertragungen im Gesundheitsbereich

- Epidemiologisches SEIR Modell auf Grundlage von Covid-19 Modellen der Uni Basel und Harvard University
- Auf Österreich adaptiert und an die verfügbaren Daten angepasst (Zahlen Infektionen, Intensiv-Fälle, Todesfälle, Kapazität Intensivbetten)

Modellierte Szenarien

Motivation: **Ärzte und Pflegepersonal können Virus "superspreader" sein**

- Evidenz u.a. aus Italien, dass dies ein massives Problem ist (10% aller Infizierten sind Gesundheitspersonal, > 50 tote Ärzte), von WHO als "enorme Bedrohung" eingeschätzt:
- Drei Szenarien
 1. Übertragungsrate im Gesundheitsbereich analog zu Gesamtbevölkerung
 2. Erhöhte Übertragungsrate im Gesundheitsbereich: Superspreader Szenario
 3. Totale Quarantäne: Schutzmaßnahmen und engmaschige Tests verhindern jede Übertragung aus dem Gesundheitsbereich
- Alle drei Szenarien berücksichtigen die derzeitigen lockdown Maßnahmen in Österreich und nehmen an, dass diese
 - i) wirksam sind, sodass sich ein $R_0 < 1$ ergibt (!)
 - ii) beibehalten werden (!)
- Im Modell zeigt sich folgendes Bild: während in Szenario 1 die Kapazität an Intensivbetten voll ausgeschöpft wird, bleibt in Szenario 3 eine signifikante Reserve. In Szenario 2 hingegen kommt es zu einer massiven Überlastung des Gesundheitssystems mit tausenden zusätzlichen Toten.

Diskussion

Übertragungen im Gesundheitsbereich können ein massives Problem sein, welches jedoch aus den heutigen Daten in Österreich noch nicht sichtbar ist (siehe aber Italien, wo es bereits klar sichtbar ist). Es ist unbedingt notwendig, alles zu tun, um zu einer sicheren Quarantäne zu kommen:

1. Strenge und kontrollierte Separierung von Infizierten, inklusive von Verdachtsfällen. Kontrollierte Quarantäne war insbesondere in China eine sehr erfolgreiche Strategie.
2. Schutz von Ärzten, Pflegepersonal (Masken, Schutzanzüge). Hohe Gefährdung durch hohe viral load, auch jüngere Ärzte überproportional betroffen und können sterben
3. Engmaschige Tests für Gesundheitspersonal um weitere Verbreitung zu stoppen

Modellvorhersagen hängen stark von Faktoren ab, die heute noch nicht bekannt sind

- Hier nur beispielhaft ein relevanter Faktor modelliert (Gesundheitsbereich). Andere Bereiche (zB Supermarkt-Personal) können ebenso relevant sein.

- Bei vielen Faktoren können die Effekte heute noch nicht in den Daten sichtbar sein (hier: die Krankenhäuser füllen sich gerade erst).
- Sichere Modellvorhersagen, die solche (sehr realistischen) Gefahren ausschließen, sind deshalb grundsätzlich nicht möglich.