

PD Dr. rer. nat. Hans-Peter Dürr
Prof. Dr. rer. nat. Martin Eichner

Corona-Pandemie: Zukunfts-Überlegungen aus der Sicht epidemiologischer Modellierung

Bei der mathematischen Modellierung von Epidemien kommen im einfachsten Fall sogenannte SIR-Modelle zum Einsatz. Die drei Großbuchstaben beschreiben dabei die für das Infektionsgeschehen relevanten Zustände der Individuen bzw. der Bevölkerung: S bedeutet, suszeptibel (empfindlich) zu sein für die Infektion, I bedeutet, infiziert und infektiös zu sein, und R steht für Resistenz (Immunität). Wie auch anderswo werden SIR-Modelle überwiegend auch am Robert Koch-Institut eingesetzt (an der Heiden 2020; Maier 2022). Ohne weitere Modifikationen werden SIR-Modelle für die Modellierung von Infektionskrankheiten verwendet, die nach der Genesung eine lebenslange Immunität hinterlassen, wie es bei vielen „Kinderkrankheiten“ der Fall ist. Aber gerade dies scheint auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht zuzutreffen. Es liegen Befunde dafür vor, dass sowohl eine Infektion mit dem Coronavirus als auch eine Impfung gegen das Coronavirus lediglich eine temporäre Immunität erzeugen (Baraniuk 2021). Hinzu kommt, dass das Virus eine bestehende Immunität durch neue Virusvarianten (sog. Escape-Varianten) umgehen kann, gegen die eine Kreuzimmunität aus vergangenen Infektionen nicht, oder nicht ausreichend, vorhanden ist (Starr 2021; Weisblum 2020). Dieser Artikel beschreibt weder das Erkrankungsgeschehen in der Gesellschaft noch die Belastung des Gesundheitssystems. Stattdessen soll durch Modellierung untersucht werden, wie verschiedene Faktoren die Übertragung der Infektion beeinflussen könnten. Infektionen dürfen in diesem Fall nicht mit Erkrankungen gleichgesetzt werden, die von vielen anderen Faktoren beeinflusst werden (Alter, Vorerkrankungen etc.); auch Infektionen, die nach früheren Impfungen oder nach früheren Infektionen erfolgen, gehen mit einer anderen Erkrankungswahrscheinlichkeit einher, die sehr wahrscheinlich geringer ist. Der hier vorgelegte Artikel konzentriert sich auf die infektionsepidemiologisch relevanten Größen, insbesondere Prävalenz und Immunität betreffend.

Die Besonderheit: Immunitätsverlust

>> Wenn Corona-Infektionen eine nur temporäre Immunität erzeugen, impliziert dies einen kontinuierlichen Immunitätsverlust in der Bevölkerung. Menschen, die bereits von einer Infektion mit dem Virus genesen sind, können erneut suszeptibel werden und sich in der Folge ein weiteres Mal (oder öfter) mit dem Coronavirus infizieren (Pulliam 2022). Dies wird durch sogenannte SIRS-Modelle beschrieben, die den möglichen „Rückfall“ vom immunen in den suszeptiblen Zustand

Zusammenfassung

Seit dem Auftreten der Corona-Pandemie bestand weltweit die Frage, wann die Pandemie zu einem Ende kommen würde. Mittlerweile werden solche Hoffnungen von der Befürchtung verdrängt, dass die Infektionskrankheit nicht eliminiert werden kann und endemisch wird. Der hier vorgelegte Artikel beschreibt zwei Gründe, die für diese Hypothese sprechen: saisonale Übertragung und temporäre Immunität. Beide Faktoren beeinflussen die Übertragungsdynamik stark, was unseren zukünftigen Umgang mit SARS-CoV-2 und politische Entscheidungen prägen wird. Auf der Basis eines mathematischen Modells liefert dieser Artikel Prognosen zum Charakter der zukünftigen Endemizität von SARS-CoV-2 und ihren Implikationen für Impfkampagnen, Kontakteinschränkungen und andere Interventionsmaßnahmen, sowie für die aktuelle Debatte über die Einführung einer Impfpflicht in Deutschland.

Schlüsselwörter

Übertragungsdynamik, Endemizität, SARS-CoV-2, Interventionsmaßnahmen, Impfkampagne, epidemiologische Modellierung, SIR-Modell

Crossref/doi

<http://doi.org/10.24945/MVF.02.22.1866-0533.2393>

berücksichtigen (R -> S). Berücksichtigt man zudem, dass infizierte Menschen nicht sofort infektiös werden, sondern erst noch eine latente Periode durchlaufen, so erhält man ein SEIRS-Modell (E steht im internationalen Sprachgebrauch für „exposed“ und bezeichnet die latente Periode zwischen der Ansteckung und der infektiösen Periode).

Die Modellvorhersagen eines SEIRS-Modells im Vergleich zu denjenigen eines SIR-Modells sind in Abb. 1 schematisch dargestellt. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass ein SEIRS-Modell recht schnell in den endemischen Zustand führt, während ein SIR-Modell in der Regel nur eine einzelne Epidemie erzeugt und erst dann wieder in der Bevölkerung Fuß fassen kann, wenn viele der Immunen gestorben und durch neugeborene Suszeptible ersetzt wurden. Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Modellen ist also, wie und wie schnell Suszeptible in der Bevölkerung entstehen: Im SIR-Modell entstehen sie nur über die Geburt von Kindern, im SEIRS-Modell entstehen sie zusätzlich durch Immunitätsverlust.

Ist eine Immunität nach Infektion nur temporär, ergibt sich zwangsläufig das Risiko eines endemischen Zustandes, der auch wiederkehrende (rekurrente) Epidemien hervorbringen kann. Dieses Risiko erhöht sich, wenn eine jahreszeitlich schwankende Übertragungsrates vorliegt, wie es z. B. für Influenza beschrieben wurde (Goeyvaerts 2015; Vynnycky 2008). In nördlichen Breitengraden ist davon auszugehen, dass die Übertragungsrates in den Wintermonaten höher ist als im Sommer (Kronfeld-Schor 2021). Dies führt in der kälteren Jahreszeit zu einer verstärkten Durchseuchung der Bevölkerung, die ihrerseits eine temporär erhöhte Immunisierung der Bevölkerung herbeiführt, welche anschließend aber immer wieder abnimmt.

Verhängnisvolle Koinzidenz: Immunitätsverlust und Saisonalität

Während im Winterhalbjahr ein dynamisches Infektionsgeschehen zu einer weitgehenden Immunisierung der Bevölkerung führt (starke „Durchseuchung“), vollzieht sich in der wärmeren Jahreszeit das Gegenteil: Die abnehmende Übertragungsrates führt zu weniger Infektionen und der gleichzeitig stattfindende Immunitätsverlust überwiegt in der Bevölkerung. Die anwachsende Anzahl Suszeptibler bildet die Grundlage für ein erneut stark ausfallendes Epidemiegesehen in den Herbst- und Wintermonaten. Die Infektion wird dadurch endemisch, mit einer Neigung zu rekurrenten Epidemien.

