

Versuch die aktuelle Entwicklung neuer Infektionen von SARS-CoV-2 in Deutschland abzuschätzen

Matthias an der Heiden
anderHeidenM@rki.de

23.03.2020

Über die Meldepflicht nach IfSG werden Infektionen mit SARS-CoV-2 in Deutschland von den Ärzten und Laboren an die Gesundheitsämtern gemeldet und von diesen über die zuständigen Landesbehörden an das Robert Koch-Institut übermittelt. In der folgenden Darstellung werden nur bestätigte Fälle aufgenommen, die vom Robert Koch-Institut validiert wurden.

In Deutschland wurden mittlerweile eine ganze Reihe wichtiger Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-CoV-2 Epidemie getroffen. Neben dem Test von Verdachtsfällen, der Isolation von bestätigten Fällen und der Quarantänisierung der engen Kontaktpersonen von bestätigten Fällen, sind dies allgemeine kontaktreduzierende Maßnahmen zur Verringerung der Ausbreitung des Virus (Tab. 1).

Kommentar [JH1]: Könnte man hierzu eine Fußnote geben, was genau validiert (welche Daten) wird und welche Maßnahmen dazu ggf. notwendig sind (z. B. Telefonat mit Landesbehörden oder Gesundheitsämtern ...)?

Tab. 1. Start von Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-CoV-2 Epidemie in Deutschland, 2020.

Start der Maßnahme	Maßnahme
9. März	Absage großer Veranstaltungen in verschiedenen Bundesländern (bei über 1.000 Teilnehmer)
16. März	Bund-Länder-Vereinbarung zu Leitlinien gegen Ausbreitung des Coronavirus
23. März	Bundesweit umfangreiches Kontaktverbot

Zum aktuellen Datenstand (23.03.2020, 22:00 Uhr) lagen 27.238 SARS-CoV-2 Fälle vor. Darunter waren 15.022 Männer und 12.124 Frauen. Bei 92 weiteren Fällen war das Geschlecht entweder divers, nicht erhoben oder nicht bekannt. Der Altersmedian lag bei 47 Jahren (Interquartilsabstand [IQR]: 32–57 Jahre), zu 125 Fällen lagen keine Altersangaben vor. Trägt man die Fälle nach Meldedatum auf so ergibt sich die Kurve in Abb. 1.

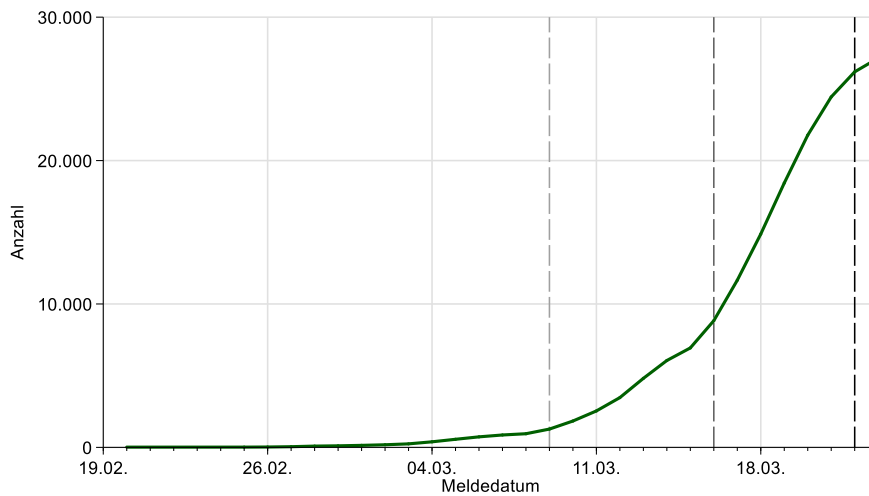


Abb. 1. Entwicklung der Anzahl von gemeldeten SARS-CoV-2 Fällen in Deutschland nach Datum der Meldung an das Robert Koch-Institut. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den Start der in Tab. 1 genannten Maßnahmen am 9. März, 16. März und 23. März 2020.

