



INSTITUT FÜR HÖHERE STUDIEN
INSTITUTE FOR ADVANCED STUDIES
Vienna

Covid-19 Pandemie: Streifzüge und Ausblicke

Thomas Czypionka
Symposium „Leben mit Corona“
IHS Wien, 29.6.2020

Pandemien der letzten Jahrzehnte

- Influenza A(H5N1) („Vogelgrippe“) 1997-:
<500^T (WHO 2020)
- SARS-CoV 2002/2003: 774^T (WHO 2017)
- Influenza A(H1N1) („Schweinegrippe“)
2009/2010: <300.000^T (Dawood et al. 2012)
- MERS-CoV 2012-: <1.000^T (WHO 2020)

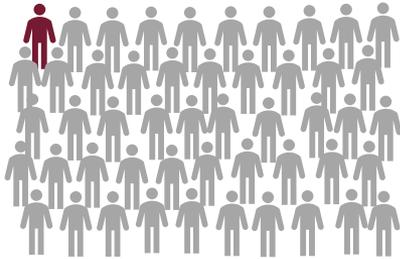
R

- R_0 : Basisreproduktionszahl: Zahl der durchschnittlich von einer infektiösen Person sekundär infizierten Personen in einer immun-naiven Bevölkerung
- R_{eff}/R_t : tatsächlich gemessene Reproduktionszahl

R: Bedeutung und Herdenimmunität

- Ist R_{eff} unter 1, so geht die Zahl der Neuinfektionen in jeder Generation zurück, ist sie über 1, so weist jede Generation mehr Infizierte auf als die Vorgängergeneration
- Wichtig auch für die Herdenimmunität
 - Ist R_0 z.B. 3, so müssen durchschnittlich 2 von 3 Leuten immun sein, damit R_{eff} bei 1 bleibt

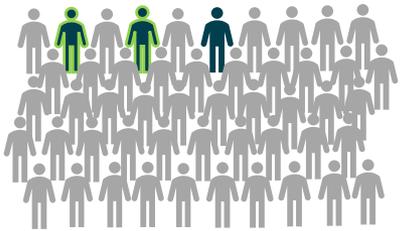
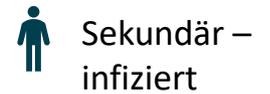
R und Herdenimmunität



Gen 0

Sei $R_0 = 3$

Wenn durchschnittlich 2 von 3
sekundärinfizierten Personen immun sind,
bleibt R_{eff} bei 1



Gen 1

R: Allgemeine Impfpflicht

- Es müssen $\frac{2}{3}$ der Bevölkerung eine Immunität aufbauen, um eine Ausbreitung zu verhindern
- Steht ein einigermaßen wirksamer Impfstoff zur Verfügung, so erübrigt sich die Impfpflicht!

R: Begriffsverwirrung

- R ist dimensionslos, daher -ZAHL
 - Nicht „~~Reproduktionsrate~~“ (eine Rate ist im Deutschen eine Größe pro Zeiteinheit, informell auch ein Anteil)
 - Nicht „~~Replikationsfaktor~~“ (Replikationsfaktoren sind in der Medizin Proteine, die bei der DANN-Vervielfältigung helfen)

R: Modelle

- Ungeachtet dessen plötzlich viele EpidemiologInnen
 - <http://gabgoh.github.io/COVID/index.html>
- Wichtige Erkenntnisse:
 - *“Essentially, all models are wrong, but some are useful”* (George Box 1976)
 - Eine Professur in Fach X macht einen nicht zum Experten auch in Y und Z
 - Politik und Medien sollten dies ebenfalls prüfen

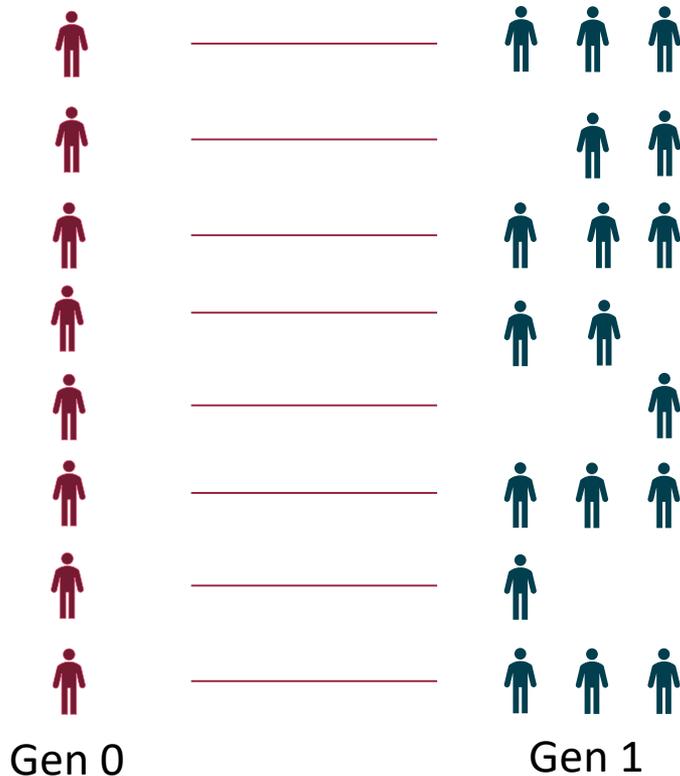
K

- Überdispersionsparameter
 - Für eine Infektion wird in einem Modell eine typische Streuung der individuellen Ansteckungsereignisse vorgegeben oder angenommen (z.B. Poisson- oder NB-Verteilung)
 - Zeigen die Daten eine größere Streuung individueller R , so liegt Überdispersion vor (κ ist deutlich unter 1)
 - Wenige Personen, z.B. 10%, stecken 80% der nächsten Generation an

κ und Infektionsausbreitung (1)