Dieser Artikel beschreibt und diskutiert die Konsequenzen dieser

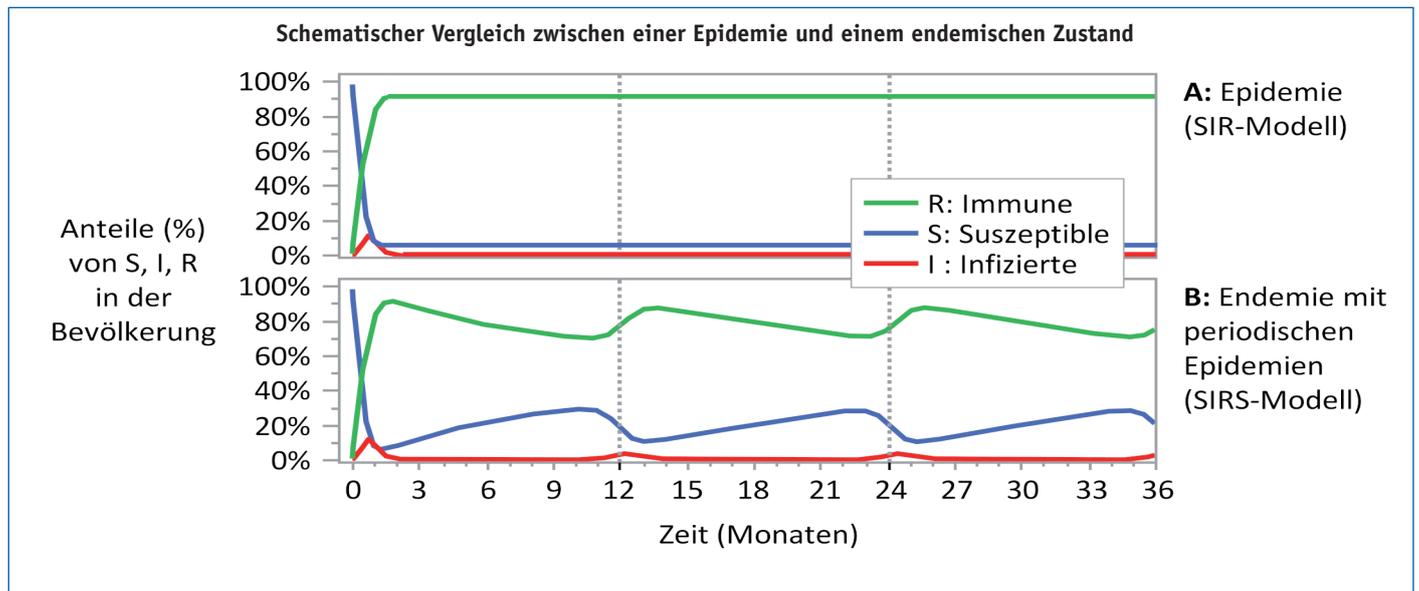


Abb. 1: Schematischer Vergleich zwischen einer Epidemie (A) und einem endemischen Zustand (B), dargestellt durch die Modellvorhersagen eines SIR-Modells (A) und eines SEIRS-Modells (B) zu den zeitabhängigen Anteilen von Infektiösen (I), Immunen (R) und Suszeptiblen (S). SIR-Modelle basieren auf der Annahme lebenslanger Immunität, so dass wiederkehrende (rekurrente) Epidemien nicht auftreten – zumindest nicht in den hier betrachteten, kurzen Zeitintervallen. Hinterlässt eine Infektion nur eine temporäre Immunität, so führt dies zu einem Immunitätsverlust in der Bevölkerung (Abfall der grünen Kurve), weshalb sich in der Bevölkerung ein neues Reservoir an Suszeptiblen aufbaut (Anstieg der blauen Kurve). Dieses Reservoir bildet dann die Voraussetzung für eine weitere Epidemie.

Koinzidenz von Immunitätsverlust und saisonal schwankender Übertragungsraten. Einige der Schlussfolgerungen sind trivial, wie zum Beispiel, dass der Nutzen einer beispielsweise im Frühjahr durchgeführten Impfkampagne fragwürdig ist, wenn die protektive Immunität einer Impfung nur vier bis sechs Monate anhält. In diesem Fall kann durch die Impfung der natürliche Immunitätsverlust in der Bevölkerung nicht aufgefangen werden. Andererseits können die Konsequenzen komplex und unerwartet sein. Dies wird im Zusammenhang mit einer für Epidemien charakteristischen Maßzahl gezeigt, der sogenannten Basisreproduktionszahl R_0 (Dietz 1993).

Es stellt sich heraus, dass sich die für das SIR-Modell bekannte, direkte Proportionalität zwischen R_0 und der Spitzenhöhe der Epidemie ins Gegenteil verkehrt: Eine hoch infektiöse Krankheit (hohes R_0) kann im SEIRS-Modell hohe Ausbrüche erzeugen, die mit geringen Spitzenwerten unerwartet harmlos erscheinen. Infektionserreger, die wir aufgrund eines niedrigen R_0 als harmloser einschätzen, treten dagegen im SEIRS-Modell unerwartet fulminant und mit höheren Spitzenwerten auf. Es soll in dieser Publikation nicht um den komplexen Zusammenhang zwischen Infektion und Erkrankung gehen, aber es kann angenommen werden, dass stärkere Infektionsausbrüche generell auch zu einer höheren Spitzenbelastung des Gesundheitssystems führen.

Die zwei Seiten der endemischen Medaille

Diese Betrachtungen zeigen, dass einige der gängigen epidemiologischen Erwartungen neu gedacht werden müssen, wenn SARS-CoV-2 unter Koinzidenz von Immunitätsverlust und saisonaler Übertragungsraten endemisch wird. Es zeigt sich auch, dass der vorwiegend negativ konnotierte Begriff der „Durchseuchung“ eine zweite Sichtweise bekommt, denn Infektionen führen gleichzeitig zur Immunisierung der Bevölkerung. Dies hat zur Konsequenz, dass eine verhinderte Durchseuchung der Bevölkerung auch eine verhinderte Immunisierung bedeutet – die zweite Seite der Medaille.

