

Einfluss von Impfungen und Kontaktreduktionen auf die dritte Welle der SARS-CoV-2-Pandemie und perspektivische Rückkehr zu prä-pandemischem Kontaktverhalten

Allgemein/Einleitung

Für die Abschätzung der voraussichtlichen Effekte der COVID-19-Impfung in der Bevölkerung in Deutschland und den Vergleich möglicher Strategien zur Priorisierung einzelner Bevölkerungsgruppen bei Knappheit der verfügbaren Impfstoffdosen wurde ein mathematisches Modell entwickelt. Das Modell ermöglicht es, das aktuelle Infektionsgeschehen abzubilden und darauf aufbauend kontrafaktische Analysen durchzuführen, um evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen. Über Fragestellungen zu Impfstrategien hinaus können mit Hilfe des Modells auch Strategien zur Lockerung der bestehenden bzw. die Wiederaufnahme von Kontaktbeschränkungen analysiert werden. Dabei können saisonale Effekte auf die Transmission sowie der Einfluss neu auftretender mutierter Varianten von SARS-CoV-2 (variants of concern; VOC) berücksichtigt werden.

Methode

Um die Transmissionsdynamik von SARS-CoV-2 zu modellieren, wurde ein deterministisches Kompartimentmodell für die Gesamtbevölkerung in Deutschland erstellt. Die Modellpopulation wird dabei sowohl in Altersgruppen als auch nach Vorerkrankungen in Risikogruppen eingeteilt. Die strukturellen Elemente dieses mathematischen Modells umfassen neben den Bevölkerungsgruppen den natürlichen Krankheitsverlauf von COVID-19, Muster von Kontakt- und Schutzverhalten sowie Module zu verschiedenen Impfstoffen und Impfstrategien.

Modellstruktur

Das Modell ist ein dynamisches Transmissionsmodell, das den Verlauf des Infektionsgeschehens auf Bevölkerungsebene modelliert. Die grundsätzliche Struktur ist ein erweitertes SEIR (engl. *Susceptible* → *Exposed* → *Infectious* → *Recovered*) Modell. Die Tran-

sitionen zwischen den einzelnen Kompartimenten sind in Form eines Differenzgleichungsmodells mit Zeitschritten von einem Tag umgesetzt.

Zu jedem Zeitpunkt wird die Bevölkerung in Kompartimente unterteilt, die die verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufs abbilden: Suszeptible (S), Infizierte in der Inkubationsphase (E), präsymptomatische (P), symptomatische (I) und asymptomatische (A) Personen. Zwei weitere Kompartimente bilden die Anzahl der hospitalisierten (H) und aufgrund von COVID-19 verstorbenen Personen (D) ab. Verschiedene Studien zur Seroprävalenz geben Hinweise darauf, dass in Deutschland eine Dunkelziffer unentdeckter Fälle existiert, die nicht in den Meldedaten erfasst wird. Um dies im Modell zu berücksichtigen, werden die oben genannten Kompartimente repliziert und bilden einen Quarantäne- bzw. Meldearm. Diese Q-Kompartimente bilden also jene Personen ab, die sich im entsprechenden Krankheitsstadium befinden und in den Meldedaten erfasst sind. Damit geht einher, dass sich diese Personen bis zu einem gewissen Grad in Quarantäne bzw. Isolation befinden, da sie von ihrer Infektion wissen. Damit dienen die Q-Kompartimente den gemeldeten Fallzahlen, während in den anderen Kompartimenten die unentdeckten Infektionen, die sogenannte Dunkelziffer, abgebildet werden.

Die Verteilung der Infizierten in den Arm der Dunkelziffer oder den Meldearm der Q-Kompartimente wird über zwei Parameter gesteuert. Zunächst werden Neuinfektionen in E bzw. QE aufgeteilt. Dies spiegelt grob die Kontaktnachverfolgung wieder, da hier infizierte Personen, die als Kontaktpersonen von bereits gemeldeten Fällen bekannt sind, gemeldet werden bevor sie infektiös sind oder Symptome zeigen. Die Verteilung in E oder QE wird über einen Parameter ω gesteuert, der an die Teststatistik gekoppelt ist. Mit Hilfe der Anzahl der täglich durch-

	Parameter	Werte (Median über das Alter)	Quelle
η	Altersspezifische Inkubationszeit	6,8 Tage	Meta-Regression basierend auf 12 Studien ³⁻¹⁴
	Infektiosität der asymptomatischen Fälle relativ zu symptomatischen Fällen	23,1 %	Meta-Analyse ¹⁵
	Infektiosität der präsymptomatischen Fällen relativ zu symptomatischen Fällen	69,2 %	Meta-Analyse ¹⁵
	Reduktion der Kontakte von Infizierten in Quarantäne	95 %	Annahme
μ	Altersspezifische Dauer der Infektiosität der symptomatischen Fällen	3,6 Tage	Meta-Regression basierend auf 8 Studien ¹⁶⁻²³
ν	Altersspezifische Dauer der Infektiosität der asymptomatischen Fälle	2,1 Tage	Meta-Regression basierend auf 10 Studien ²⁴⁻³³
ϕ	Altersspezifische Dauer der Infektiosität der präsymptomatischen Fälle	2,13 Tage	Meta-Regression basierend auf 3 Studien ³⁴⁻³⁶
ρ	Altersgruppenspezifischer Anteil asymptomatischer Infektionen bei allen Infizierten	18,4 %	Meta-Regression basierend auf 22 Studien ^{16,30,31,37-55}
γ	Altersgruppenspezifische Hospitalisierungsrate bei Infizierten	0,09 [0,04–0,38]	Geschätzt basierend auf SurvNet-Daten
ψ	Altersgruppenspezifische Dauer des Krankenhausaufenthaltes	15,4 Tage [9,1–21,6]	Geschätzt basierend auf SurvNet-Daten
δ	Altersgruppenspezifische Krankenhausletalität	$8,5 \times 10^{-3}$ [$6,65 \times 10^{-3}$ – $99,2 \times 10^{-3}$]	Geschätzt basierend auf SurvNet-Daten
ω	Altersgruppenspezifische häusliche Letalität	$1,16 \times 10^{-3}$ [$6,98 \times 10^{-5}$ – $5,87 \times 10^{-2}$]	Geschätzt basierend auf SurvNet-Daten

Tab. 1 | Werte für die fixierten Parameter im Modell. Bei alters- und/oder Risikogruppen-stratifizierten Parametern wird der Median und der Wertebereich angegeben.

net.¹ Dabei wurden nicht-COVID-Fälle von der Kapazitätsgrenze abgezogen. Hinsichtlich der Mortalitätsrate außerhalb des Krankenhauses wird aufgrund der Krankenhausdaten von 2020 angenommen, dass 25 % der COVID-19 attributablen Todesfälle nicht im Krankenhaus auftreten.²

Bevölkerungsstruktur

Die Modell-Bevölkerung ist in zwölf Altersgruppen stratifiziert: 0–15, 16–29, 30–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, und 80–100 Altersjahre. Zusätzlich werden drei Gesundheitsrisikogruppen betrachtet: kein erhöhtes Risiko, moderates Risiko und hohes Risiko. Die Risikogruppen wurden basierend auf Vorerkrankungen gebildet, die jeweils mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 assoziiert sind. Diese Vorerkrankungen wurden mittels einer durch das RKI durchgeführten systematischen Analyse in Form eines sogenannten *umbrella review* identifiziert. Im Modell ist pro Altersgruppe der prozentuale Anteil der drei Risikogruppen definiert, wobei diese Prävalenzen der Vorerkrankungen für jede Risikogruppe basierend auf Krankenkassendaten geschätzt wurden. Im Modell werden für die Vorerkrankungsgruppen relative Risiken für Hospi-

talisierung und Mortalität berücksichtigt. Die Hospitalisierungswahrscheinlichkeit ist um den Faktor 1,8 für Personen mit moderatem Risiko und um den Faktor 2,2 für Personen mit hohem Risiko erhöht. Die Letalität der beiden Gruppen ist um die Faktoren 1,4 bzw. 1,8 erhöht. Insgesamt ergeben sich damit 36 Modellbevölkerungsgruppen. Diese Stratifizierung erlaubt es einerseits, die bisher beobachtete Transmissionsdynamik möglichst gut anhand des Modells abzubilden und andererseits, die Effekte von gezielten alters- und risikospezifischen Impfstrategien unter Verwendung verschiedener Impfstoffe zu evaluieren.