10 Menschen stecken die nächste Generation an

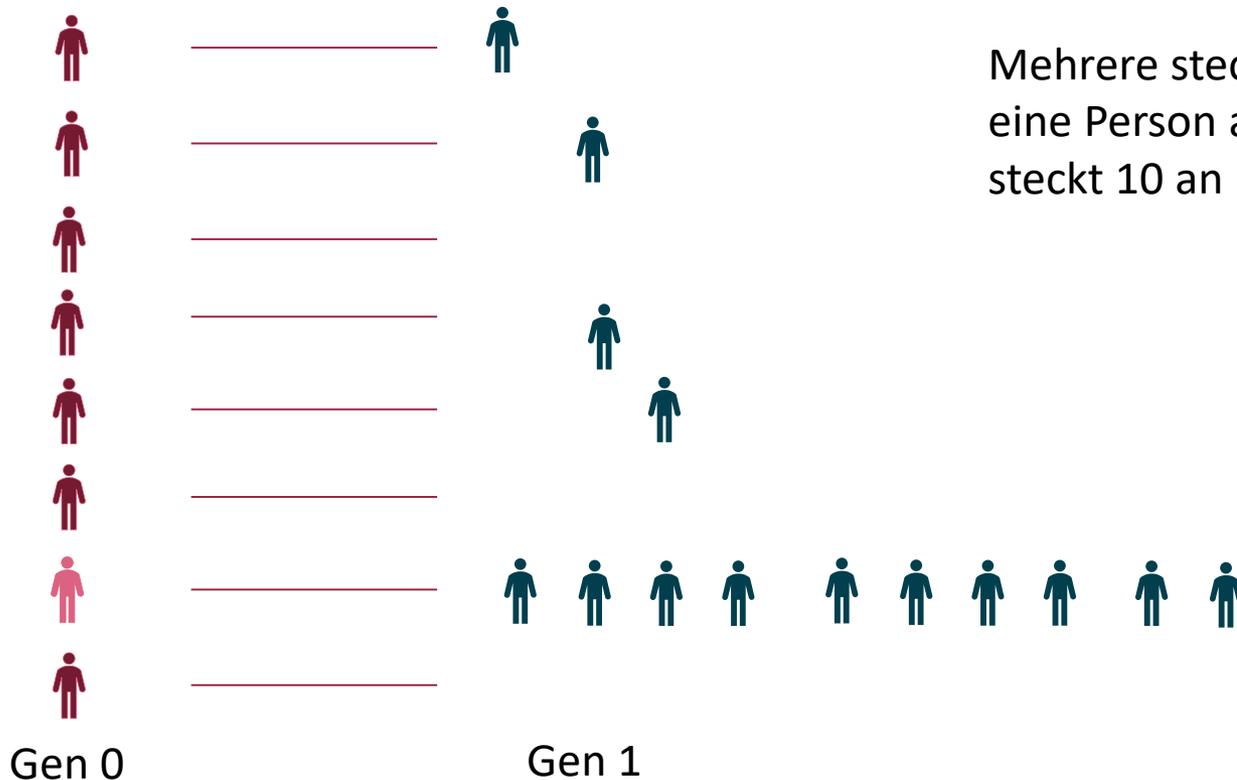


JedeR steckt 1-3 Personen an

κ und Infektionsausbreitung (2)