Es deutet sich an, dass bei der Planung von Präventions- und Interventionsmaßnahmen unter Corona eine neue Herausforderung zu

bewältigen sein wird, die da lautet: Wie können gesundheitspolitische Maßnahmen die optimale Balance zwischen „Schaden durch unkontrollierte Durchseuchung“ und „Schutz durch Immunisierung“ finden? Impfkampagnen müssen nicht notwendigerweise nur positive und protektive Effekte haben, sondern können auf Populationsebene auch negative epidemiologische Folgen erzeugen. Ebenso können zeitlich nicht optimal abgestimmte Maßnahmen zur Kontaktreduktion mehr Immunitätsverlust erzeugen, als sie das Infektionsgeschehen eindämmen. Die Implikationen für Interventionsentscheidungen werden in dieser Arbeit diskutiert.

Methoden

Wir verwenden für unsere Untersuchungen eine Erweiterung des Basis-SIR-Modells, welches den meisten Infektionsübertragungsmodellen zugrunde gelegt wird. Wie im Basismodell gehen wir davon aus, dass Menschen bei Geburt für Infektionen empfänglich sind (suszeptibel: „S“) und infiziert werden können. Die Dauer der Infektion wird in zwei Phasen unterteilt, in die latente Phase, in welcher die Infizierten noch niemanden anstecken können („E“), und in die anschließende infektiöse Phase („I“); der Infektion folgt sodann eine Immunität („R“). Im Gegensatz zum Basismodell ist die Immunität nach einer Corona-Infektion aber nur temporär und kann wieder verloren gehen (Rückkehr zum Status „S“). Kommen Immune in Kontakt mit einem Infektiösen, kann dies ihre Immunität aber auch „auffrischen“ und verlängern (Immunitätsbooster-Status „B“).

Das Modell wird durch Impfungen erweitert, weshalb drei Strata unterschieden werden:

- 1) Kinder, die für eine Impfung noch zu jung sind, und
- 2) ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene, die sich für die Impfung entschieden haben, oder
- 3) die sich gegen die Impfung entschieden haben. Impf-„willige“ werden wiederholt geimpft, jedoch geht Impfmunität mit der Zeit verloren, ebenso wie die natürliche Immunität nach Infektion.

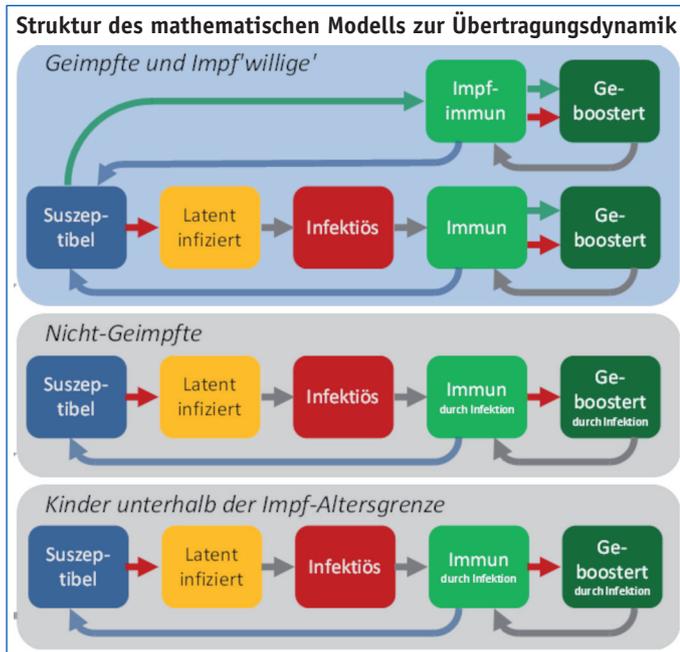


Abb. 2: Struktur des mathematischen Modells zur Übertragungsdynamik von Corona-Infektionen. Die Bevölkerung ist in drei Gruppen aufgeteilt: 1) Kinder, die noch nicht geimpft werden können, 2) ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene, die sich gegen die Impfung entscheiden haben, oder 3) sich für die Impfung entschieden haben. Innerhalb jeder Gruppe können Infektionen stattfinden: Suszeptible können angesteckt werden; sie durchlaufen zunächst eine kurze Phase der sog. Latenz, in welcher sie noch nicht ansteckend sind, werden danach infektiös (ansteckend für andere) und schließlich immun. Die Immunität geht wieder verloren, unabhängig davon, ob sie durch Infektion oder durch Impfung erzeugt wurde (die Rate des Immunitätsverlusts kann sich jedoch unterscheiden). Wenn Immune mit Infizierten Kontakt haben, wird ihre Immunität geboostert (verlängert). Impf-„willige“ werden wiederholt geimpft. Impfungen schützen nicht immer vor Infektion (Impfwirksamkeit <100%). Rote Pfeile: Infektionen, grüne Pfeile: erfolgreiche Impfungen, blaue Pfeile: Immunitätsverlust.

Impf-„willige“ können auch infiziert werden, wenn sie z. B. nach dem Verlust einer ausreichenden Immunität und vor der nächsten Impfung Kontakt mit einem Infizierten haben. Ihre Immunität kann jedoch auch durch Infektion geboostert werden, nicht nur durch Impfung. Das Modell wird in Abb. 2 dargestellt und in seiner mathematischen Form mit den hier verwendeten Parameterwerten im Anhang beschrieben.

Ergebnisse

Unerwartete Effektkkehr

Es ist eine unveränderliche Eigenschaft der SIR-Modelle (die Immunitätsverlust nicht berücksichtigen), dass der Spitzenwert einer Epidemie proportional zur Basisreproduktionszahl (R_0) des Virus ist: Je höher R_0 , desto höher ist der Spitzenwert der Epidemie, und desto schneller wird er erreicht. Umgekehrt gilt auch: Je kleiner R_0 , desto flacher und breiter verläuft die Epidemie und desto niedriger ist der Peak.

Diese Gesetzmäßigkeit verkehrt sich in einem SEIRS-Modell mit Immunitätsverlust und saisonaler Übertragungsrate ins Gegenteil (Abb. 3; Anmerkung: bei saisonal schwankender Übertragung beziffert R_0 den Jahresmittelwert des zeitlich veränderlichen R_0 -Wertes.) Das in Abb. 3 gezeigte Beispiel zur Abhängigkeit der Infektionsdynamik von der Basisreproduktionszahl R_0 zeigt, dass Schlussfolgerungen aus SIR-Modellen nicht mehr ohne weiteres anwendbar sind, wenn

Immunitätsverlust und eine saisonale Übertragungsrate vorliegen.

Während der Corona-Wellen der vergangenen zwei Jahre wurde angestrebt, eine Überlastung von Krankenhaus- bzw. Intensivkapazitäten zu vermeiden, die eine Übersterblichkeit durch die Unterversorgung der Bevölkerung verursachen würde. In diesem Zusammenhang war besonders der Spitzenwert der epidemischen Wellen relevant, weil eine Überlastung in zeitlicher Nähe zur Spitze der Epidemie zu erwarten ist. Der in Abb. 3 gezeigte, umgekehrt proportionale Zusammenhang von Spitzenwert und Basisreproduktionszahl erscheint auf den ersten Blick paradox. Auf den zweiten Blick jedoch ist er naheliegend und entspricht nur dem, was unter Immunitätsverlust und saisonaler Übertragungsrate zu erwarten ist (s. u.).