Um diese Entwicklung besser zu verstehen erfolgt zunächst eine Darstellung dieser Entwicklung nach dem Erkrankungsbeginn. Der Erkrankungsbeginn war in 15.162 Fällen angegeben, in 12.075 Fällen war er nicht angegeben. In manchen Fällen einer bestätigten SARS-CoV-2 Infektion entwickelt sich ein asymptomatischer Verlauf, so dass es nie zu einem Erkrankungsbeginn kommt. Diese werden hier aber so behandelt als handele es sich um eine fehlende Angabe.

Der erste Schritt zum besseren Verständnis der Entwicklung der SARS-CoV-2 Infektionen besteht in der Schätzung des Erkrankungsbeginns, wenn dieser nicht übermittelt wurde. Als Verfahren für das Ersetzen dieser fehlender Angaben wurde eine sogenannte „multiple Imputation“ durchgeführt, bei der die fehlenden Datenwerte aufgrund der statistischen Zusammenhänge der bekannten Daten geschätzt werden. Als wichtigste Angabe zur Ermittlung des Erkrankungsbeginns wurde dabei das Meldedatum verwendet, die fehlenden Werte wurden getrennt für die Bundesländer geschätzt. Abb. 2 zeigt die Verteilung des zeitlichen Abstands zwischen Erkrankungsbeginn und Meldedatum, wenn der Erkrankungsbeginn bekannt war. Dabei werden 39 Fälle nicht dargestellt, in denen dieser zeitliche Abstand unter -3 Tagen oder über 20 Tagen lag¹. Diese wurden bei der nachfolgenden Analyse nicht miteinbezogen. Eine Analyse der zeitlichen Dynamik dieser Verzugsverteilung nach dem Tag der Meldung ergibt eine relativ stabile Verteilung zwischen 15. und 21. März 2020, siehe Abb. 3. Der Mittelwert der Verzögerung stieg allerdings seit dem 14. März von 4,3 Tagen auf 4,8 bis zum 21. März und danach auf zuletzt 6,8 Tage am 23. März kontinuierlich an.

¹ Anmerkung: Kleine negative Abstände könnten zu Fällen gehören, die erst nach dem positiven Test Symptome entwickelt haben.

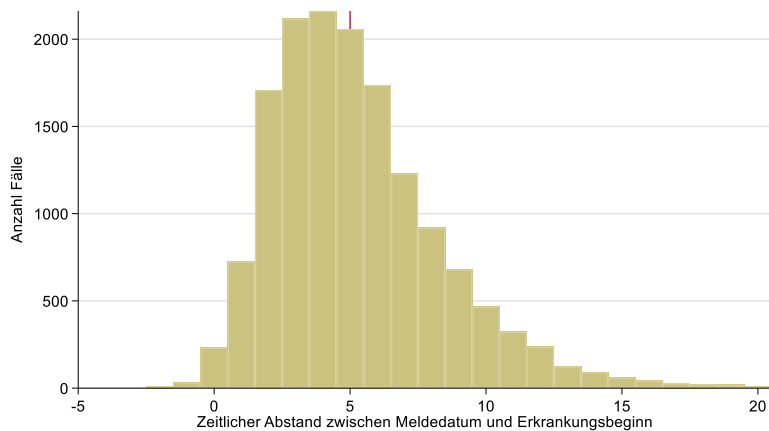


Abb. 2. Verteilung des zeitlichen Abstands zwischen Meldedatum und Erkrankungsbeginn. Die rote Linie kennzeichnet den Median der Verteilung, der bei 5 Tagen liegt, mehr als 50% der Werte liegen im Bereich zwischen 3 und 7 Tagen.