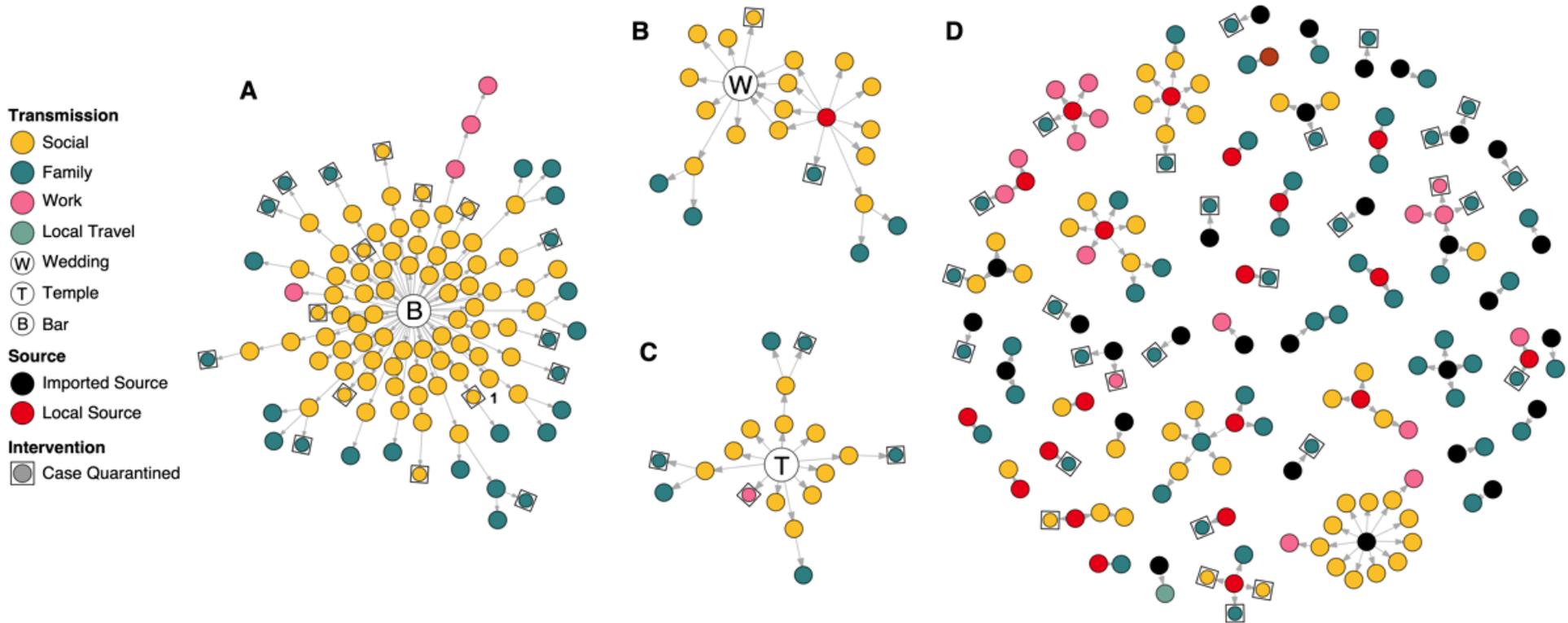


10 Menschen stecken die nächste Generation an

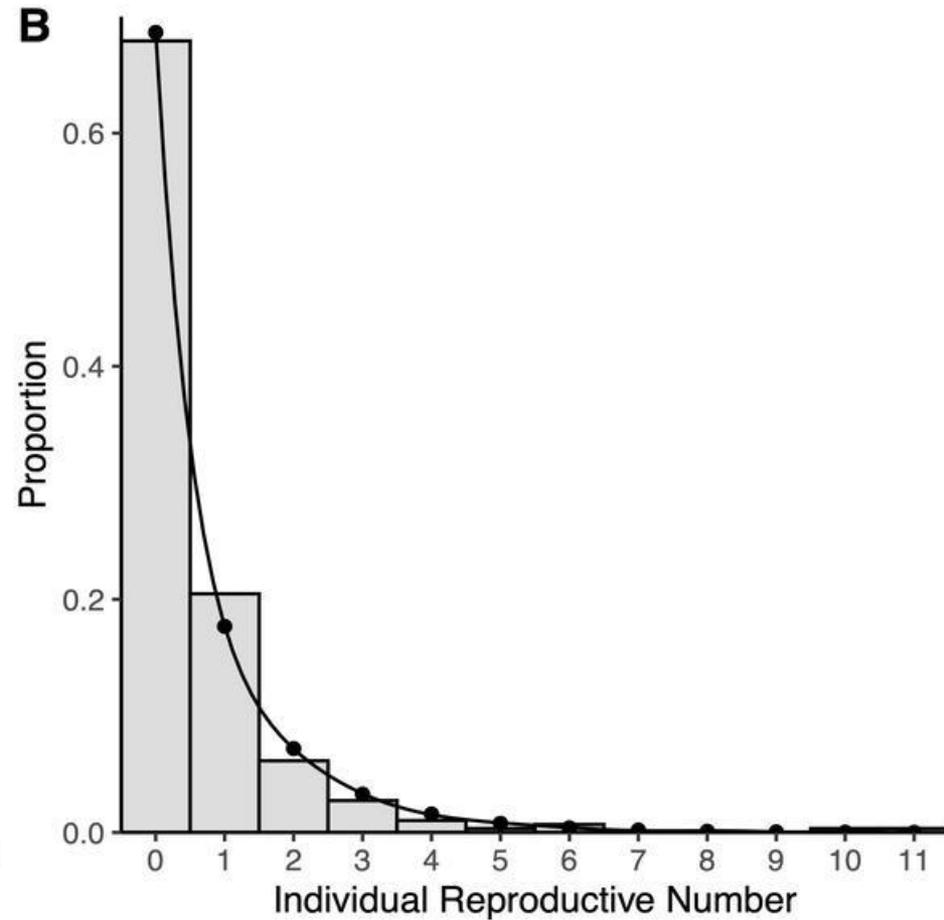
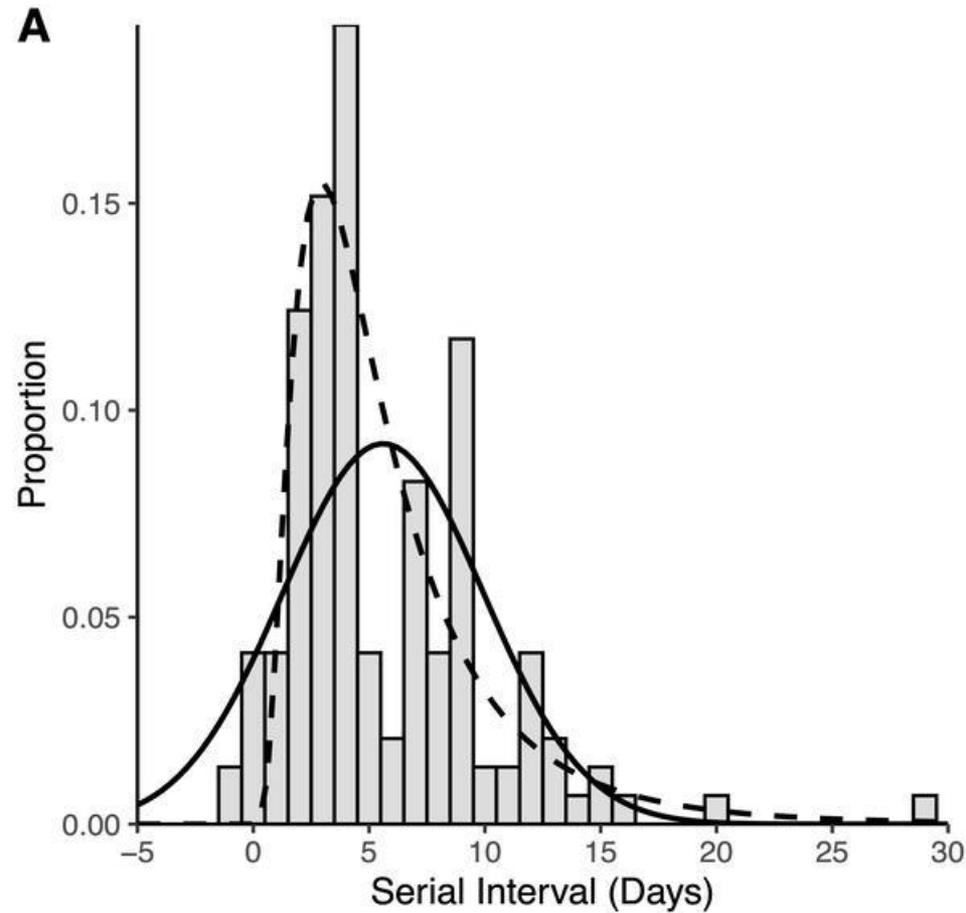


Mehrere stecken keine oder eine Person an, eine Person steckt 10 an

κ : Superspreading (1)



κ : Superspreading (2)



κ und Implikationen (1)

- Empirische Werte zwischen 0,1 (Endo et al. 2020) und 0,45 (Adam et al. 2020)
- Ursachen:
 - Situation (3Cs)
 - Biologie: Superemitter

κ und Implikationen (2)

- Implikationen bzw. Vor- und Nachteile von kleinem κ
 - Infektionsgeschehen volatil über die Zeit
 - Gefahr der Nachlässigkeit (es passiert lange nichts)
 - Dann Ausbruch und erneuter Lockdown
 - Bulgarien, Spanien, Portugal, Israel, Deutschland...
 - Allerdings auch in die andere Richtung, also Extinktion

κ und Implikationen (3)

- Implikationen bzw. Vor- und Nachteile von kleinem κ
 - Wichtigkeit der Vermeidung von Clustern
 - umso mehr kommt es auf die richtige TTI Strategie an!
 - desto wichtiger Vermeidung der 3 Cs!
 - Somit sind bestimmte Aktivitäten besonders gefährlich, wie z.B. Konzerte, Diskos
 - Der Alltag ist aber leichter, wenn dies gelingt!