Infektionsdruck

Die Übertragung von SARS-CoV-2 wird auf Basis eines sogenannten Infektionsdrucks (engl. Force of Infection; FOI) bzw. der effektiven Kontaktrate modelliert. Die effektive Kontaktrate stellt die Kombination der altersspezifischen Transmissionswahrscheinlichkeit pro Kontakt und der Kontakthäufigkeit zwischen den verschiedenen Alters- und Vorerkrankungsgruppen dar. Um die Anzahl der Kontakte zwischen den verschiedenen, modellierten Gruppen zu spezifizieren, wurde eine sogenannte Kontaktmatrix mittels Daten aus der POLYMOD-Studie⁵⁶ für

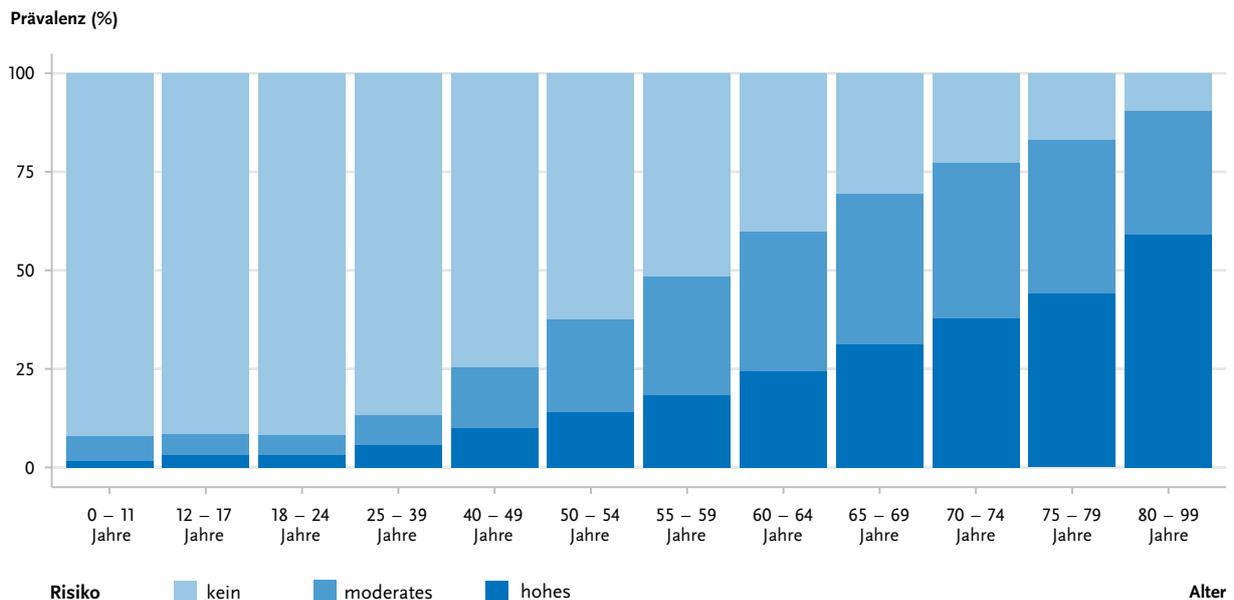


Abb. 2 | Relative Gruppengrößen der Modellbevölkerung nach Alter und vorerkrankungsbedingtem Risiko für einen schweren Verlauf basierend auf Auswertungen von GKV-Routinedaten des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) und des Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef).

Deutschland geschätzt. Diese wurde um eine Kontaktmatrix ergänzt, die die Kontakthäufigkeit von Personen in Alten- und Pflegeheimen abbildet. In Verbindung mit der Anzahl der infektiösen Personen je Alters- und Vorerkrankungsgruppe zum Zeitpunkt t_0 , kann hierüber die FOI und die damit verbundene Anzahl der Neuinfektionen zum Zeitpunkt t_1 berechnet werden. Die Infektiösität unterscheidet sich dabei zwischen asymptomatischen, präsymptomatischen und symptomatischen Personen.

Replikation des bisherigen Pandemieverlaufs

Um den bisherigen Verlauf des Infektionsgeschehens in Deutschland abzubilden, schätzt das Modell eine Reihe von freien Parametern. Hierzu gehören zunächst die sogenannten Bruchpunkte in der FOI. Dabei wird die Transmissionsrate, die durch das Modell anhand von verfügbaren Daten zur bisherigen COVID-19-Krankheitslast geschätzt werden soll, über gewisse Zeiträume hinweg als konstant angenommen. Diese Zeiträume sind jeweils durch Bruchpunkte voneinander getrennt, wobei die zeitliche Lage dieser Bruchpunkte ebenfalls vom Modell kalibriert wird. Zum Zeitpunkt eines Bruchpunkts kann die Transmissionsrate auf ein neues Niveau springen, um so eine zeitlich variierenden Ausbreitungsgeschwindigkeit zu ermöglichen. Le-

diglich die Anzahl von Bruchpunkten ist vorgegeben. In dem dargestellten Modell wird davon ausgegangen, dass im Beobachtungszeitraum insgesamt sechs Bruchpunkte existieren.

Weitere freie Parameter sind die Anzahl der initial Infizierten zum Modellbeginn am 01.02.2020, das relative Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion ohne Test und die Anzahl an zusätzlichen Kontakten von Bewohnern in Alter- und Pflegeeinrichtungen. Für die Parameterschätzung wurden altersstratifizierte Daten zu gemeldeten SARS-CoV-2-Infektionen und Sterbefällen im Zeitraum vom 01.02.2020 bis 28.02.2021 verwendet. Die freien Parameter werden im Rahmen eines bayesianischen Ansatzes geschätzt. Dieser produziert ein Set von statistisch plausiblen Parameterkombinationen, die das beobachtete Infektionsgeschehen in Deutschland am besten reproduzieren können. Dabei fließen die altersstratifizierten, gemeldeten Fälle und Todesfälle gleichberechtigt in die Likelihood-Funktion ein. Mittels einer Fortführung der so geschätzten Transmissionsrate und unter Berücksichtigung der Auswirkungen des einsetzenden Impfgeschehens in Deutschland lassen sich Aussagen über den erwarteten zukünftigen Verlauf der Pandemie für verschiedene Impfszenarien treffen.

Kontra-faktische Szenarioanalysen

Für die kontra-faktischen Analysen werden im Prognosezeitraum vom 01.02.2021 an zusätzliche Faktoren hinsichtlich der Transmissionswahrscheinlichkeit berücksichtigt. Zum einen wird die Übertragungswahrscheinlichkeit über eine Sigmoid-Funktion mit der Zunahme der Häufigkeit des Auftretens der VOC B.1.1.7 zwischen dem 11.01. und dem 28.03.2021 schrittweise um insgesamt 35 % erhöht. Zum anderen werden saisonale Schwankungen ebenfalls über Sigmoid-Funktionen abgebildet. Dabei wird eine stetige Abnahme der Transmissionswahrscheinlichkeit insgesamt 20 % vom 01. Januar bis zum 30. Juni angenommen, bevor die Transmissionsrate zum 31. Dezember wieder auf den Ursprungswert zurückkehrt. Dadurch lassen sich in der FOI temporäre Einflüsse auf das Transmissionsgeschehen abbilden, die über die zeitlich variierende Prävalenz und das variierende Kontaktverhalten hinausgehen.

Impfung Abbildung im Modell

Das wesentliche Ziel des Modells ist es, den Einfluss von Impfungen auf das Infektions- und Krankheitsgeschehen abzubilden. Im Modell werden die derzeit in Deutschland zugelassenen Zwei-Dosen-Impfstoffe der Hersteller AstraZeneca, BioNTech/Pfizer, Moderna und der Ein-Dosis-Impfstoff des Herstellers Johnson & Johnson berücksichtigt. Aufgrund der zu erwartenden Zulassung des Impfstoffes des

Herstellers CureVac wird dieser mit seinen angenommenen Liefermengen ebenfalls berücksichtigt. Die Impfstoffe der Hersteller BioNTech/Pfizer, Moderna und CureVac werden als mRNA-Impfstoffe gemeinsam betrachtet und im Modell nicht unterschieden, wobei als Limitation hervorgehoben werden muss, dass für den COVID-19 Impfstoff von CureVac noch keine Wirksamkeitsdaten vorliegen. Hier wird aber aufgrund der gleichen Impfstoff-Technologie und vielversprechender Daten aus den Studienphasen I und II eine Gleichwertigkeit angenommen.

Für jeden Impfstoff wird das in Abbildung 3 beschriebene Modell jeweils nach der ersten Dosis und je nach Impfstoff nach der zweiten Dosis gespiegelt. Das Modell beinhaltet ebenfalls Kompartimente für Personen, die ihren Impfschutz nach der ersten oder zweiten Dosis wieder verlieren (sogenanntes *waning*). Die Anzahl der Personen, die je Tag in die Kompartimente mit Impfschutz übergehen, richtet sich nach der Liefermenge und der Impfkapazität. Da vor einer Impfung keine Testung auf SARS-CoV-2-Antikörper erfolgt und auch Personen mit einer durchgemachten Infektion grundsätzlich geimpft werden, muss zunächst die Zahl der effektiven Impfstoffdosen berechnet werden, d. h. die Personen, die aus dem Kompartiment „Suszeptibel“ in die Kompartimente „Geimpft“ übergehen, entsprechen nicht der Anzahl verimpfter Dosen. Die Zahl der Dosen muss vielmehr um die Personen in den Kompartimenten „Asympto-

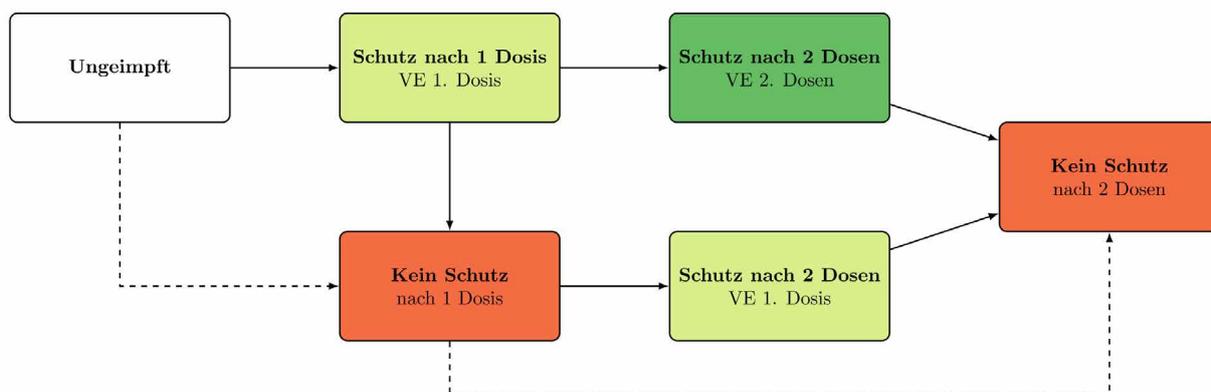


Abb. 3 | Schematische Darstellung von Impfkompartmenten im Modell. Für jedes der oben gezeigten Kompartimente wird die Grundstruktur des Modells aus Abbildung 1 dupliziert. (Impfwirksamkeit, engl. vaccine efficacy; VE)

matisch“, „Präsymptomatisch“ und „Recovered“ reduziert werden.