Der scheinbare Widerspruch zu den Ergebnissen von SIR-Modellen hat einen einfachen Grund: Eine hohe Durchseuchungsrate führt zu einer anhaltend höher liegenden Grundimmunsierung der Bevölkerung, und dies verhindert die spätere Entwicklung von fulminanten Epidemien mit hoher Amplitude. Umgekehrt ist entsprechend zu formulieren: Fulminant verlaufende Epidemien mit höherem Spitzenwert sind gerade von denjenigen Virusvarianten zu erwarten, die wir – gemessen an R_0 – eher als harmlos betrachten würden.

Abb. 3 zeigt, dass für Erreger mit Immunitätsverlust und saisonaler Übertragungsrate die Spitzenbelastung des Gesundheitssystems bei denjenigen Virusvarianten größer ist, die eine kleine Basisreproduktionszahl haben, während Virusvarianten mit einem großen R_0 eine hohe Grundimmunsierung der Bevölkerung aufrechterhalten, sodass es zu keinen hohen Spitzenbelastungen des Gesundheitssystems kommt.

Die Basisreproduktionszahl R_0 darf nicht mit der effektiven Reproduktionszahl R_e verwechselt werden, die oft als „R-Wert“ berichtet wird. Werte für R_e sind kleiner als R_0 und bewegen sich oft in der Nähe von 1,0, weil sie alle aktuellen infektionsreduzierenden Fak-

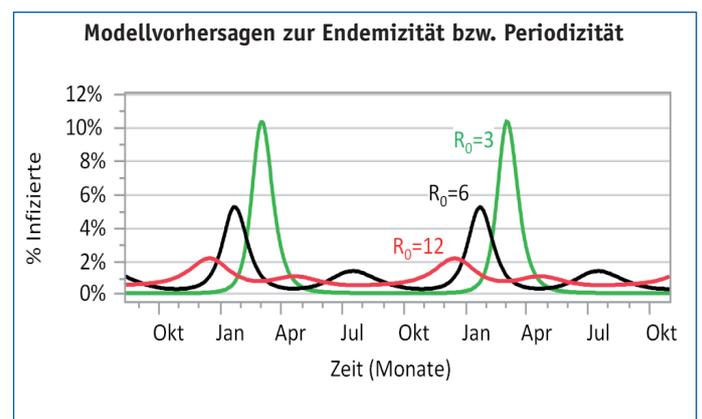


Abb. 3: Modellvorhersagen zur Endemizität bzw. Periodizität von Coronainfektionen über einen Zeitraum von zwei Jahren, für drei verschiedene Annahmen zur Basisreproduktionszahl R_0 . Zugrunde gelegt wird ein SEIRS-Modell mit Immunitätsverlust und saisonal schwankender Übertragungsrate. Schwarz, $R_0=6$: Es treten eine größere Winter-Epidemie und eine kleinere Sommer-Epidemie auf, mit Spitzenprävalenzen von ca. 5,5% und 1,5%. Rot, $R_0=12$ (unrealistisch hoch, zu Vergleichszwecken gezeigt): Bei sehr hohem R_0 flacht sich die Kurve ab und es kommt zu niedrigeren Spitzenwerten, weil eine permanent erhöhte Basis-Endemizität (mit einer Prävalenz von ca. 1%) aufrechterhalten wird, die einen hohen Immunsierungsgrad in der Bevölkerung erzeugt. Dies beugt der Entstehung von fulminanten Epidemien vor. Grün, $R_0=3$: Epidemien treten nur noch im jährlichen Abstand auf, haben jedoch sehr hohe Spitzenwerte (>10% Infizierte). Grund für das fulminante Epidemiegesehen ist das Zusammenwirken von Immunitätsverlust und niedriger Übertragungsrate während der Sommermonate, das einen starken Immunitätsverlust in der Bevölkerung verursacht. Ausgehend von einem hohen Anteil Suszeptibler zum Jahresende entstehen dadurch sehr ausgeprägte Epidemien.

toren berücksichtigen, während R_0 gewissermaßen das maximale Ausbreitungspotenzial einer Infektion wiedergibt. Da alle ausbreitungsreduzierenden und zeitlich veränderlichen Faktoren wie Immunität und Kontakteinschränkungen im Modell gesondert berücksichtigt werden, lassen sich verschiedene Infektionserreger deshalb besser durch R_0 charakterisieren.

Begrenzte Effekte von Impfkampagnen

Wirksame Impfkampagnen brauchen eine ausreichend hohe Durchimpfungsrate und wirksame Impfstoffe. Im Fall der Corona-Impfkampagnen in Deutschland ist beides nur eingeschränkt gegeben. Die Durchimpfungsrate in Deutschland beträgt derzeit ca. 75% (RKI-Impfquotenmonitoring) und die Wirksamkeit der verfügbaren Impfstoffe streut – abhängig von Virusvariante und betrachtetem Impfstoff – in einem breiten Bereich, grob geschätzt zwischen 60% und 90% (Fiolet 2022). Die Effektivität einer Impfkampagne ergibt sich aus dem Produkt beider Prozentsätze, was die Gesamtwirksamkeit der Impfkampagne schnell in den Bereich von 50% oder gar darunter bringt (z. B. $0.75 \cdot 0.70 = 0.52 = 52\%$).

Besitzt ein Virus ein hohes Durchseuchungspotenzial (hohes R_0), dann hat eine geringe Wirksamkeit der Impfkampagne zur Folge, dass die Immunisierung der Bevölkerung überwiegend durch natürliche Infektion erfolgt, und nicht mehr, wie angestrebt, durch Impfung. Die Infektionsfähigkeit des Virus kompensiert dann jedwede Nicht-Effektivität der Impfkampagne: Unter hohem R_0 werden ‚übriggebliebene‘ Suszeptible sehr schnell infiziert und durch Infektion immunisiert. Dieser Zusammenhang ist für verschiedene Durchimpfungsquoten und Impfstoff-Wirksamkeiten in Abb. 4 dargestellt. Das verwendete Modell legt diesbezüglich folgende Aussagen nahe:

1. Immunisierung der Bevölkerung: Die Impfkampagne hat auf die Immunität in der Bevölkerung kaum noch zusätzlichen Einfluss, wenn ein hochansteckendes Virus jede Form von Nicht-Immunität (=Suszeptibilität) durch schnelle Infektion „ausnutzt“ bzw. durchkreuzt. Dabei spielt es kaum mehr eine Rolle, woher die Suszeptibilität stammt, denn dies kann vielfältige Ursachen haben: Geringe Impfbeteiligung, geringe Wirksamkeit der Impfstoffe, ungeimpfte Bevölkerungsgruppen (Kinder, nicht impffähige Personen), verspätete Impfung u. ä. Jede vorhandene Suszeptibilität in der Bevölkerung wird dann durch Infektion mit dem hochansteckenden Virus in (temporäre) Immunität überführt. Die zusätzliche Immunisierung durch Impfungen verliert damit stark an Bedeutung.