Three Cs

- Auf Basis der Erfahrungen mit früheren Epidemien formulierten die EpidemiologInnen in Japan schon früh die zu vermeidenden drei Cs

Important notice for preventing COVID-19 outbreaks.

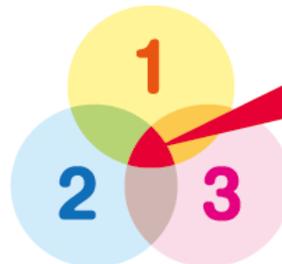
Avoid the “Three Cs”!

- 1. Closed spaces** with poor ventilation.
- 2. Crowded places** with many people nearby.
- 3. Close-contact settings** such as close-range conversations.



One of the key measures against COVID-19 is to prevent occurrence of clusters.

Keep these “Three Cs” from overlapping in daily life.



The risk of occurrence of clusters is particularly high when the “Three Cs” overlap!

In addition to the “Three Cs,” items used by multiple people should be cleaned with disinfectant.



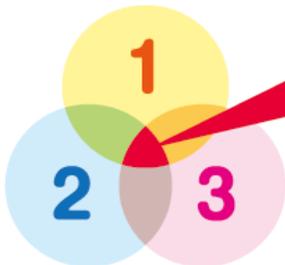
Important notice for preventing COVID-19 outbreaks.

Avoid the “Three Cs”!

- 1. Closed spaces** with poor ventilation.
- 2. Crowded places** with many people nearby.
- 3. Close-contact settings** such as close-range conversations.



One of the key measures against COVID-19 is to prevent occurrence of clusters.
Keep these “Three Cs” from overlapping in daily life.



The risk of occurrence of clusters is particularly high when the “Three Cs” overlap!

In addition to the “Three Cs,” **items used by multiple people** should be cleaned with disinfectant.

Asadi et al. 2019: Die Menge an ausgestoßenen Partikeln hängt von der Lautstärke ab →

- Chorprobe
- Schlachthof
- Bar
- ...



Masken

- Weltweit gab es intensive Diskussionen zur Maskenpflicht
- Speziell in England wurde diese hart geführt
- WHO-Empfehlung
- Wichtige Erkenntnis:
 - ➔ *Absence of evidence is not evidence of absence!*
 - ➔ Speziell wenn rasch gehandelt werden muss *precautionary principle*

Masken



Face masks for the public during the covid-19 crisis

Overview of attention for article published in British Medical Journal, April 2020

3582

About this Attention Score

In the top 5% of all research outputs scored by Altmetric

Mentioned by

- 72 news outlets
- 9 blogs
- 1 policy source
- 4369 tweeters
- 6 Facebook pages
- 2 Wikipedia pages
- 5 Redditors

Citations

- 58 Dimensions

Article Metrics

What is this page? Embed badge Share

Twitter Facebook Telegram

SUMMARY News Blogs Policy documents Twitter Facebook Wikipedia Reddit Dimensions citations

Title Face masks for the public during the covid-19 crisis

Published in British Medical Journal, April 2020

DOI 10.1136/bmj.m1435

Pubmed ID 32273267

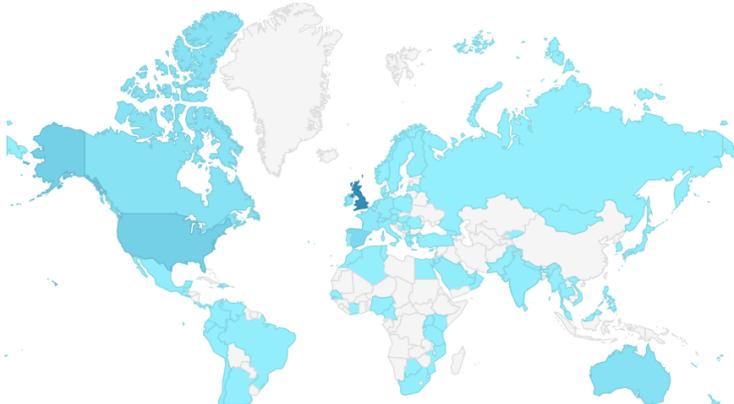
Authors Trisha Greenhalgh, Manuel B Schmid, Thomas Cypionka, Dirk Bassler, Laurence Gruer

View on publisher site

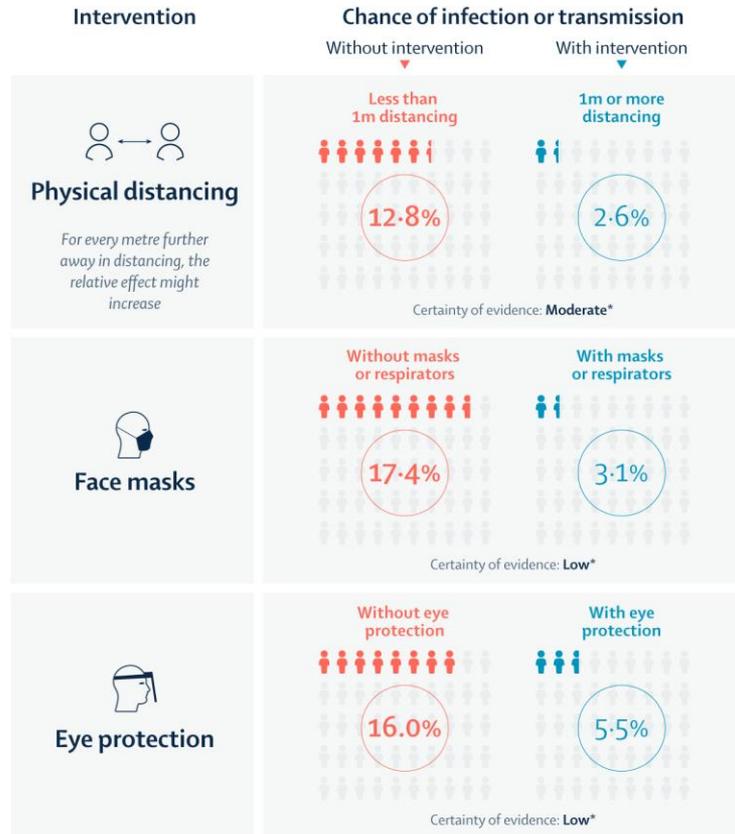
Alert me about new mentions

TWITTER DEMOGRAPHICS ATTENTION SCORE IN CONTEXT

The data shown below were collected from the profiles of 4,369 tweeters who shared this research output. [Click here to find out more about how the information was compiled.](#)



What protects against COVID-19 infection or transmission?