Impfwirksamkeit

Es wird davon ausgegangen, dass sich die Wirksamkeit der Impfung aus unterschiedlichen Komponenten zusammensetzt:

- ▶ Schutz vor Infektion (d. h. Reduktion der Suszeptibilität)
- ▶ Schutz vor einem symptomatischen Verlauf (d. h. Reduktion des Anteils symptomatischer Fälle und Zunahme asymptomatischer Verläufe)
- ▶ Schutz vor Hospitalisierung
- ▶ Reduktion der Infektiösität von Personen, die sich trotz Impfung infizieren

Der kumulative Charakter der Wirksamkeiten gegen die verschiedenen Stadien einer SARS-CoV-2-Infektion werden dabei berücksichtigen. Wird bspw. eine Wirksamkeit gegen Infektion von 80% angenommen, bedeutet dies, dass auch 80% der COVID-19-Fälle, 80% der Hospitalisierungen und 80% der Todesfälle verhindert werden. Da in den klinischen Studien die kumulative Wirksamkeit für die einzelnen Endpunkte berichtet wird, müssen die singulären Komponenten für das Modell vorab berechnet werden. Wird bspw. in einer Studie eine

Wirksamkeit von 60% gegen COVID-19 und eine kumulative Wirksamkeit von 90% gegen Hospitalisierung berichtet, beträgt die inkrementelle Wirksamkeit gegen Hospitalisierung nur 75%.

Für jeden Impfstoff werden die alters- und risikostratifizierten Effektivitätswerte gegen SARS-CoV-2, COVID-19-Erkrankungen, Hospitalisierung und die Reduktion der Transmission sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Impfung, d. h. nach Abschluss der Impfserie, berücksichtigt. Einen Überblick über die verwendeten Werte gibt Tabelle 2. Die Daten entstammen den Zulassungsstudien und bisher publizierten Beobachtungsstudien.⁵⁷ Es wird für alle Impfstoffe davon ausgegangen, dass die Wirkung der Impfung 14 Tage nach der ersten Dosis eintritt. Eine inkrementelle Effektivität gegen Tod wurde aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt. Die Reduktion der beobachteten Todesfälle wird durch die kumulativen Wirksamkeiten erreicht.

Liefermengen, Impfkapazitäten und -abstände

Die Impfung beginnt im Modell mit der Verimpfung von mRNA-Impfstoffen am 27.12.2020. Der Impfstoff des Herstellers AstraZeneca folgt am 07.02.2021. Es wird davon ausgegangen, dass der Impfstoff von Johnson & Johnson zum 15.04.2021

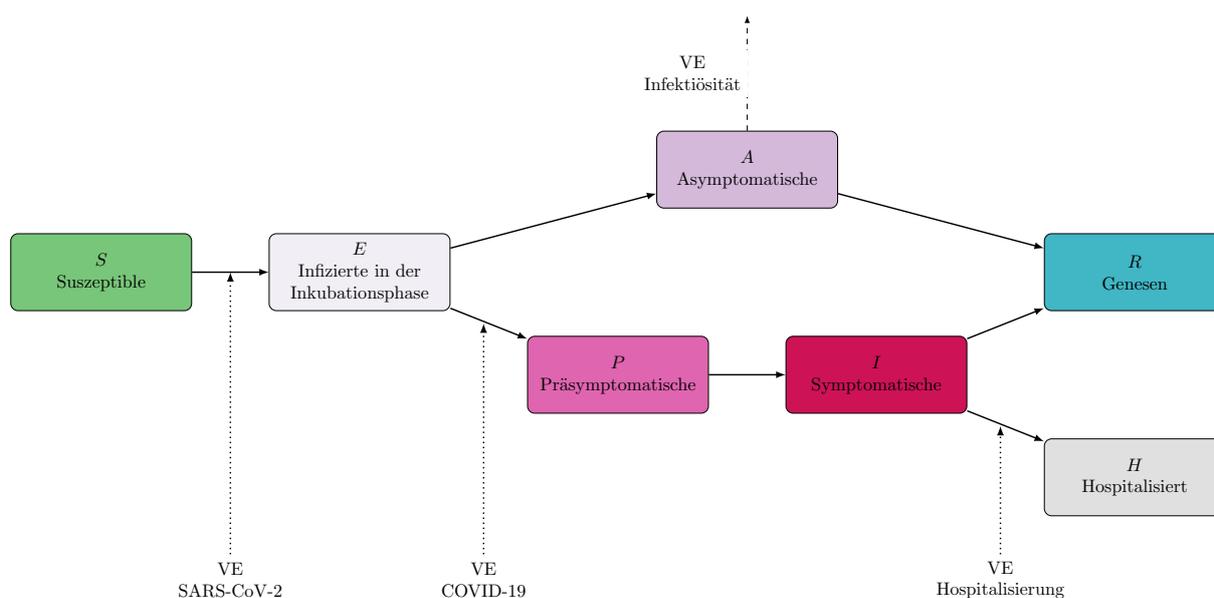


Abb. 4 | Wirkungsweise von Impfungen im Modell an den Übergängen zwischen Suszeptibel (S), Inkubationszeit (E), Präsymptomatisch (P) bzw. Symptomatisch (I) und Hospitalisierung (H). Zusätzlich ist die Reduktion der Infektiösität von asymptomatischen (A) Personen abgebildet. (Impfwirksamkeit, engl. vaccine efficacy; VE)

Wirksamkeit gegen	mRNA	AstraZeneca	Johnson & Johnson
SARS-CoV-2-Ansteckung	72/92	67/67	0
COVID-19 (< 60 Jahre)	93/95,6	73/83	66
COVID-19 (≥ 60 Jahre)	90/90	73/83	66
Hospitalisierung			
(< 70 Jahre)	85/87	–	100
Hospitalisierung			
(≥ 70 Jahre)	71/71	–	100
Hospitalisierung			
(< 80 Jahre)	–	94/94	–
Hospitalisierung			
(≥ 80 Jahre)	–	81/81	–
SARS-CoV-2-Infektiosität	25 % / 50 %	25 % / 50 %	25 %

Tab. 2 | Parameterwerte für die kumulativen Wirksamkeiten der im Modell berücksichtigten Impfstoffe nach erster bzw. zweiter Dosis.

lieferbar ist. Für CureVac wurde vorbehaltlich einer Zulassung durch die Europäische Zulassungsbehörde eine Verfügbarkeit ab dem 01.06.2021 angenommen. Die Liefermengen werden gleichmäßig über alle Tage des angegebenen Zeitraums aufgeteilt. Die jeweiligen Liefermengen sind auf der Internetseite des Bundesministeriums für Gesundheit abrufbar.⁵⁸

Prinzipiell wird im Modell angenommen, dass gelieferte Impfdosen ohne Verzögerung verimpft werden. Allerdings berücksichtigt das Modell Impfkapazitäten, die die maximale Anzahl der täglich verabreichten Dosen limitieren. Bis zum 23.03.2021 wird dabei die tatsächlich verimpfte Zahl an Dosen als Impfkapazität angenommen. Ab dem 23.03.2021 wird eine Steigerung der Kapazität der Impfzentren auf 600.000 Dosen pro Tag über 6 Wochen angenommen und ab dem 01.04.2021 der Beginn von Impfungen bei niedergelassenen Ärzt*innen berücksichtigt. In den Praxen wird eine Steigerung der Kapazität über 6 Wochen auf 1.000.000 Dosen je Arbeitstag, d. h. 715.000 Dosen je Wochentag angenommen.

Bei 2-Dosis Impfstoffen erlaubt das Modell zwei grundsätzliche Strategien hinsichtlich der Verwendung der täglich gelieferten Impfstoffe. Zum einen können diese in einer *immediate*-Strategie direkt verimpft werden. Bei der alternativen *holdback*-Strategie wird die Hälfte der täglichen Liefermenge für die zweite Dosis zurückgelegt. Die mRNA-Impfstoffe werden im Modell bis zum 31.01.2021 mit einem Abstand von 35 Tagen und mit einer *holdback*-Strategie, danach mit einem Abstand von 42 Tagen und einer *immediate*-Strategie verimpft. AstraZeneca