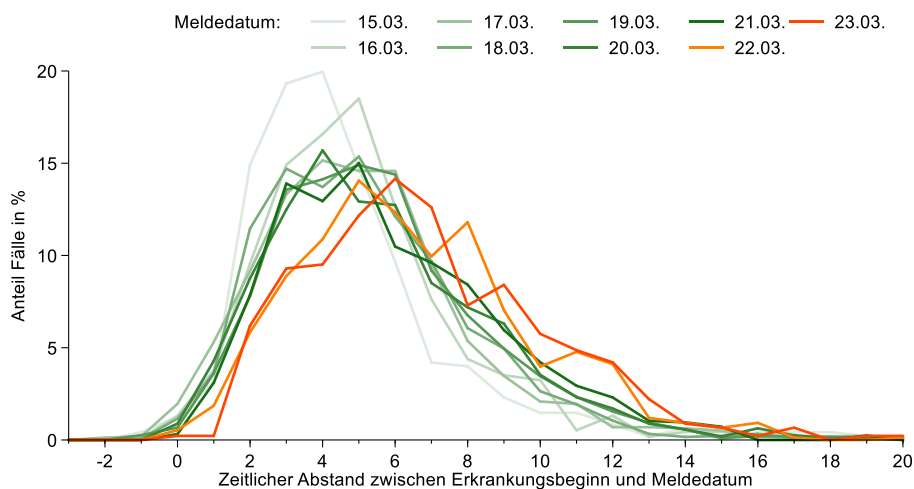


Abb. 3. Verteilung des zeitlichen Abstands zwischen Meldedatum und Erkrankungsbeginn getrennt nach Datum der Meldung.

Der Mittelwert und die Standardabweichung dieser Verteilung hängen nicht wesentlich vom Alter oder vom Geschlecht ab, daher wurden nur das Bundesland der Fälle und das Meldedatum bei der multiplen Imputation des Erkrankungsbeginns verwendet. Zur Durchführung der multiplen Imputation wurden (getrennt für die Bundesländer) jeweils 200 Realisation aus der empirischen Verteilung des zeitlichen Abstands zwischen Erkrankungsbeginn und Meldedatum den Fällen ohne Erkrankungsbeginn zugeordnet, Werte unter null wurden auf null gesetzt. Die Differenz zwischen

dem Meldedatum und diesem Abstand ergab dann die verschiedenen Realisierungen des simulierten Erkrankungsbeginns. Damit ergibt sich eine Entwicklung der gemeldeten Fälle, wie in Abb. 4 dargestellt. Dargestellt werden Mittelwert sowie das 2,5% und das 97,5% Perzentil der 200 Realisationen.

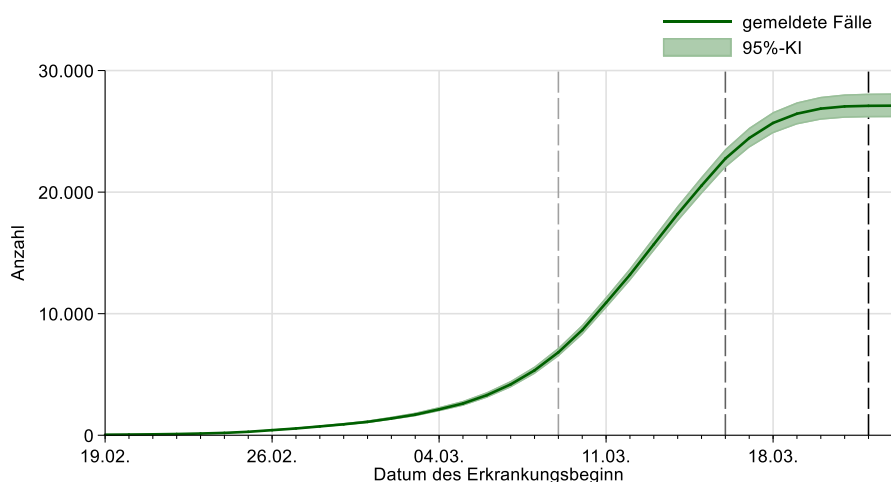


Abb. 4. Geschätzte Entwicklung der Anzahl von gemeldeten SARS-CoV-2 Fällen in Deutschland nach teilweise imputierten Datum des Erkrankungsbeginns. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den Start bestimmter Maßnahmen am 9. März, 16. März und 23. März, siehe Tab. 1.