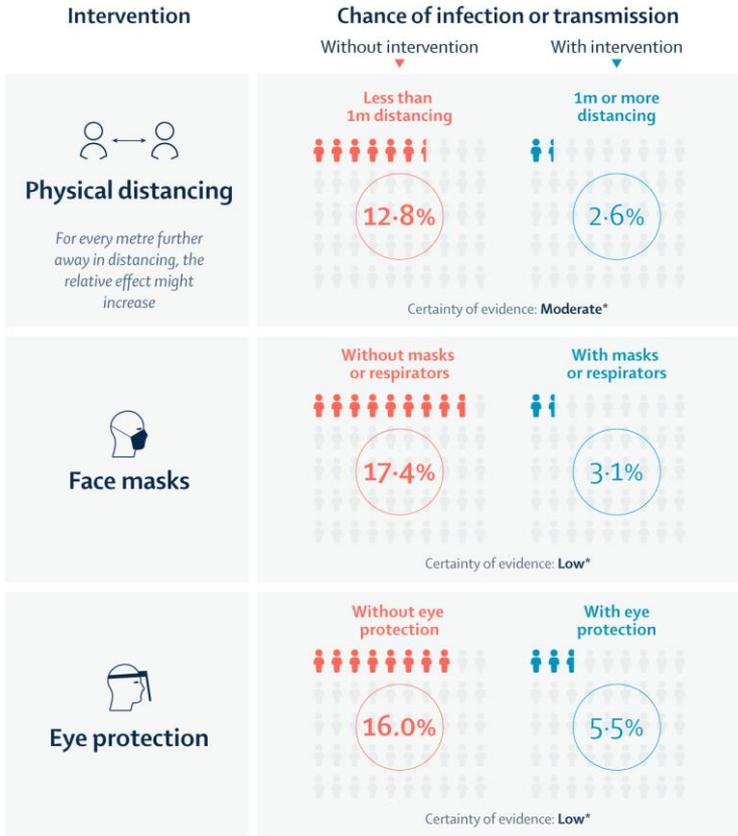


* See the paper below for full explanations of certainty and why these categories are used. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is probably close to the estimate, but it is possibly substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect could be substantially different from the estimate of the effect.

Even when properly used and combined, none of these interventions offers complete protection and other basic protective measures (such as hand hygiene) are essential to reduce transmission

Chu DK, Akl EA, Duda S, et al.
Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020. Published online June 1.

What protects against COVID-19 infection or transmission?



Besonders wirksam, da *superspreader events* verringert werden können!

* See the paper below for full explanations of certainty and why these categories are used. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is probably close to the estimate, but it is possibly substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect could be substantially different from the estimate of the effect.

Even when properly used and combined, none of these interventions offers complete protection and other basic protective measures (such as hand hygiene) are essential to reduce transmission

Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020. Published online June 1.

CFR, IFR

- CFR: *case fatality rate*, Fallsterblichkeit
 - Todesfälle bekannter Fälle durch bekannte Fälle
- IFR: *infection fatality rate*,
Infektionssterblichkeit
 - Todesfälle Infizierter (bekannte und unbekannte)
durch alle Infizierten (bekannte und unbekannte)
 - Kann meist nur geschätzt werden, da Dunkelziffer

CFR, IFR

- Wesentlich in der Diskussion, heiß umstritten (z.B. Ioannidis) → Warum?
- Letztlich gerade bei SARS-CoV-2 wenig hilfreich, da extreme Unterschiede der Letalität nach Alter und Komorbiditäten
 - Es kommt also darauf an, wer infiziert wird
 - Es kommt auf die Bevölkerungsstruktur an
 - Es kommt auf die Erfassung der Infizierten an
 - Gefahr der ecological fallacy

CFR, IFR

- Beispiel
 - Große Studie in Spanien:
 - Seroprävalenz 5%, große regionale Unterschiede
 - IFR 1,13%
 - Umgerechnet auf die Bevölkerungsstruktur in Brasilien: 0,54% IFR!
 - Umgerechnet auf Ghana: 0,11%!
- Sowohl R und κ als auch CFR/IFR zeigen, dass ein Wert oft zu wenig ist, um ein Phänomen zu beschreiben

Dunkelziffer

- Die Dunkelziffer ist aus mehreren Gründen relevant:
 - Individuelles Risiko hängt von der Zahl der Infizierten, nicht von den registrierten Fällen ab
 - Informationen über die Gefährlichkeit der Erkrankung (Letalität, Anteil Hospitalisierte und kritische Fälle)
 - Information über die Ausbreitungsgeschwindigkeit
 - Abstand von der Herdenimmunität
- Die Dunkelziffer wird maßgeblich bestimmt von asymptomatischen Individuen und der Teststrategie

Präsymptomatische und Asymptomatische Fälle (1)

- Wie viele Personen asymptomatisch sind, war Gegenstand zahlreicher Studien
- Oran und Topol (2020) arbeiten in JAMA (Juni) die Literatur zu asymptomatischen Fällen auf und kommen auf den wahrscheinlichsten Wert von 40-45% der Infizierten, die Literatur zeigt aber eine enorme Streuung, wohl sowohl aufgrund der schwierigen Testsituation als auch aufgrund der Infektionssituationen