Gelieferte Dosen vs. Kapazitäten

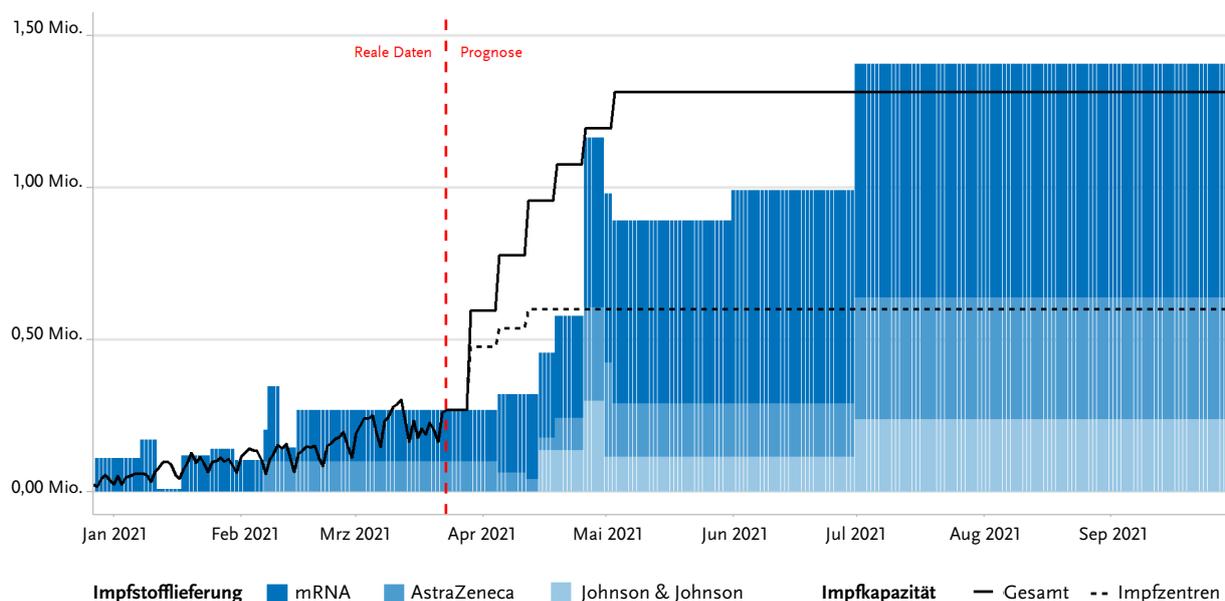


Abb. 5 | Angenommene Impfstofflieferungen und maximale Impfkapazitäten im Modell.

wird bis zum 28.02.2021 mit einem Abstand von 70 Tagen und einer *holdback*-Strategie und anschließend mit einem Abstand von 84 Tagen und einer *immediate*-Strategie modelliert.

Impfreiheitenfolge

Die im Modell gewählte Priorisierung von Bevölkerungsgruppen für die Impfung entspricht der empfohlenen Priorisierung der Ständigen Impfkommission (STIKO). Die Priorisierung wird dabei für jeden Zeitpunkt und für jeden Impfstoff getrennt festgelegt. Auf diese Weise kann die Impfreiheitenfolge an aktualisierte Empfehlungen der STIKO angepasst werden. So wird der Impfstoff von AstraZeneca bis zum 07.03.2021 nur für die Bevölkerung unter 65 Jahren verabreicht. Ab dem 08.03.2021 wird dieser Impfstoff gemäß der empfohlenen Priorisierung und analog zu den mRNA-Impfstoffen und dem Impfstoff von Johnson & Johnson verteilt.

Dabei ist für das Modell jedoch eine Reduktion der Komplexität der Gruppenelemente notwendig. So werden im Modell die Gruppen über das Alter, die oben definierten Vorerkrankungsgruppen sowie Personen mit beruflicher Indikation definiert. Letztere sind nicht explizit im Modell abgebildet. Durch die Gruppengröße von insgesamt 5.679.000 Personen mit Impfanspruch aufgrund beruflicher Tätigkeit stellt die Berücksichtigung der Impfung dieser Gruppe jedoch eine relevante Einflussgröße für das Infektionsgeschehen dar. Im Detail erhalten 879.000 Personen im Alter von 16 bis 29 Jahren, 1.226.000 Personen im Alter von 30 bis 39 Jahren, 1.270.000 Personen im Alter von 40 bis 49 Jahren, 1.606.000 Personen im Alter von 50 bis 59 Jahren und 698.000 Personen im Alter von 60 bis 69 Jahren die Impfung aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit. Es wird bei der Impfstoffverteilung also vereinfacht davon ausgegangen, dass Personen mit beruflicher Indikation sich proportional auf die Alters- und Vorerkrankungsgruppen zwischen 16 und 69 Jahren aufteilen. Implizit wird angenommen, dass sich diese Gruppe hinsichtlich des Infektions- oder Erkrankungsrisikos nicht von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet.

Die täglich verfügbare Anzahl an Dosen je Impfstoff wird zunächst im Verhältnis 50 : 50 in die Gruppe der Personen mit beruflicher Indikation und in die

Gruppe ohne berufliche Indikation einer Priorisierungsstufe aufgeteilt. Innerhalb der beiden Gruppen erfolgt anschließend eine proportionale Aufteilung in die jeweiligen Alters- und Vorerkrankungsgruppen. Sind an einem Tag mehr Dosen aller Impfstoffe verfügbar als in einer Gruppe benötigt werden, so wird dort der Impfstoff mit der höchsten Wirksamkeit verabreicht. Die Impfung einer Priorisierungsgruppe ist abgeschlossen, wenn die Impfbereitschaft in dieser Gruppe erschöpft ist.

Impfbereitschaft

Um die Impfbereitschaft im Modell zu berücksichtigen, wird auf die Ergebnisse der Surveys LEIA und COSMO⁶¹ zurückgegriffen. Die Surveys erfragen die Impfbereitschaft in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Abhängigkeit u. a. von der jeweiligen Impfeffektivität. Wie in Abbildung 6 dargestellt, steigt die Impfbereitschaft einer Person mit zunehmender Effektivität eines Impfstoffes, mit dem Vorliegen von Vorerkrankungen und mit zunehmendem Alter an. Stehen mehrere Impfstoffe für eine Alters- und Vorerkrankungsgruppe zur Verfügung, werden diese bis zur ihrer jeweiligen maximalen Impfbereitschaft verabreicht. Ist die Impfbereitschaft für einen Impfstoff erschöpft, kann in dieser Gruppe nur noch ein Impfstoff mit einer höheren Akzeptanz verabreicht werden.

Allen nachfolgend beschriebenen Szenarien liegen die in Abbildung 7 dargestellten Impfquoten zugrunde. Diese resultieren aus den oben beschriebenen Modellinputs. Wie bereits erwähnt, sind in der Darstellung Risikogruppen und Gruppen mit beruflicher Indikation nicht gesondert dargestellt, sondern fließen in die jeweiligen Altersgruppen mit ein. Im Modell wird die Durchimpfung dieser Gruppen gesondert modelliert.

Analysen

Im nachfolgenden Ergebnisteil werden zwei unterschiedliche Analysen vorgestellt. Zunächst werden Szenarien zum Einfluss von Kontaktreduktionen auf die kurzfristige Entwicklung des Infektionsgeschehens aufgezeigt. Dabei wird angenommen, dass die Anzahl der Kontakte ab dem 15.03.2021 um 20 % im Vergleich zum 28.02.2021 gestiegen ist. Anschließend wird berechnet, welchen Effekt eine

Impfbereitschaft

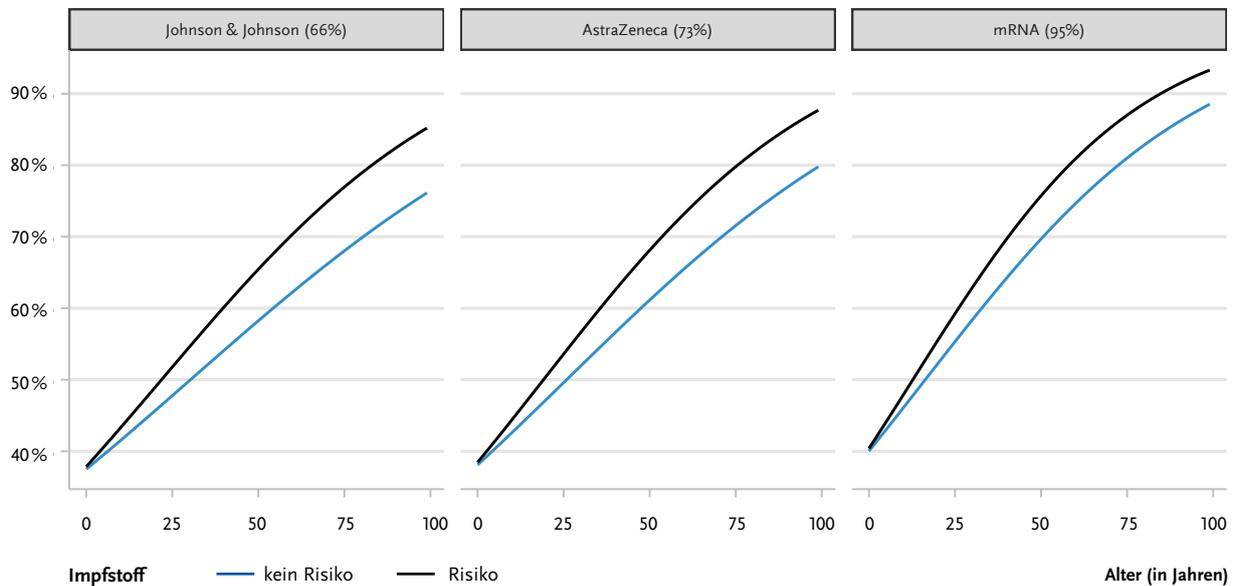


Abb. 6 | Impfbereitschaft für Johnson & Johnson für eine wahrgenommene Impfeffektivität von 66%, für AstraZeneca für eine wahrgenommene Impfeffektivität von 73% und für mRNA-Impfstoffe für eine wahrgenommene Impfeffektivität von 95%.