In Abb. 4 ist eine Abflachung der Kurve nach dem 16. März erkennbar. Seit diesem Datum gilt die Bund-Länder-Vereinbarung zu Leitlinien gegen Ausbreitung des Coronavirus. Diese Abflachung ist aber möglicherweise einfach Ausdruck eines Diagnose- und Meldeverzugs, denn typischerweise wird eine COVID-19-Erkrankung nicht unmittelbar nach Erkrankungsbeginn diagnostiziert und gemeldet, wie ja auch die Verteilung in Abb. 2 zeigt.

Daher verwenden wir die Verteilung des zeitlichen Verzugs zwischen Erkrankungsbeginn und Übermittlung ans Robert Koch-Institut erneut, dieses Mal um für den Diagnose- und Meldeverzug zu korrigieren. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass es durch die Systematik der Meldung automatisch zu einer Verzerrung des Verzuges kommt, wenn alle vorhandenen Meldungen gleichmäßig in die Schätzung des Verzug miteinbezogen würden, da unter den rezenteren Erkrankungen offensichtlich nur die mit einer schnellen Meldungen zum Zeitpunkt der Analyse bereits übermittelt wurden und somit kurze zeitliche Abstände überrepräsentiert sind. Um dieser Verzerrung zu entgehen wird eine Korrektur-Methode von Lawless, 1994 (1) verwendet, die den Verzug auf Grundlage von bedingten Wahrscheinlichkeit schätzt. Dabei wird die vereinfachende Annahme getroffen, dass die Meldeverzugsverteilung über die Zeit konstant ist.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Adjustierung nach dem Diagnose- und Meldeverzug und der Unsicherheit aufgrund der teilweise fehlenden Angaben zum Erkrankungsbeginn ergibt sich der adjustierte Verlauf (Nowcasting) aus Abb. 5. Der Verlauf der Kurve aller gemeldeten Fälle liegt deutlicher unter dem geschätzten Verlauf der bereits erkrankten Fälle in Deutschland, die zum Teil

noch nicht gemeldet worden sind. Dennoch zeigt auch der korrigierte Verlauf einen deutlich schwächeren Anstieg nachdem die Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-CoV-2 Epidemie nach und nach in Kraft getreten sind.

Dennoch muss diese Verlangsamung noch in den nächsten Tagen bestätigt werden. Ein Vergleich mit der Schätzung mit Datenstand der letzten Tage seit dem 20. März 2020 in Abb. 6 zeigt, dass sich die für Meldeverzug korrigierte Kurve mit dem Eintreffen neuer Meldungen nach dem 20. März zum Teil deutlich erhöht hat. Der qualitative Verlauf zeigt jeweils eine Verlangsamung, jedoch auf unterschiedlichen Niveaus. Daher sollte eine weitere Stabilisierung der Datenlage abgewartet werden.

Eine wichtige Annahme bei der Korrektur des Meldeverzugs ist die relative Konstanz der Verteilung dieses Verzuges. Dies setzt gleichbleibende oder besser noch steigende Anstrengungen zur Testung von Verdachtsfällen voraus. Ein fallender Anteil von getesteten Fällen führte zu einer Unterschätzung der Dynamik und wäre auch für die Bewältigung des Ausbruchs äußerst nachteilig.

Eine Betrachtung der Entwicklung in den einzelnen Bundesländern deutet – unter der Annahme von gleichbleibender Qualität der Testung – auf eine gewisse Verlangsamung der Epidemie in allen Bundesländern hin, siehe Abb. 6 und 7.