2. Endemizität: Wenn eine Infektion ein hohes R_0 hat, saisonal übertragen wird und einen ausgeprägten Immunitätsverlust aufweist, können Epidemien durch Impfungen nicht mehr verhindert werden; es sind rekurrente Epidemien zu erwarten, deren Spitzenwerte zum Anteil der suszeptiblen Bevölkerung vor dem Ausbruch proportional sind. Die in Abb. 4 dargestellten Ergebnisse wurden mit $R_0=6$ erzeugt, gelten qualitativ aber auch für kleinere und größere Werte. Selbst durch eine 90% effektive Impfkampagne (Multiplikation von geimpftem Anteil und Impfwirksamkeit) werden die epidemischen Wellen kaum merklich reduziert. Ursache dafür ist der kontinuierliche Immunitätsverlust in der Bevölkerung, der zu einem ständig vorhandenen Pool von Suszeptiblen als Ausgangspunkt für die jeweils folgende epidemische Welle führt. Je mehr Susceptible es in der Bevölkerung gibt, desto ausgeprägter wird auch ein zweiter Ausbruch später im Jahr. Dies hängt von den Annahmen zur Dauer der Immunität ab; bei sehr kurzlebiger Immunität prognostiziert das Modell kleinere Ausbrüche im Frühjahr oder sogar im Sommer.

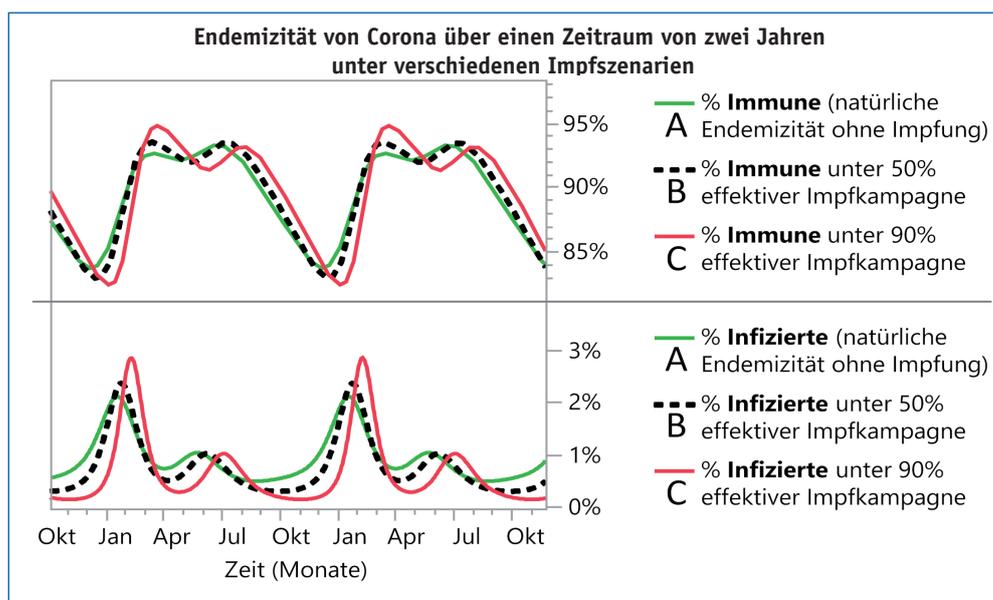


Abb. 4: Endemizität von Corona über einen Zeitraum von zwei Jahren unter verschiedenen Impfszenarien und Verwendung von $R_0=6$. Die Prävalenz von Infizierten ist im unteren Teil der Grafik dargestellt, der Anteil der Immunen in der Bevölkerung im oberen Teil. A: Grüne Kurven: Natürliche Endemizität ohne jede Impfung. Die Höhe der Epidemien ist etwas kleiner, weil sie mit einem höheren Anteil von Immunen beginnen. B: Schwarze, gestrichelte Kurven (Durchimpfungsquote 75% und Impfstoff-Wirksamkeit 70%): Bei einer Effektivität der Impfkampagne von circa 50% unterscheidet sich das Epidemiegeschehen kaum von der natürlichen Endemizität. C: Rote Kurven (Durchimpfungsquote 95% und Impfstoff-Wirksamkeit 95%): Bei dieser Impfkampagne mit 90% Effektivität erhöht sich die Amplitude der Winter-Epidemie, die von einem geringeren Anteil von Immunisierten in der Bevölkerung aus beginnt. Selbst bei einer derart hohen Effektivität der Impfkampagne kann diese nicht so viel Immunität in der Bevölkerung erzeugen wie ein Virus mit hohem Durchseuchungs- bzw. Immunisierungspotenzial.

Auswirkungen von Impfungen

Die hier gezeigten Untersuchungen betrachten nicht die Auswirkung von Interventionen auf das Erkrankungsgeschehen, sondern lediglich das Infektionsgeschehen. In dem Maße, wie Impfungen Krankheiten verhindern, sind sie sowohl für den einzelnen als auch für das Gesundheitssystem von Nutzen. Aber auch dann, wenn der Nutzen einer Impfung für den Geimpften größer ist als sein individuelles Impfrisiko, kann die Impfung im Bevölkerungsmittel epidemiologische Nebenwirkungen haben, die schädlich sind. Dieses Problem ist seit den 1980er Jahren bekannt (Dietz 1985) und wurde erstmals bei einer Impfkampagne gegen Röteln dokumentiert (Panagiotopoulos 1999).