Durchimpfungsquote

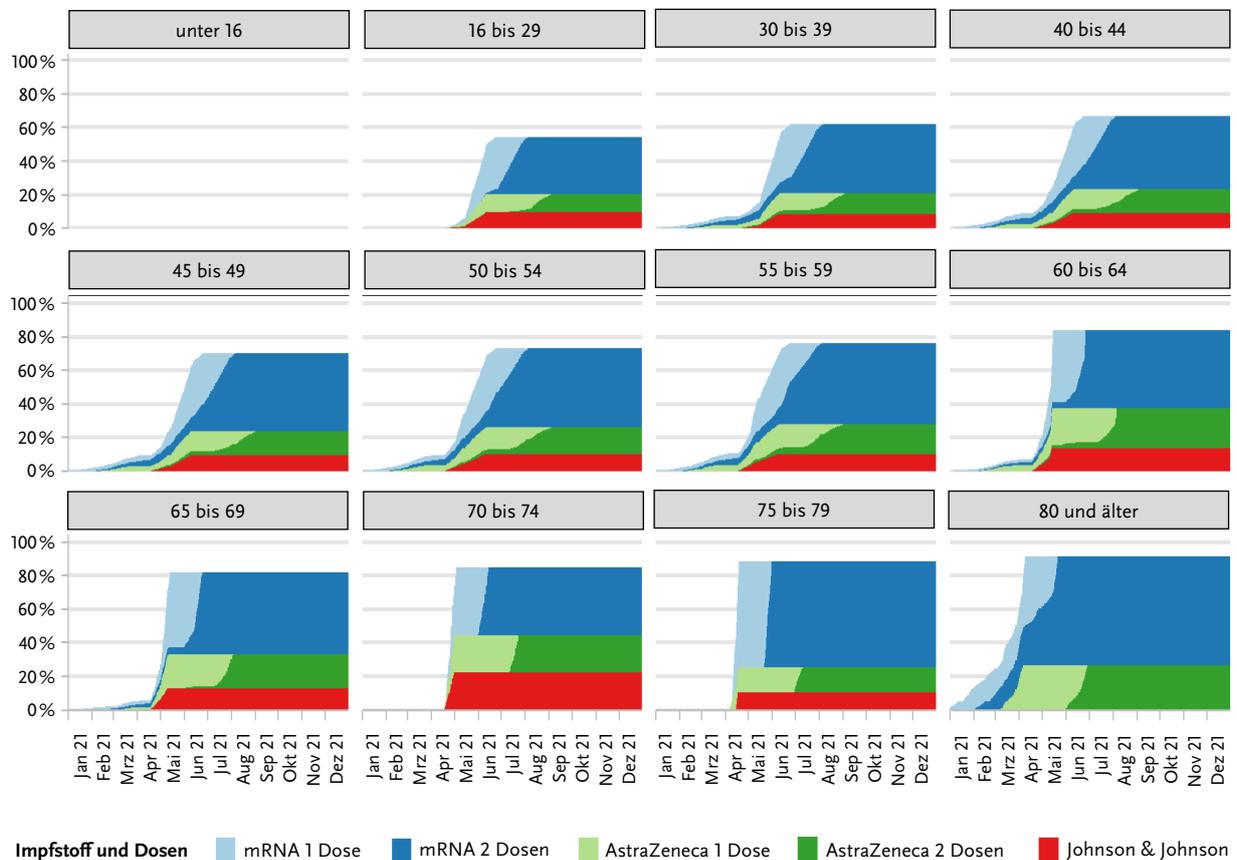


Abb. 7 | Angenommene Durchimpfungsraten der Priorisierungsgruppen, zusammengefasst nach Altersgruppe.

Kontaktreduktion („Lockdown“) um 20 bzw. um 50 % für einen Zeitraum von vier Wochen ab dem 05.04., 12.04., 19.04. oder 26.04.2021 auf die Infektionszahlen, Auslastung der ITS-Betten und der COVID-19 attributablen Sterbefälle hat.

In der zweiten Analyse werden die Auswirkungen einer Erhöhung der Kontakte unter Berücksichtigung der Impfeffekte über einen längerfristigen Zeitraum betrachtet. Dabei wird angenommen, dass die Kontaktzahlen ab dem 15.03.2021 im Vergleich zum 28.02.2021 nur um 5 % steigen. Dies resultiert in einem konstanten Infektionsgeschehen, d. h. einer erfolgreichen Eindämmung des derzeitigen Anstiegs an Infektionen. Anschließend werden Szenarien mit einer anteiligen Rückkehr zum prä-pandemischen Kontaktverhalten (d. h. Kontaktzahlen vor März 2020) von 20, 40 und 60% modelliert. Eine Rückkehr von 100% würde dabei dem normalen Leben vor Beginn der Pandemie darstellen.

In beiden Analysen wird von einer schrittweise ansteigenden Dominanz der VOC B.1.1.7 und einer damit erhöhten Infektiosität von 35 % sowie einer saisonalen Reduktion der Infektiosität um 20 % ausgegangen.

Ergebnisse

Modellfit

Schätzung freier Parameter

Die Ergebnisse der Schätzung der freien Parameter des Modells bezüglich der FOI sind in Abbildung 8 dargestellt. Das Modell schätzt für die erste Welle die effektive Kontaktrate (Lambda), welches einer effektiven Reproduktionszahl (R) von 3,36 bis zum ersten Lockdown entspricht. Mit Mitte des Sommers 2020 wird ein Anstieg des R-Werts auf über 1 geschätzt. Erst zu Beginn des Novembers 2020 ist wieder ein Rückgang auf einen Wert von ca. 1 zu beobachten, der im Januar 2021 noch weiter abnimmt. Das relative Risiko, eine SARS-CoV-2-Infektion zu haben und nicht getestet zu werden liegt laut Modellschätzung bei 0,0000383. Die zusätzliche Anzahl an Kontakten von Personen in Alten- und Pflegeheimen schätzt das Modell auf 8,03 Kontakte. Das Modell schätzt, dass 120,6 Personen am 01.02.2020 initial infiziert waren.

Melddaten

Abbildung 9 zeigt den Vergleich der tatsächlich gemeldeten Fälle im wöchentlichen Durchschnitt (schwarze Linie) zu dem Meldefällen des Modells

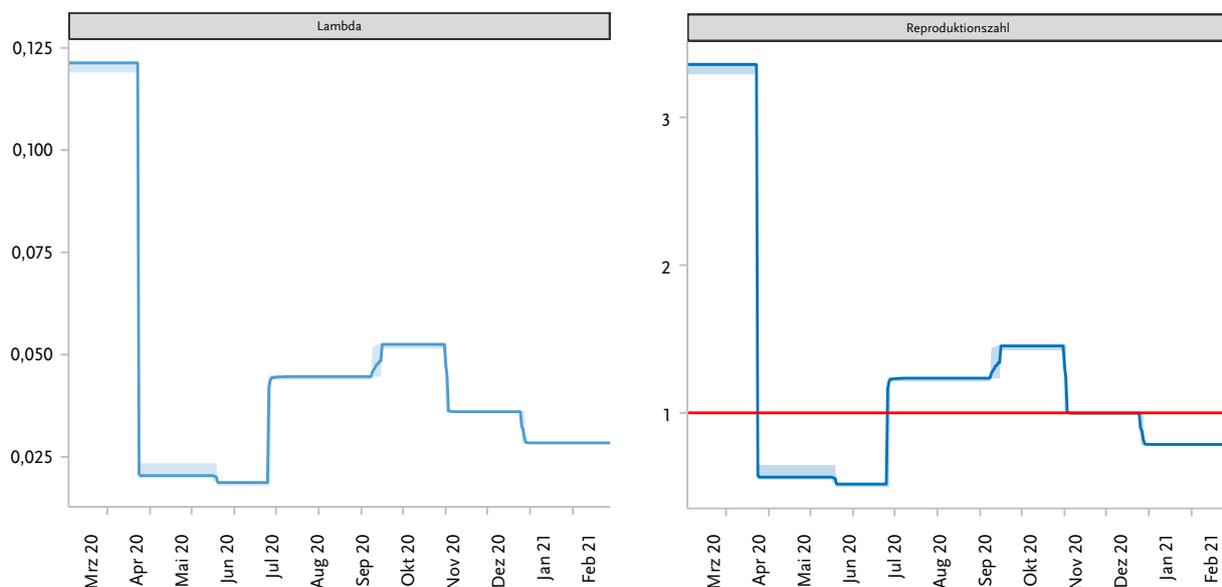


Abb. 8 | Geschätzte effektive Kontaktrate (Lambda) (links) und korrespondierende Reproduktionsrate (rechts) für sechs, als freie Parameter geschätzte Bruchpunkte des Modells.