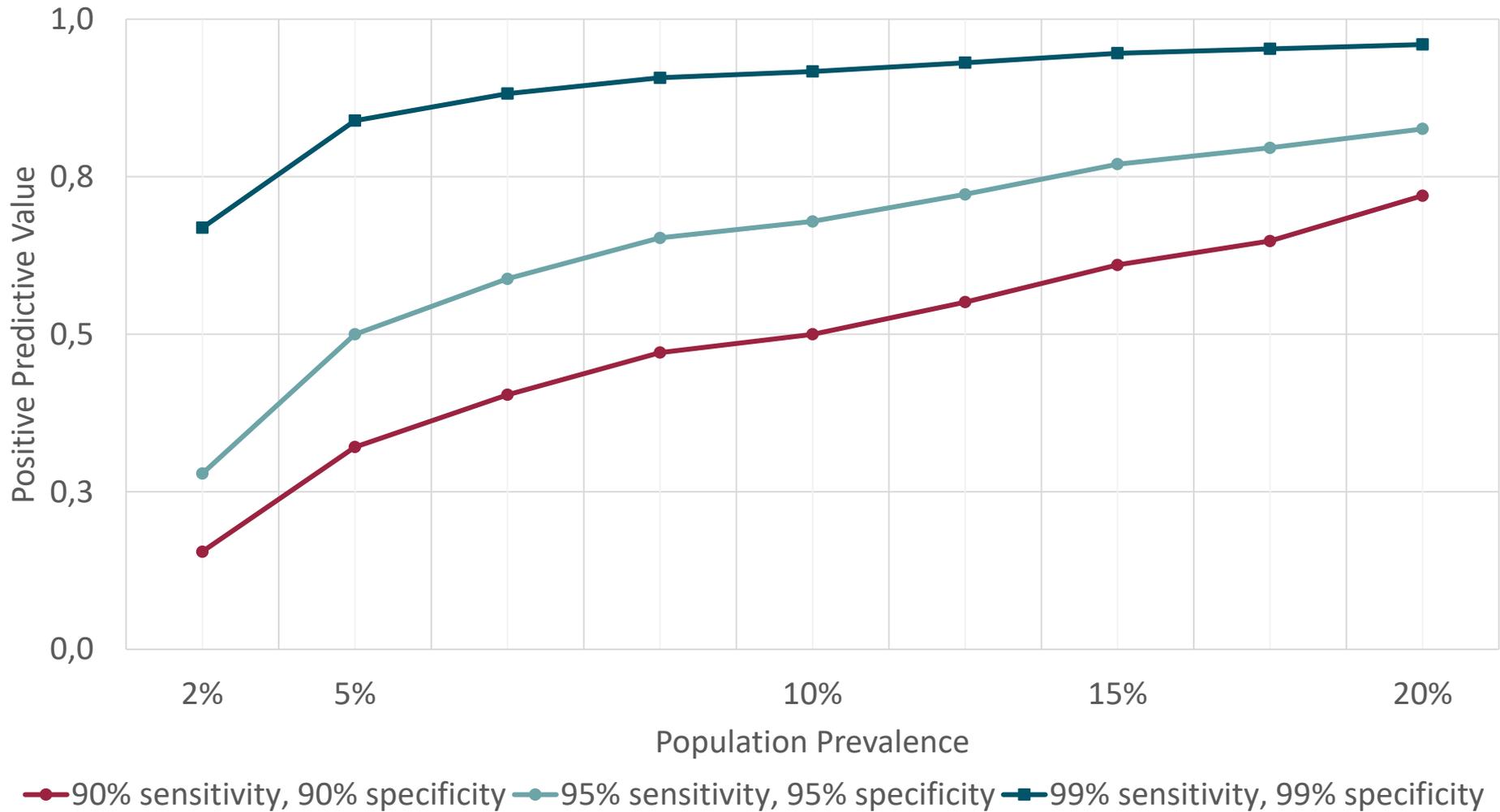
Präsymptomatische und Asymptomatische Fälle (2)

- Schon früh deckte die Literatur auf, dass fast 50% der Ansteckungen von präsymptomatischen Personen ausgehen
- Die Infektiosität beginnt nämlich schon 2,5-0,5 Tage vor dem Ausbruch (He et al. 2020, Feretti et al. 2020, Ganyani et al. 2020)
- Sowohl die hohe Zahl asymptomatischer Fälle als auch die Ansteckungen in der präsymptomatischen Phase erschweren die Eindämmung und erklären den „Erfolg“ von SARS-CoV-2

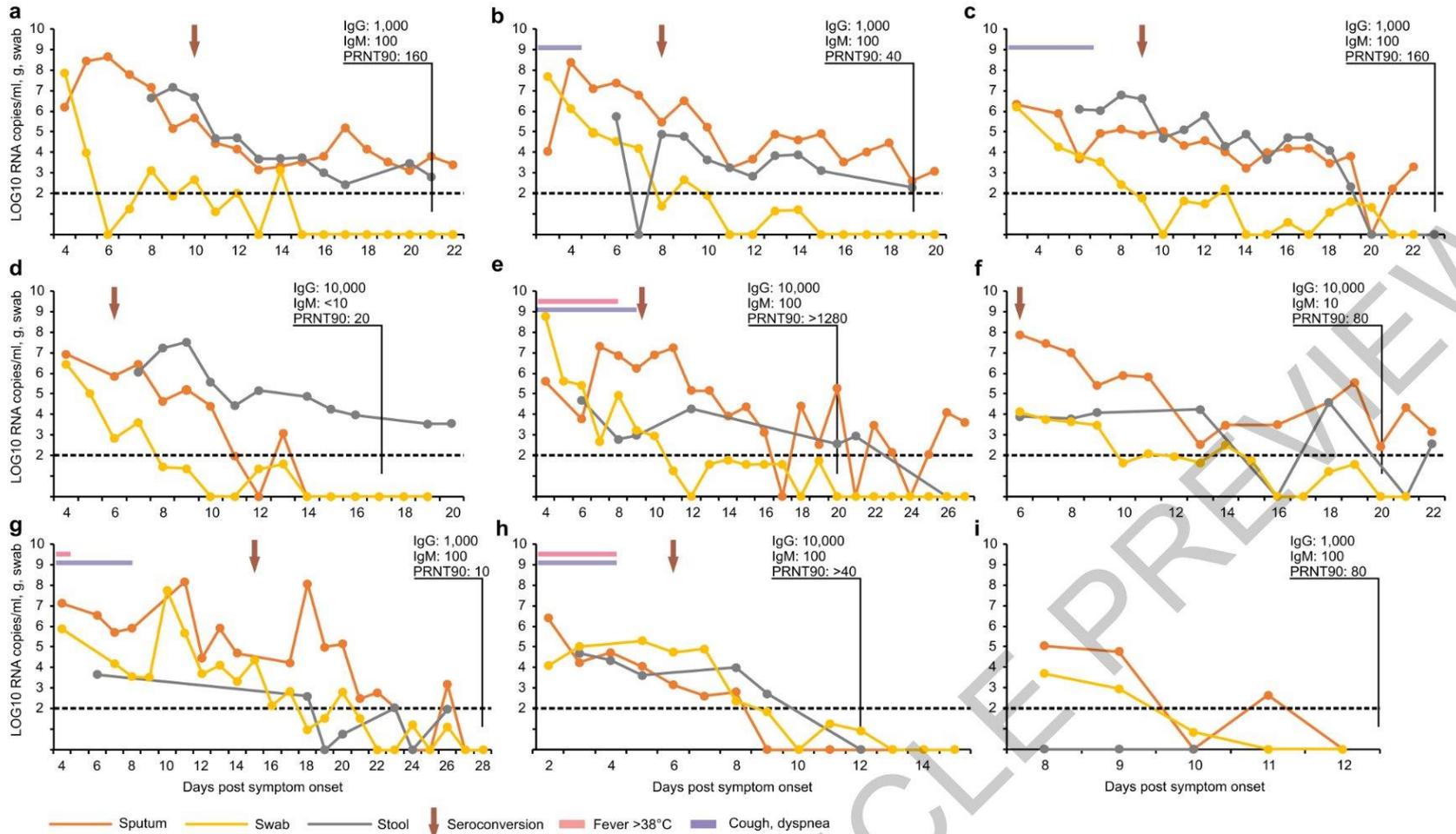
Test, test, test?