Ein unerwünschter Nebeneffekt einer Impfkampagne gegen Covid-19 liegt dann vor, wenn der kontinuierliche Immunitätsverlust in der Bevölkerung mit der Impfkampagne größer wird, als er aufgrund ungehindert-endemischer Immunisierung (natürliche Durchseuchung) wäre. Diese Konstellation ist dann zu erwarten, wenn

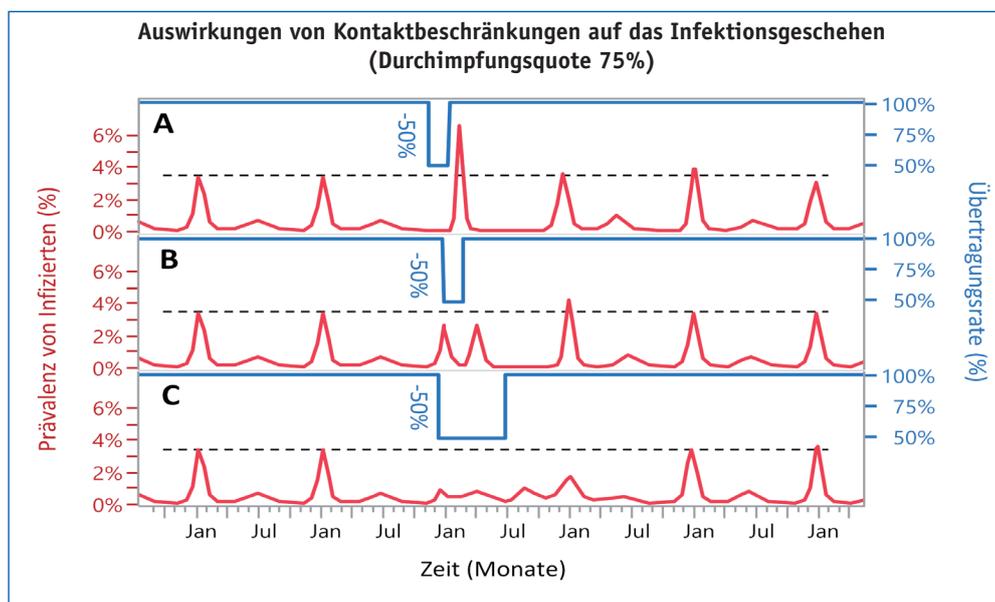


Abb. 5: Auswirkungen von Kontaktbeschränkungen auf das Infektionsgeschehen unter einer Durchimpfungsquote von 75% und einer Impfwirksamkeit von ebenfalls 75% (= 56% Effizienz der Impfkampagne). A: eine 50%ige Kontaktreduktion über 60 Tage vor Beginn der Winter-Epidemie erhöht den Spitzenwert der nachfolgenden Epidemie. B: eine 50%ige Kontaktreduktion über 60 Tage während der Winter-Epidemie erzeugt eine „Nach“-Epidemie. C: eine 50%ige Kontaktreduktion über 200 Tage erzeugt endemische Schwankungen, die kaum noch vorhersagbar sind.

eine begrenzt effektive Impfkampagne den Suszeptibilitätsgrad der Bevölkerung erhöht und nicht, wie angestrebt, reduziert.

Abbildung 4 zeigt in Szenario C eine solche Konstellation: Eine hocheffektive Impfkampagne führt dazu, dass das Ausmaß der Winter-Epidemie etwas größer ist, wenn geimpft wird. Dies ist insbesondere der Fall,

1. wenn Auffrischungsimpfungen zuweilen erst erfolgen, nachdem ein wesentlicher Immunitätsverlust bereits eingetreten ist, also „zu spät“;
2. wenn die durch Impfung erzeugte Immunität kurzlebiger ist als nach natürlicher Infektion (Personen werden durch die Impfung zu einem früheren Zeitpunkt erneut suszeptibel); und
3. wenn Impfintervalle in einem ungünstigen Verhältnis zum Immunitätsverlust nach Impfung stehen (im Extremfall führt eine Impfung im Frühjahr nach 6 Monaten Immunitätsdauer zu neuer Suszeptibilität in Herbst und Winter; gerade dann, wenn sich eine neue Epidemie entwickelt).

Abbildung 4 lässt sich zudem in zweifacher Hinsicht interpretieren:

- 1) Stark unterschiedliche Impfszenarien führen nicht notwendigerweise dazu, dass sich das Infektionsgeschehen wesentlich ändert.
- 2) Unterschiedliche Impfszenarien können eine unerwartete Effektumkehr erzeugen, derart, dass sich ein erwünschter Interventionsnutzen in das Gegenteil verkehrt, nämlich in einer unerwarteten Erhöhung des Spitzenwerts der saisonalen Epidemie.

Die Netto-Effekte, die aus verschiedenen Parameter-Annahmen resultieren (Virusvariante, Effektivität der Impfkampagne, Immunitätsdauer nach Infektion und Impfung, R_0 etc.), sind unter diesen Gegebenheiten kaum mehr ohne Modell vorhersagbar.

Dies führt generell zu der Frage, in welchem Umfang der Nutzen einer Impfkampagne vorhersagbar ist, wenn große Unsicherheiten

bei Kennzahlen, bei Parameter-Schätzwerten oder in Daten vorliegen (siehe Diskussion).

Wirkung von Kontaktbeschränkungen

Diese Überlegungen können für Kontaktbeschränkungen weitergeführt werden oder, allgemeiner formuliert, für alle Maßnahmen, die eine Reduktion der Übertragungsrate in der Bevölkerung bewirken: Eine Reduzierung des Infektionsgeschehens (Vermeidung von Durchseuchung) führt notwendigerweise zu einer geringeren Immunisierung der Bevölkerung (s.o.). Dies bedeutet, dass jede Periode mit reduzierter Übertragungsrate einen Immunitätsverlust in der Bevölkerung herbeiführt. Ein solcher Immunitätsverlust muss zu einem späteren Zeitpunkt wieder ausgeglichen werden, indem Infektionen sich ausbreiten, bis Herdenimmunität erreicht wird (Randolph 2020).

Dies hat in der Regel zur Folge, dass sich das Infektionsgeschehen nach einer Kontaktreduktion beschleunigt, sich die Inzidenz also erhöht. Beispielhafte Szenarien dazu sind in Abb. 5 dargestellt.

Diskussion

Der hier vorgelegte Artikel erörtert die Vorhersagen eines mathematischen Modells zur zukünftigen Endemizität von Corona unter besonderer Berücksichtigung des Zusammenwirkens von Immunitätsverlust und saisonaler Übertragungsrate. Beide Faktoren wurden in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert (Baraniuk 2021; Kronfeld-Schor 2021), bei gesundheitspolitischen und epidemiologischen Entscheidungen jedoch kaum berücksichtigt, auch nicht in der aktuellen Debatte zur Einführung einer Impfpflicht.

Die hier gezeigten Modellergebnisse beschränken sich auf infektionsepidemiologische Zusammenhänge und machen keine Aussagen zu klinischen Aspekten, zum Krankheitsgeschehen und zur Krankheitslast von Corona-Infektionen. Da der Betrachtungsschwerpunkt in Deutschland bisher darauf lag, einer Überlastung der verfügbaren Krankenhauskapazitäten entgegenzutreten, gerieten infektionsepidemiologische Zusammenhänge in den Hintergrund. Die für die Zukunft zu erwartende Endemizität von Corona wird jedoch überwiegend durch das Infektionsgeschehen bestimmt, während das Krankheitsgeschehen diesem mit einer gewissen Proportionalität nachfolgt, die von der Virus-Variante aber auch vom Immunitätsschutz gegen Erkrankung abhängt (RKI 2022b).