Fälle pro Tag

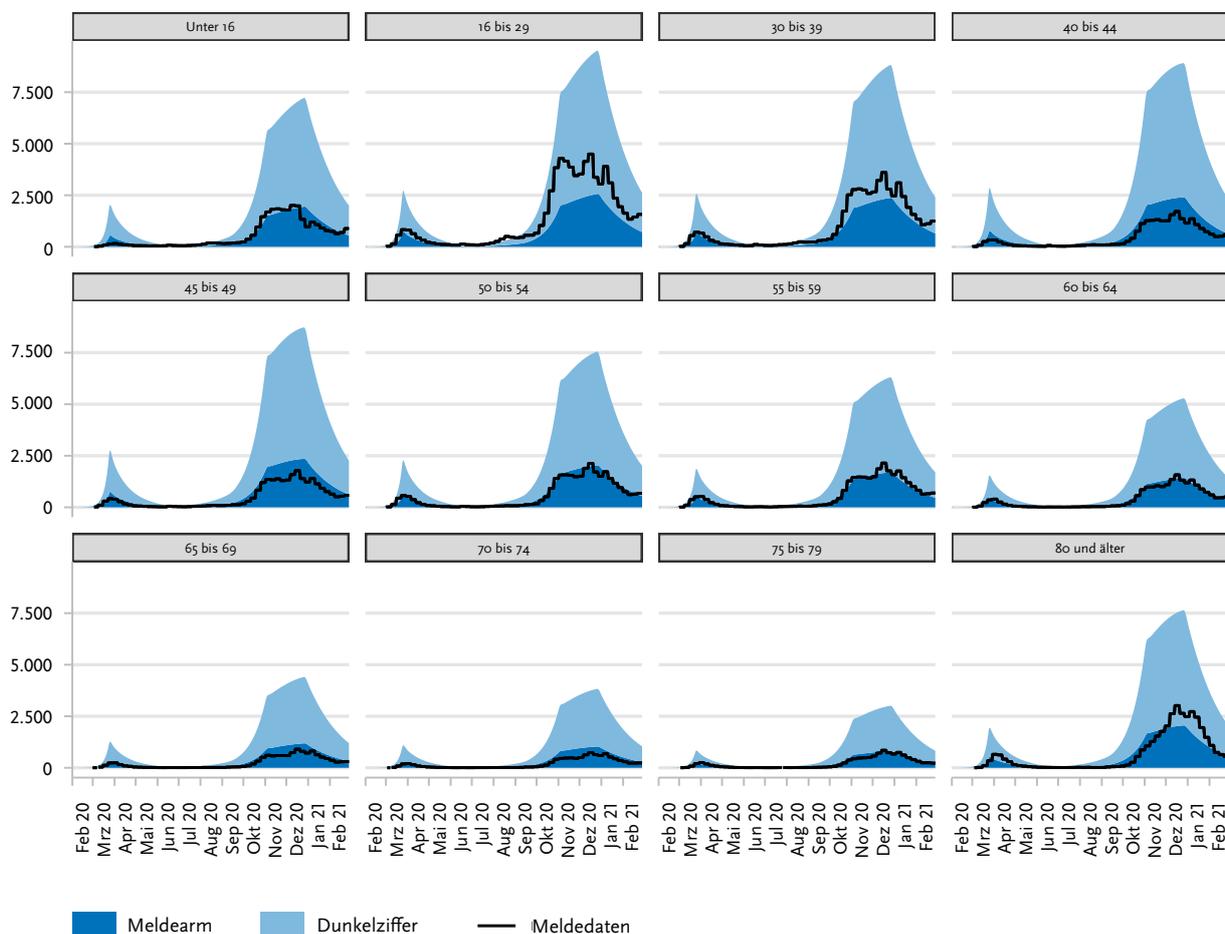


Abb. 9 | Vergleich des Modellfittings zu den tatsächlichen Meldedaten.

(dunkelblaue Fläche) und der vom Modell geschätzten Dunkelziffer der SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland (hellblaue Fläche). Insgesamt bildet es das Modell die Meldedaten gut ab, wobei vor allem bei den 16- bis 29-Jährigen, den 30- bis 39-Jährigen und bei den über 80-Jährigen ab Dezember 2020 eine Unterschätzung der Meldedaten zu beobachten ist, während bei den 40- bis 44-Jährigen und den 45- bis 49-Jährigen eine leichte Überschätzung erfolgt. Die Dunkelziffer liegt im Modell um den Faktor 3 höher als die Zahl der Meldedaten.

Sterbefälle

Die zweite Zielgröße des Modells sind die altersspezifischen Sterbefälle über die Zeit. Insgesamt sind in Deutschland im Zeitraum vom 01.02.2020 bis zum 28.02.2021 73.063 Sterbefälle gemeldet worden. Das Modell schätzt für denselben Zeitraum

63.063 Sterbefälle, was einer Unterschätzung um 13,7 % entspricht. Wie aus Abbildung 10 ersichtlich ist, betrifft diese Unterschätzung trotz der Berücksichtigung der Alten- und Pflegeheime hauptsächlich die Personengruppe „80 Jahre und älter“.

Modellierte Szenarien

Kurzfristige Entwicklung

Die folgende Analyse beschreibt die Modellergebnisse für eine vierwöchige Reduktion der Kontakte um 20 % bzw. um 50 % in wöchentlichen Abständen ab dem 05.04.2021. Abbildung 11 zeigt die Auswirkungen der Kontaktreduktionen auf die Auslastungen der ITS-Betten. Dabei ist hier nur die ITS-Auslastung durch COVID-19-Patienten berücksichtigt. Die Kapazitätsgrenzen sind um diejenigen Personen reduziert, die nicht aufgrund von COVID-19 auf einer ITS behandelt werden. Bei ei-

Sterbefälle pro Tag

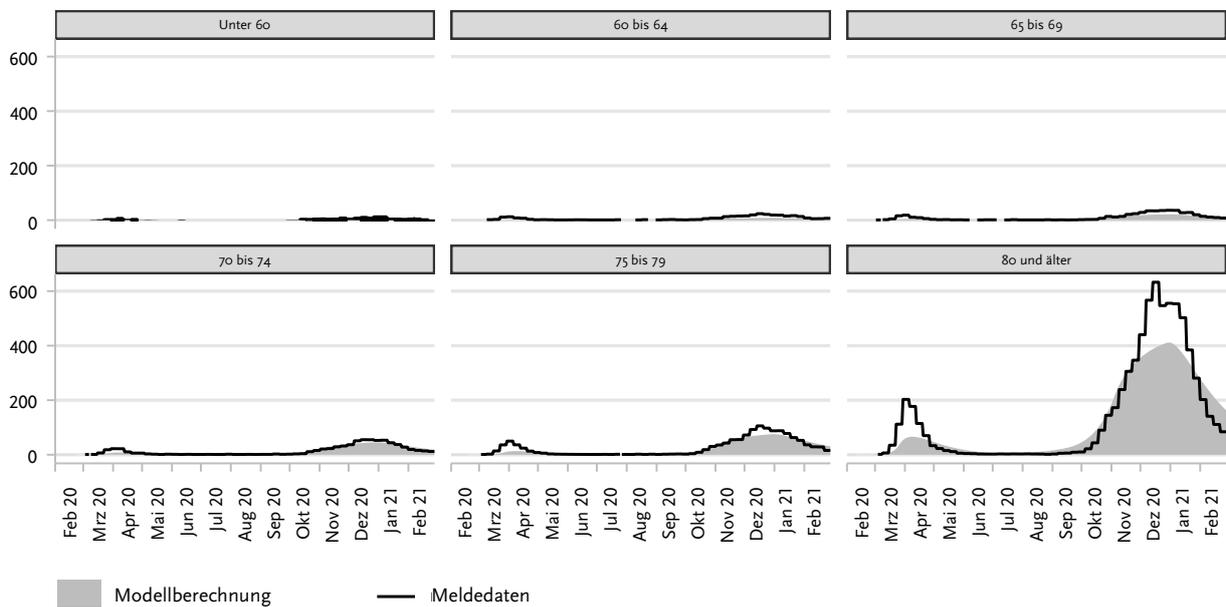


Abb. 10 | Vergleich der geschätzten Sterbefälle zu den tatsächlich gemeldeten, wöchentlichen Sterbefällen.

ner Kontaktreduktion von 50 % zum 05.04.2021 werden laut der Modellschätzung die regulären ITS-Kapazitäten nur knapp überschritten, wobei das Ende der Kontaktreduktionen nach vier Wochen zu

einem Anstieg führt, der letztlich auch die Kapazität inklusive der Notfallreserve überschreitet. Eine Reduktion der Kontakte erst ab dem 19.04.2021 führt zu einer dauerhaften Überschreitung der ITS-

Personen in intensiv-medizinischer Behandlung

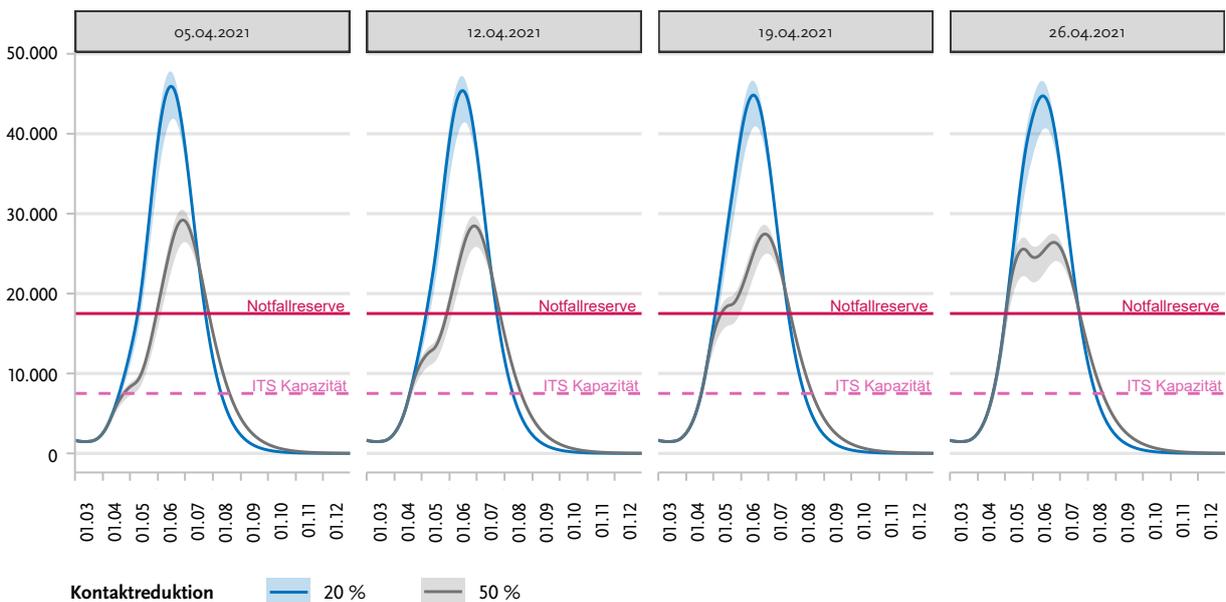


Abb. 11 | Entwicklung der ITS-Bettenauslastung durch COVID-19-Fälle unter Annahme einer Kontaktreduktion von 20 bzw. 50 % zum 05.04., 12.04., 19.04. und 26.04.2021 für eine Dauer von vier Wochen.