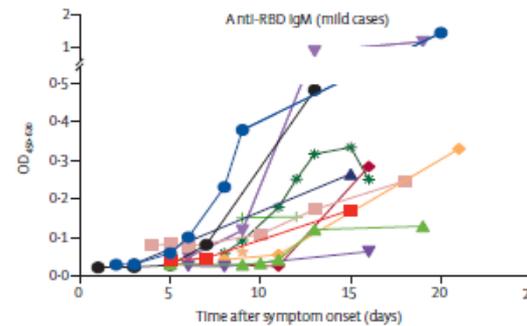
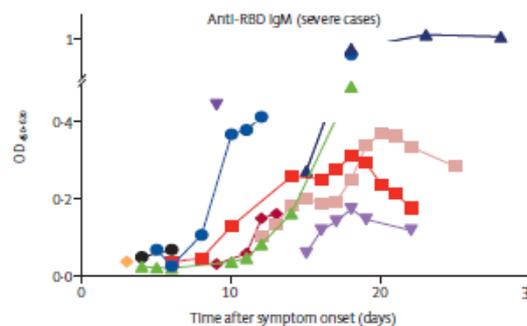
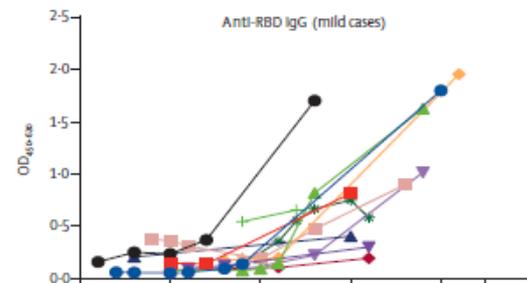
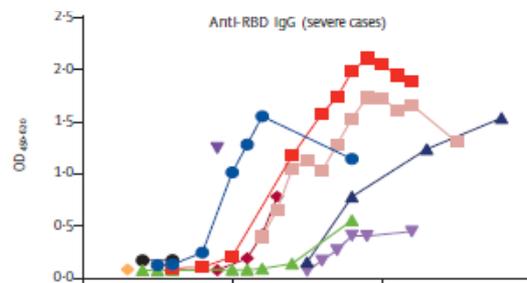
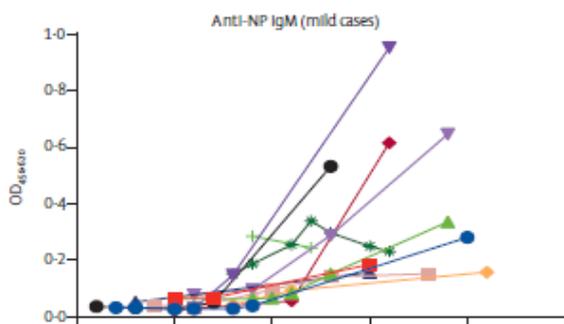
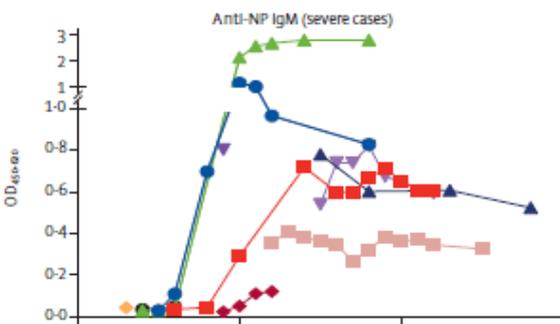
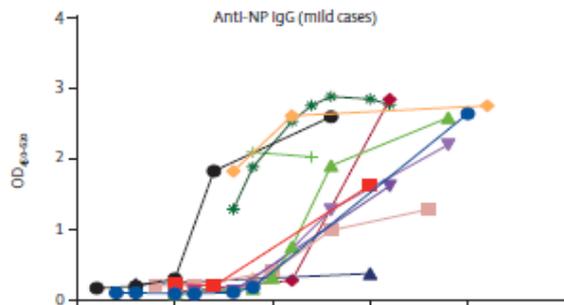
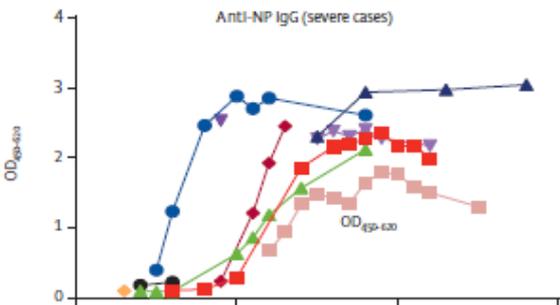
- Die Frage der Tests wurde oft sehr simplifiziert angegangen, was zu falschen Schlussfolgerungen bei namhaften Proponenten geführt hat, u.a.
 - Art der Tests
 - Molekulargenetische Tests (RT-PCR, quant/qual, Labor/POC)
 - Antikörpertests (IgM, IgG, PRNT, quant/qual, HM/ELISA/LF)
 - Antigen (ELISA/WB/LF)
 - Real world performance vs. laborperformance
 - Ausweitung vs. Logistik/Material/Personal
 - Schnelltests vs. Durchsatz
 - *base rate fallacy*

Test, test, test?