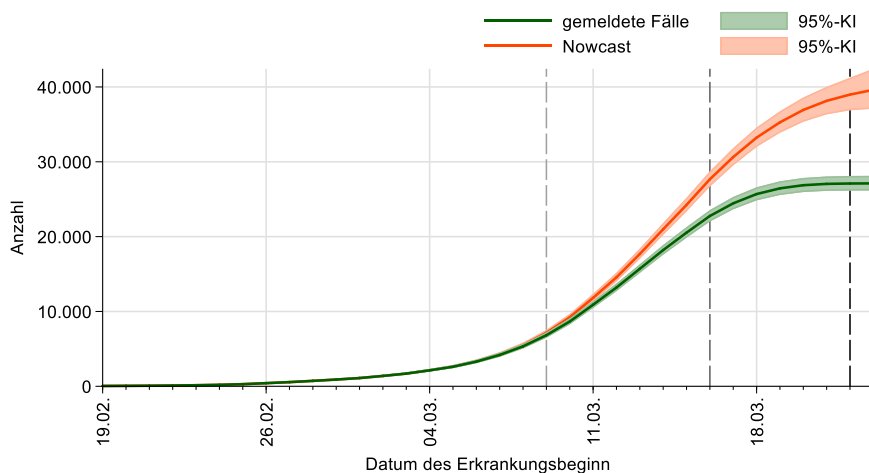


Abb.5. Geschätzte Entwicklung der Anzahl von gemeldeten SARS-CoV-2 Fällen in Deutschland nach teilweise imputierten Datum des Erkrankungsbeginns und für Meldeverzug adjustierte Kurve (Nowcast). Die gestrichelten Linien kennzeichnen den Start bestimmter Maßnahmen am 9. März, 16. März und 23. März, siehe Tab. 1.

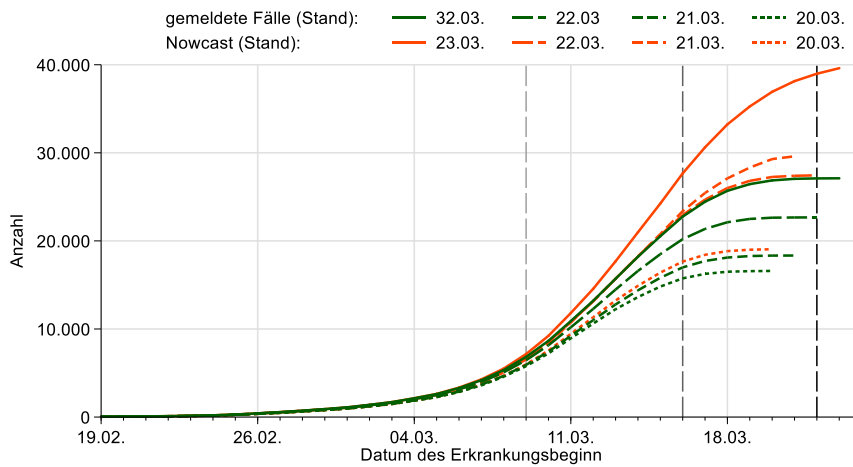


Abb.6. Vergleich der geschätzten Entwicklung der Anzahl von gemeldeten SARS-CoV-2 Fällen in Deutschland nach teilweise imputierten Datum des Erkrankungsbeginns und für Meldeverzug adjustierte Kurve (Nowcast) nach Datenstand, ohne Konfidenz-Intervall. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den Start bestimmter Maßnahmen am 9. März, 16. März und 23. März, siehe Tab. 1.