Normalerweise ist erwünscht, dass eine Impfung nicht nur die Erkrankungswahrscheinlichkeit reduziert, sondern auch die Übertragung der Infektion. Im Fall von SARS-CoV-2-Infektionen erweist sich aber die Reduktion der Infektionsübertragung durch vorausgehende Impfungen eher als problematisch. Um bei diesen beiden gegenläufigen Effekten einen optimalen Kompromiss zu finden, sollte mit erweiterten Modellen untersucht werden, ob Impfungen nicht vielleicht

speziell für die besonders gefährdeten Bevölkerungsgruppen priorisiert werden sollten.

Ein mathematisches Modell ist ein Instrument, das Annahmen in vorhersagbare Quantitäten übersetzt. Die Modellprognosen hängen dabei von zwei grundlegenden Faktoren ab:

- (1) von der Konstruktion des Modells (s. Abb. 2) und den zugrunde liegenden Annahmen, und
- (2) von den verwendeten Parameterwerten (s. Methoden).

Auf dem gegenwärtigen Kenntnisstand müssen wir davon ausgehen, dass beide Faktoren einem erheblichen Grad von Unsicherheit unterliegen.

Zu (1): Es scheint derzeit noch keinen Konsens darüber zu geben, welche Grundbausteine ein mathematisches Modell zur Vorhersage der Endemizität von Corona enthalten muss und die diffuse Methodenlage lässt Verbesserungsbedarf erkennen (Müller 2021). Das hier verwendete Modell konzentriert sich auf die Auswirkungen von Immunitätsverlust und saisonaler Übertragungsrate. Andere Modelle legen Schwerpunkte auf Aspekte wie Heterogenität der Bevölkerung, Berücksichtigung von Risikogruppen, den Einfluss verschiedener Virusvarianten, oder ähnliche Faktoren (Stegmaier 2021).

Deterministische Modelle (wie das hier verwendete) nehmen eine unendlich große Bevölkerung und eine homogene Durchmischung von Kontakten innerhalb der Bevölkerung an. Die Aufenthaltsdauern in den einzelnen Kompartimenten folgen einer Exponentialverteilung. Diese und weitere implizite und explizite Annahmen beeinflussen die Modellvorhersagen ebenso wie die in Abb. 2 gezeigte Modellstruktur per se.

Zu (2): Die hier formulierten Aussagen hängen auch von der Qualität der Inputdaten bzw. der Annahmen zu den verwendeten Modellparametern ab. Eine Übersicht hierzu ist beim RKI zu finden (RKI 2022a). Dies beginnt bei den Annahmen zur Basisreproduktionszahl, die in einem breiten Bereich streuen (Alimohamadi 2020; He 2020; Locatelli 2021; Salzberger 2021) und betrifft im Weiteren unser begrenztes Wissen zu Immunität und Immunitätsverlust; dieses beschränkt sich in Sachen Modellierung praktisch darauf, dass wir eine lebenslange Immunität nach überstandener Corona-Infektion nicht annehmen können, während gleichzeitig eine „mittlere“ Immunitätsdauer kaum quantifiziert werden kann (Baraniuk 2021; Randolph 2020; Schiffner 2021). Für die Immunität nach einer Impfung scheint es bislang die (eher politisch geprägte) Übereinkunft zu geben, dass sie etwa sechs Monate andauern könnte. Auch liegen Hinweise dafür vor, dass die Immunität nach einer überstandenen Infektion langlebiger sein könnte als die Immunität nach Impfung (Schiffner 2021).

Corona-Viren bringen zwei Eigenschaften mit sich, die im bisherigen Spektrum von Virus-Infektionen in dieser Weise nicht gleichzeitig aufgetreten sind: Eine hohe Basisreproduktionszahl und gleichzeitig eine kurzlebige Immunität nach Infektion und Impfung. Beide Eigenschaften begünstigen Endemizität mit zyklischen (rekurrenten) Epidemien. Die bisher vorkommenden Infektionskrankheiten lassen sich jedoch hauptsächlich in zwei andere Gruppen einteilen:

- (1) Infektionskrankheiten mit hohem R_0 , die eine sehr lange Immunität hinterlassen („Kinderkrankheiten“), und
- (2) Infektionskrankheiten mit kleinem R_0 , die aber nur kurzlebige Immunität erzeugen (z. B. „Erkältungskrankheiten“).