Test, test, test?

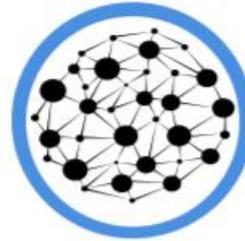




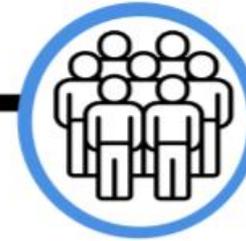
Quelle: To et al. 2020

CIDRAP SARS-CoV-2 *smart* Testing

Test, test, test?



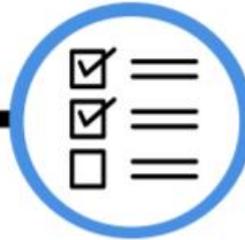
Right Infrastructure
Factors such as institutional support and supply chain availability must be in place.



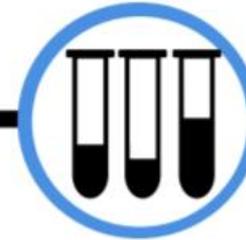
Right Population
Testing must be targeted based on the goals of testing.



Right Action
Based on test results, what actions are needed to minimize illness, deaths, and disease spread?



Right Interpretation
The test sensitivity and specificity --and how well it performs at low versus higher levels of disease in the population--must be considered.



Right Test
Different types of tests (e.g., molecular, antigen, antibody) are appropriate in different settings.

Kollateralschäden

- Um auf große Anzahlen Hospitalisierter und intensivpflichtiger PatientInnen vorbereitet zu sein, wurden elektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen ausgesetzt
- Trifft auf Über-, Unter-, Fehlversorgung
- Je länger dies anhält, desto kritischer, z.B. in der Onkologie

Daten (1)

- In Österreich wird schon bei der Gesetzgebung oft die Auswertung nicht mitbedacht
 - Es bestehen Datensilos
- Zusätzlich besteht große Skepsis gegenüber den Ergebnissen
 - Hat wohl auch mit unserer *blame and shame* Fehlerkultur zu tun
 - Datenanalysen werden oft als potenzielle Quelle von Vorwürfen gesehen, nicht als Anregung zu Verbesserungen

Daten (2)

- Mangelnde Datenverfügbarkeit hat mehrere Nachteile
 - Verbesserungspotenziale für die PatientInnen werden nicht erkannt
 - Es ist schwierig, mit schlechten Daten international zu publizieren
 - Partner in EU-Programmen werden auch nach der Datenverfügbarkeit ausgewählt
- ➔ In der COVID-Krise war es für uns leichter, Aussagen zu Italien oder Spanien zu treffen als zu Österreich!

Daten (3)

OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.

The OpenSAFELY Collaborative; Elizabeth Williamson^{2*}, Alex J Walker^{1*}, Krishnan Bhaskaran^{2*}, Seb Bacon^{1*}, Chris Bates^{3*}, Caroline E Morton¹, Helen J Curtis¹, Amir Mehrkar¹, David Evans¹, Peter Inglesby¹, Jonathan Cockburn³, Helen I McDonald^{2,5}, Brian MacKenna¹, Laurie Tomlinson², Ian J Douglas², Christopher T Rentsch², Rohini Mathur², Angel Wong², Richard Grieve², David Harrison⁴, Harriet Forbes², Anna Schultze², Richard Croker¹, John Parry³, Frank Hester³, Sam Harper³, Raf Perera¹, Stephen Evans², Liam Smeeth^{2,5†}, Ben Goldacre^{1‡}

¹ The DataLab, Nuffield Dept of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, OX2 6GG

² London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT

³ TPP, TPP House, 129 Low Lane, Horsforth, Leeds, LS18 5PX

⁴ ICNARC, 24 High Holborn, Holborn, London WC1V 6AZ

⁵ NIHR Health Protection Research Unit (HPRU) in Immunisation

Herbst/Winter 2020 (1)

- Herbst/Winter 2020 wird eine kritische Phase sein
- In der kalten Jahreszeit extrem häufige Erkältungskrankheiten (ILI: *influenza like illnesses*)
- Nahezu jeder Fall kann ein potenzieller COVID-Fall sein!
 - Präventivmaßnahmen wieder verstärken
 - Primärversorgung vorbereiten!

Herbst/Winter 2020 (2)

- Gleichzeitige Infektion mit Influenza und SARS-CoV-2 wird schwerwiegend sein!
- Zusätzlich: Kinder erkranken besonders häufig an ILIs
 - Strategien für Schulen
 - Strategien für Arbeitgeber

Schlussfolgerungen (1)

- Durch die stärkere Vernetzung der Welt müssen auch wir uns auf Pandemien vorbereiten
- Eine Pandemie wird nie im Spitalswesen gewonnen
- Der öffentliche Gesundheitsdienst, Prävention und die Primärversorgung sind entscheidende Faktoren
- Kollateralschäden sind mit zu berücksichtigen

Schlussfolgerungen (2)

- Epidemiologie muss ausgebaut werden inklusive *capacity building*
- Datenverfügbarkeit verbessern!!
- Auch die Wissenschaft selbst muss Aufarbeitung leisten
 - Gut gemeint ist oft das Gegenteil von gut!
 - Modelle auf dem Prüfstand
 - Evidenz vs. Zeitdruck
 - ...

Schlussfolgerungen (3)

- COVID-19 lässt sich kontrollieren, wenn wir *superspreading events* verhindern
- Die Vermeidung der drei Cs, Masken und geeignete TTI Strategien sind die wichtigsten Maßnahmen
- Ebenso ist für Herbst Vorsorge zu treffen!