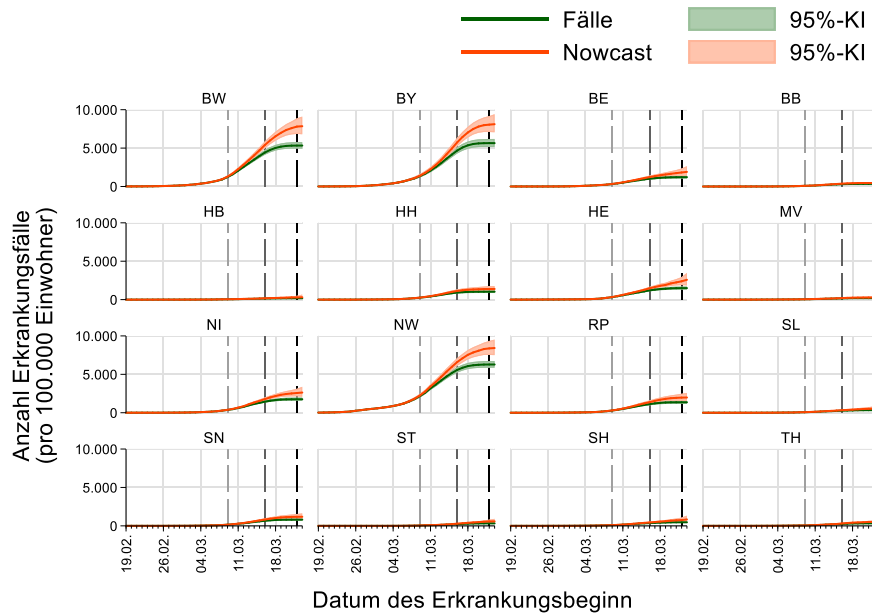


Abb.7. Geschätzte Entwicklung der Anzahl von gemeldeten SARS-CoV-2 Fällen in Deutschland nach teilweise imputiertem Datum des Erkrankungsbeginns und für Meldeverzug adjustierte Kurve

(Nowcast) nach Bundesland. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den Start von bevölkerungsbezogenen Maßnahmen am 9. März, 16. März und 23. März, siehe Tab. 1.

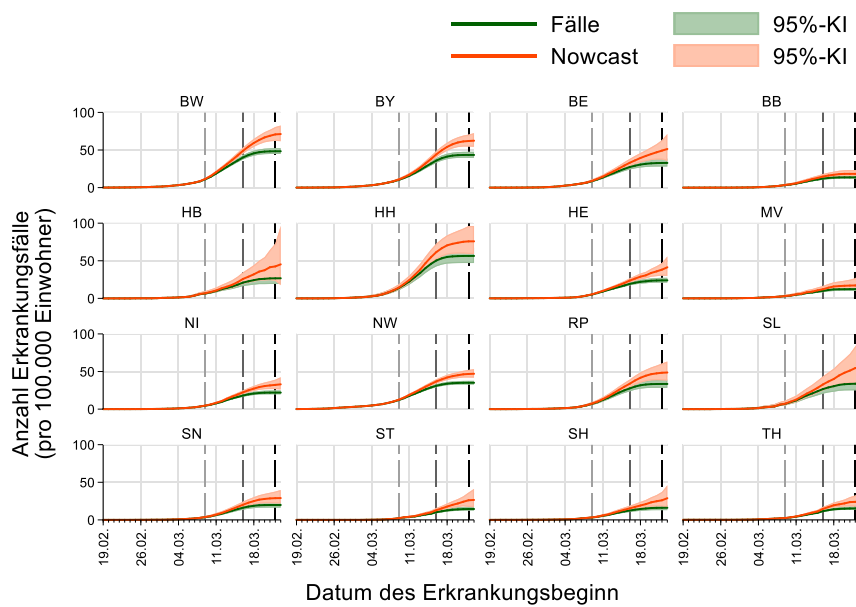


Abb. 7. Geschätzte Entwicklung der Anzahl von gemeldeten SARS-CoV-2 Fällen pro 100.000 in Deutschland nach teilweise imputierten Datum des Erkrankungsbeginns und für Meldeverzug adjustierte Kurve (Nowcast) nach Bundesland. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den Start bestimmter Maßnahmen am 9. März, 16. März und 23. März, siehe Tab. 1.

Literatur

1. Lawless J. Adjustments for reporting delays and the prediction of occurred but not reported events. Canadian Journal of Statistics. 1994;22(1):15-31.