Kapazitäten inklusive der Notfallreserve. Eine Kontaktreduktion von 20 % geht mit keiner wesentlichen Reduktion der ITS-Auslastung einher.

Abbildung 12 zeigt die Entwicklung der täglichen COVID-19 attributablen Todesfälle. Ähnlich zum Verlauf der ITS-Betten führt eine Kontaktreduktion um 20 % zu keinem starken Rückgang der Todesfälle. Bei einer Kontaktreduktion von 50 % lässt sich durch eine frühe Kontaktreduktion die Anzahl der Todesfälle am stärksten reduzieren.

Mittelfristige Entwicklung (Öffnungen im Sommer)

Für den Fall einer erfolgreichen Kontraktreduktion bzw. einem Abfallen der Fallzahlen im April 2021, sind nachfolgend die Modellprognosen für eine Rückkehr zum prä-pandemischen Kontaktverhalten um 20, 40 und 60 % jeweils ab dem 01.05., 01.06. und dem 01.07.2021 abgebildet. Eine Rückkehr von 100 % würde dabei dem normalen Leben vor Beginn der Pandemie darstellen. Hinsichtlich der Auslastung der ITS-Betten führen laut Modellschätzung alle Szenarien der Kontakterhöhung zu einer Überschreitung der ITS-Kapazitätsgrenze. Bei einer 40- und 60-prozentigen Rückkehr der Kontakte zu prä-pandemischen Kontaktverhalten wird auch die

Notfallreserve deutlich überschritten. Erst ab dem 01.06.2021 führt eine Rückkehr der Kontaktzahlen um 20 % nicht mehr zu einer Überschreitung der ist-Kapazitäten. Eine Rückkehr um 40 bzw. 60 % zum 01.06. oder 01.07.2021 überschreitet jedoch auch weiterhin die Notfallreserve (s. Abb. 13).

Die Prognose hinsichtlich der Todeszahlen korrespondiert zu den Zahlen der ITS-Auslastung. Eine Rückkehr zu 60 % der prä-pandemischen Kontakte führt zu allen drei Zeitpunkten zu einer Überschreitung von mehr als 1.000 Sterbefällen pro Tag. Eine 20-prozentige Rückkehr führt ab dem 01.06.2021 zu keinem unmittelbaren Anstieg der Todeszahlen, jedoch ist ein Anstieg über die Herbst- und Wintermonate zu beobachten (s. Abb. 14).

Betrachtet man beispielhaft das Szenario einer 40-prozentigen Rückkehr zum prä-pandemischen Kontaktverhalten, so zeigt die Verteilung der Sterbefälle über die Altersgruppen hinweg, dass die Personen über 80 Jahren ab dem 01.06.2021 einen geringeren Anteil an allen Sterbefällen ausmachen. Wie in Abbildung 15 dargestellt, besteht weiterhin die Möglichkeit, dass sich in bereits geimpften Altersgruppen bei einer Rückkehr des Kontaktverhaltens

Sterbefälle pro Tag

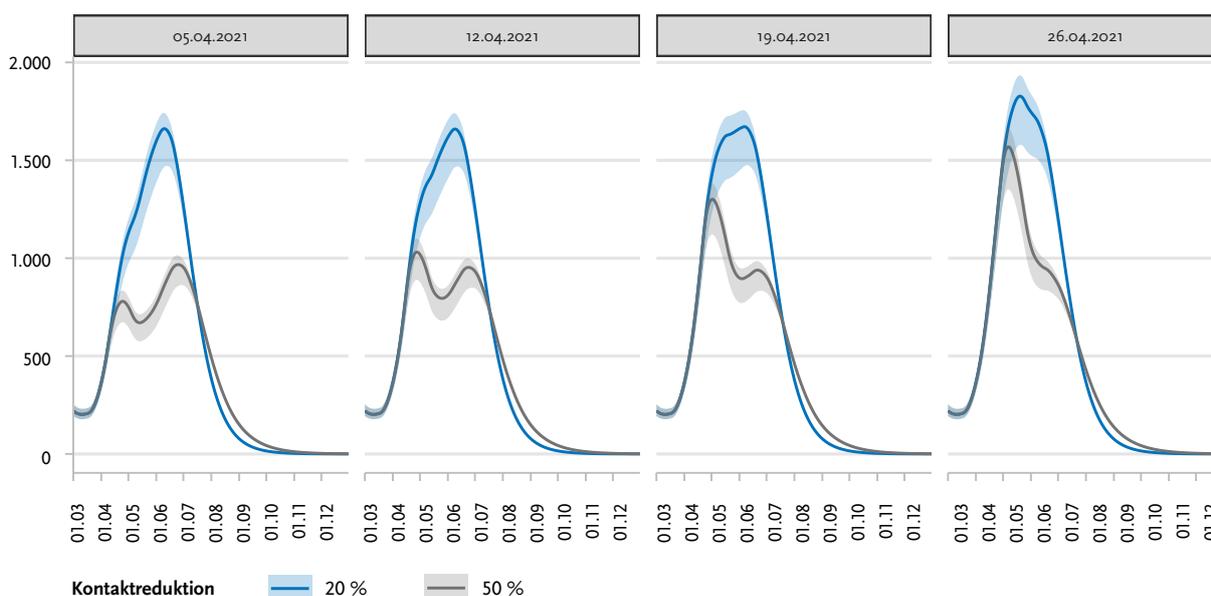


Abb. 12 | Entwicklung der täglichen COVID-19-Sterbefälle unter Annahme einer Kontaktreduktion von 20 bzw. 50 % zum 05.04., 12.04., 19.04. und 26.04.2021 für eine Dauer von vier Wochen.

Personen in intensiv-medizinischer Behandlung

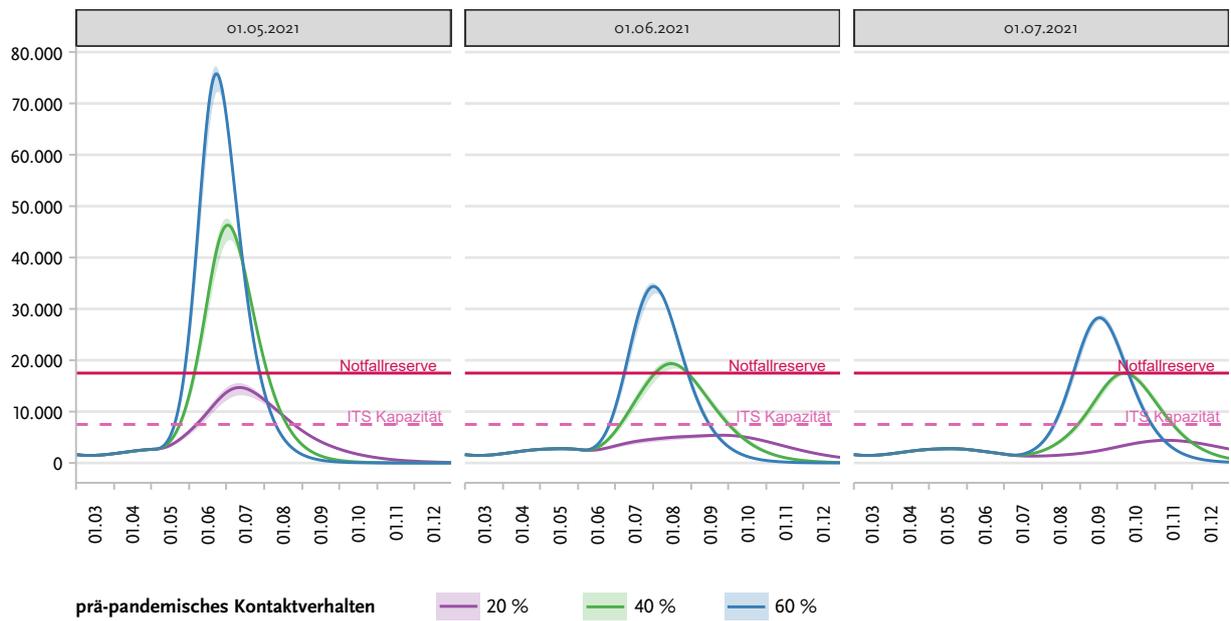


Abb. 13 | Entwicklung der ITS-Bettenbelegung unter Annahme einer dauerhaften Rückkehr der Kontaktzahlen um 20, 40 oder 60% zum 01.05., 01.06. oder 01.07.2021.