Literatur

- Alimohamadi, Y. / Taghdir, M. / Sepandi, M. (2020): Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. In: J Prev Med Public Health 2020, 53, 3: 151-157
- an der Heiden, M. / Buchholz, U. (2020): Modellierung von Beispielszenarien der SARS-CoV-2-Epidemie 2020 in Deutschland. Robert Koch Institut, <http://dx.doi.org/10.25646/6571.2> (abgerufen am 11.03.2020)
- Baraniuk, C. (2021): How long does covid-19 immunity last? In: BMJ 2021, 373, n1605
- Dietz, K. (1993): The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. In: Stat Methods Med Res 1993, 2, 1: 23-41
- Dietz, K. / Schenzle, D. (1985): Epidemiologische Auswirkungen von Schutzimpfungen gegen Masern, Mumps und Röteln. In: Bericht von der Tagung des Deutschen Grünen Kreuzes, in Verbindung mit der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. Spiess, H. (Hrsg.) (1985):
- Fiolet, T. / Kherabi, Y. / MacDonald, C. J. / Ghosn, J. / Peiffer-Smadja, N. (2022): Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. In: Clin Microbiol Infect 2022, 28, 2: 202-221
- Goeyvaerts, N. / Willem, L. / Van Kerckhove, K. / Vandendijck, Y. / Hanquet, G., et al. (2015): Estimating dynamic transmission model parameters for seasonal influenza by fitting to age and season-specific influenza-like illness incidence. In: Epidemics 2015, 13, 1-9
- He, W. / Yi, G. Y. / Zhu, Y. (2020): Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. In: J Med Virol 2020, 92, 11: 2543-2550
- Kronfeld-Schor, N. / Stevenson, T. J. / Nickbakhsh, S. / Schernhammer, E. S. / Dopico, X. C., et al. (2021): Drivers of Infectious Disease Seasonality: Potential Implications for COVID-19. In: J Biol Rhythms 2021, 36, 1: 35-54
- Locatelli, I. / Trachsel, B. / Rousson, V. (2021): Estimating the basic reproduction number for COVID-19 in Western Europe. In: PLoS One 2021, 16, 3: e0248731
- Maier, B. F. / Burdinski, A. / Wiedermann, M. / an der Heiden, M. / Harder, T., et al. (2022): Abschätzung der Infektionswelle durch die SARS-CoV-2 VOC Omikron. Robert Koch Institut, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Modellierung_Omikronwelle_Bericht.html (abgerufen am 11.03.2022)
- Müller, B. (2021): Zur Modellierung der Corona-Pandemie - eine Streitschrift. In: Monitor Versorgungsforschung 2021, 21, 6: 64-75
- Panagiotopoulos, T. / Antoniadou, I. / Valassi-Adam, E. (1999): Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. In: BMJ 1999, 319, 7223: 1462-1467
- Pulliam, J. R. C. / van Schalkwyk, C. / Govender, N. / Gottberg, A. v. / Cohen, C., et al. (2022): Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. In: medRxiv 2022, 2021.2011.2011.21266068
- Randolph, H. E. / Barreiro, L. B. (2020): Herd Immunity: Understanding COVID-19. In: Immunity 2020, 52, 5: 737-741
- RKI-Impfquotenmonitoring https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html (abgerufen am 13.03.2022)
- RKI (2022a): Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?jssessionid=4BA83A6EC33D307E8FF04E9EAA7F664E.internet062?nn=13490888#doc13776792bodyText4 (abgerufen am 10.03.2022)
- RKI (2022b): SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?jssessionid=280B8DF9FF2BBCD5C7E7C86F6D172093.internet102?nn=13490888 (abgerufen am 10.03.2022)
- Salzberger, B. / Buder, F. / Lampl, B. / Ehrenstein, B. / Hitznichler, F., et al. (2021): Epidemiology of SARS-CoV-2. In: Infection 2021, 49, 2: 233-239
- Schiffner, J. / Backhaus, I. / Rimmele, J. / Schulz, S. / Mohlenkamp, T., et al. (2021): Long-Term Course of Humoral and Cellular Immune Responses in Outpatients After SARS-CoV-2 Infection. In: Front Public Health 2021, 9, 732787
- Starr, T. N. / Greaney, A. J. / Addetia, A. / Hannon, W. W. / Choudhary, M. C., et al. (2021): Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. In: Science 2021, 371, 6531: 850-854
- Stegmaier, P. (2021): Möglichkeiten und Grenzen der Covid-19-Modellierung. In: Monitor Versorgungsforschung 2021, 21, 2: 22-26
- Vynnycky, E. / Pitman, R. / Siddiqui, R. / Gay, N. / Edmunds, W. J. (2008): Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. In: Vaccine 2008, 26, 41: 5321-5330
- Weisblum, Y. / Schmidt, F. / Zhang, F. / DaSilva, J. / Poston, D., et al. (2020): Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. In: Elife 2020, 9, 1-31

Die Frage liegt nahe, mit welchen Strategien ein solches, neuartiges Virus am besten bekämpft werden kann. Hier wird man sich zunächst auf eine grundlegende Modellstruktur einigen müssen, und damit auf die relevanten Einflussfaktoren: Sind Immunitätsverlust und saisonale Übertragungsraten entscheidende Faktoren?

Wenn ja: Wie sieht unter dieser Annahme ein adäquates mathematisches Grundmodell aus? Im nächsten Schritt wird man die Qualität der Inputdaten und Parameterschätzungen verbessern müssen. Es hat sich in den vergangenen zwei Jahren der Pandemie erwiesen, dass nicht jedes verfügbare Datum auch eine verwertbare Information liefert; an solchen Stellen ist empirische Forschung vonnöten.

Vorhersagen und Risikobetrachtungen sollten auch nicht von einzelnen Modellen abgeleitet werden, sondern von mehreren, unabhängig entwickelten Modellen. Der hier vorgelegte Artikel soll deshalb auch Überlegungen anregen, dass dieselben Forschungsfragen zur Endemizität von Corona von mehreren Arbeitsgruppen künftig unabhängig untersucht werden sollten. Nur so kann eine Evidenzlage geschaffen werden, die uns erlaubt, gute Entscheidungen für die Zukunft zu treffen. Dies betrifft aktuell auch die Debatte zur Einführung einer Impfpflicht. <<

Corona pandemic: future considerations based on epidemiological modelling results

Since the emergence of the corona pandemic, the question has been around the world as to when the pandemic would come to an end. In the meantime, such hopes are increasingly being supplanted by concerns that this infectious disease cannot be eliminated and will become endemic. The article presented here describes two reasons which support this hypothesis: seasonal transmission and temporary immunity. Both factors strongly influence the transmission dynamics. This will shape political decisions and our future management of SARS-CoV-2 control. Based on a mathematical model, this article provides predictions on the future endemicity of SARS-CoV-2 and its implications for vaccination campaigns, social distancing and other intervention measures, as well as for the current debate about the introduction of compulsory vaccination in Germany.

Keywords

Transmission dynamics, Endemicity, SARS-CoV-2, Intervention measures, Vaccination, Epidemiological modeling, SIR model

Hinweis

Für weiterführende und wissenschaftliche Informationen zum Thema wird neben den Literaturangaben auch auf unabhängige Netzwerke und Plattformen verwiesen (z. B. <https://corona-netzwerk.info>, <https://covid-strategie.de>).

Addendum

In der online verfügbaren Version (www.m-vf.de) ist ein erweiterter Methodenteil verfügbar.

Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zitationshinweis

Dürr, H.-P., Eichner, M.: „Corona-Pandemie: Zukunfts-Überlegungen aus der Sicht epidemiologischer Modellierung“ in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/22), S. 57-63. <http://doi.org/10.24945/MVF.02.22.1866-0533.2393>

PD Dr. Hans-Peter Dürr

studierte von 1992 bis 1997 Biologie an der Universität Tübingen. In seiner Doktorarbeit am damaligen Institut für Medizinische Biometrie befasste er sich bis 2002 mit der mathematischen Modellierung der Infektionsdynamik und der Elimination von Tropenkrankheiten; seine 2008 erschienene Habilitationsschrift verfasste er zum Thema „Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten aus der Sicht mathematischer Modelle“. Dürr ist seit 2012 als Epidemiologe bei der Numerus GmbH beschäftigt. Kontakt: hans-peter.duerr@numerus.com

ORCID: 0000-0001-7289-6019



Prof. Dr. rer. nat. Martin Eichner

studierte Biologie und Mathematik an den Universitäten Würzburg und Tübingen. Er habilitierte sich in den Fächern Epidemiologie und Medizinische Biometrie an der Universität Tübingen. Er war Postdoc u. a. am Isaac Newton Institute for Mathematical Sciences in Cambridge, der Harvard School of Public Health in Boston und dem Rolf Nevanlinna Institut für angewandte Mathematik in Helsinki. Eichner ist seit 2008 Geschäftsführer der Epimos GmbH und lehrt an der Universität Tübingen. Kontakt: martin.eichner@uni-tuebingen.de

ORCID: 0000-0002-7377-0191