Sterbefälle pro Tag

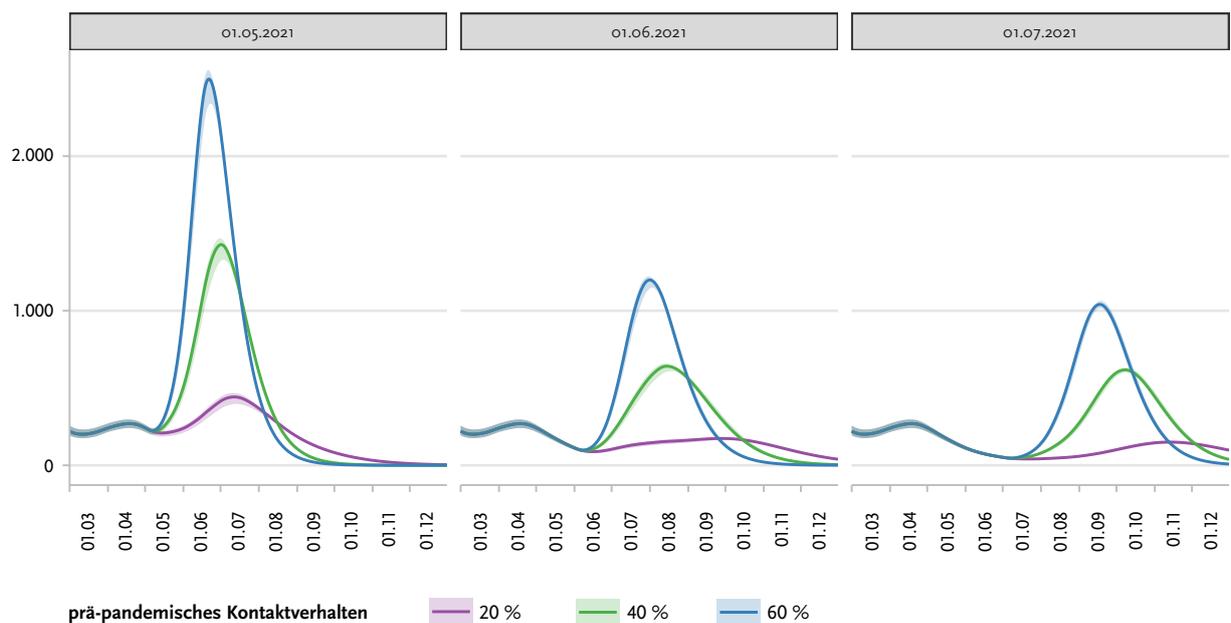


Abb. 14 | Entwicklung der COVID-19 attributablen Sterbefälle unter Annahme einer dauerhaften Rückkehr der Kontaktzahlen um 20, 40 oder 60% zum 01.05., 01.06. oder 01.07.2021.

Sterbefälle pro Tag



Abb. 15 | Altersverteilung der Sterbefälle unter Annahme einer dauerhaften Rückkehr der Kontaktzahlen um 40% zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Beginn der Lockerungen zum 01.05., 01.06. und 01.07.2021).

auf ein prä-pandemisches Niveau trotz hoher Impfquoten Menschen infizieren und einen schweren Verlauf erleiden.

Diskussion

Das ursprüngliche Ziel dieses Projektes war es, verschiedene Strategien der Impfpriorisierung basierend auf den Eigenschaften und Verfügbarkeiten der Impfstoffe gegen COVID-19 zu evaluieren. Dafür wurde ein mathematisches Modell entwickelt, um zeitnahe und evidenzbasierte Entscheidungen der STIKO zu unterstützen. Da bei dem Vergleich unterschiedlicher Impfstrategien auch die Transmission des Erregers und das Kontaktverhalten der Menschen berücksichtigt werden müssen, sind diese Parameter im Modell integriert. Daher kann das Modell über die Impfstrategie betreffende Aspekte hinausgehend auch für weitere Fragestellungen eingesetzt werden. So wurden beispielsweise der Einfluss der neuen Virusvariante B.1.1.7 sowie die Maßnahmen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 und deren Lockerungen in das Modell integriert.

Die Modellergebnisse sind vor dem Hintergrund verschiedener Limitationen des Modells zu bewerten. Zuvorderst sind hier die Daten zu nennen, die für das Kontaktverhalten verwendet wurden. Diese stammen derzeit aus der POLYMOD-Studie,⁶² die für den Verlauf der Studie über die Modellkalibrierung skaliert werden. Hinsichtlich der absoluten Kontaktzahl ist dies adäquat, jedoch spiegelt die relative Verteilung der Kontakte nur die prä-pandemische Situation wieder. Durch die Empfehlungen zur Reduktion der Kontakte, insbesondere zu Risikogruppen, hat sich jedoch das Kontaktverhalten zwischen den Alters- und Risikogruppen stark verändert. In diesem Zusammenhang muss auch erwähnt werden, dass die Kontaktreduktion im Modell gleichmäßig zwischen den Populationsgruppen erfolgt. Dies könnte die Unterschätzung der Infektions- und Todeszahlen bei den über 80-jährigen begründen. Weiterhin ist es durch dieses Vorgehen nicht möglich, Öffnungen oder Schließungen einzelner Settings/Orte zu betrachten, sondern lediglich eine allgemeine, prozentuale Öffnung oder Schließung.

Auch die Verwendung von Meldedaten für die Abschätzung von Hospitalisierungsraten und ITS-Verlegungen sind als Limitation des Modells zu sehen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der Berücksichtigung der Risikogruppen. Durch die Erhöhung der Hospitalisierungs- und Sterberaten über die altersadjustierten relativen Risiken ist keine altersspezifische Anpassung der Raten möglich, was zu einer Überschätzung der Hospitalisierungen und Todesfälle in den hohen Altersgruppen und einer Unterschätzung in den jungen Altersgruppen führen kann.

Als Limitation der vorgestellten Analysen ist weitergehend zu erwähnen, dass andere Maßnahmen außerhalb von Kontaktbeschränkungen nicht untersucht wurden. Zwar wurde berücksichtigt, dass sich gemeldete Fälle in Quarantäne begeben und dass in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich getestet wurde, es wurde in den vorliegenden Analysen jedoch nicht die vermehrte Durchführung von Antigen-Tests integriert.

Zukünftige Weiterentwicklungen des Modells sind mittels Primärdaten zu pandemischem Kontaktverhalten über die Kontaktsurveys COVIMOD⁵⁹ und KoMMI geplant. Hierbei sollen auch konkrete Settings im Modell berücksichtigt werden, so dass Zunahmen des Kontaktverhalten bspw. in Schulen oder am Arbeitsplatz explizit abgebildet werden können. Weitergehend werden in einem aktuellen Projekt altersstratifizierte Risikoschätzer für Personen mit Vorerkrankungen mit Hilfe eines Konsortiums von gesetzlichen Krankenkassen ermittelt. Durch Verwendung dieser Daten kann die Unter- bzw. Überschätzung von Hospitalisierungen vermieden werden.

Mittelfristig sollen im Modell auch Daten zu langfristigen Gesundheitsfolgen einer COVID-19-Erkrankung berücksichtigt werden. Hierzu bieten sich Daten aus der Lebensqualitätsforschung oder gezielten Studien zur Krankheitslast an, da komplexe Verlaufsformen in geeigneten Maßzahlen zusammengefasst werden müssen.

Fazit

Die zunehmende Dominanz der neuen Virusvariante B.1.1.7 und die gleichzeitige Rücknahme von Kontaktbeschränkungen haben zu einem erneuten Anstieg der Infektionszahlen von SARS-CoV-2 in Deutschland geführt. Diese sind auch bereits mit Stand 29.03.2021 in den Meldedaten abgebildet.⁶⁰ Problematisch ist dabei der hohe Ausgangswert der Infektionen zu Beginn dieser dritten Infektionswelle. Trotz der Impfung von ca. 10% der Bevölkerung mit mindestens einer Dosis ist die Impfkampagne noch nicht so weit vorangeschritten, um das Infektionsgeschehen wesentlich zu beeinflussen.

Die hier vorgestellten Modellprognosen legen unter den getroffenen Annahmen nahe, dass eine Vermeidung der Überlastung der ITS-Kapazitäten nur gelingt, sobald Lockerungen vorsichtig erst ab Mai/Juni 2021 und dann mit sukzessiver Steigerung des Grades der Lockerungen bis in den Spätsommer durchgeführt werden, wenn ein Großteil der Bevölkerung geimpft ist. Zum aktuellen Zeitpunkt kann nur durch eine möglichst frühe und umfassende Reduktion der seit März 2021 wieder gestiegenen Kontakte in der Bevölkerung eine Überlastung der Ist-Kapazitäten vermieden werden. Inwieweit andere Maßnahmen zur Reduktion des Transmissionsgeschehens geeignet sind, muss durch weitere Analysen ermittelt werden.

Literatur

- 1 Aktuelle Belegungssituation intensivmedizinischer Bereiche der Krankenhaus-Standorte Deutschlands: Zeitreihen-Daten [Internet]. 2021 [cited 29.03.2021]. Available from: <https://www.intensivregister.de/#/aktuelle-lage/zeitreihen>
- 2 Busse R: Wie erging es den Krankenhäusern im COVID-19-Jahr 2020? Analyse der Fallzahlen, Belegung und Sterblichkeit nach Indikationen und Krankenhausgröße 2021
- 3 Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J: Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5):2000062
- 4 Hua C-Z, Miao Z-P, Zheng J-S, Huang Q, Sun Q-F, Lu H-P, et al.: Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(11):2804-12
- 5 Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al.: A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(6):1547-51
- 6 Kong TK: Longer incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in older adults. *Aging medicine (Milton (NSW)).* 2020;3(2):102-9.
- 7 Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al.: The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine.* 2020;172(9):577-82
- 8 Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(13):1199-207
- 9 Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S-m, et al.: Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(2):538
- 10 Ma S, Zhang J, Zeng M, Yun Q, Guo W, Zheng Y, et al.: Epidemiological parameters of coronavirus disease 2019: a pooled analysis of publicly reported individual data of 1155 cases from seven countries. *medRxiv.* 2020:2020.03.21.20040329
- 11 Qin J, You C, Lin Q, Hu T, Yu S, Zhou X-H: Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv.* 2020;6(33):eabc1202-eabc
- 12 Tan WYT, Wong LY, Leo YS, Toh MPH: Does incubation period of COVID-19 vary with age? A study of epidemiologically linked cases in Singapore. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e197-e
- 13 Tindale LC, Stockdale JE, Coombe M, Garlock ES, Lau WYV, Saraswat M, et al.: Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset. *Elife.* 2020;9:e57149
- 14 Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al.: Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):793-802
- 15 Thompson HA, Mousa A, Dighe A, Fu H, Arnedo-Pena A, Barrett P, et al.: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Setting-specific Transmission Rates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2021
- 16 Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al.: Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(22):2081-90
- 17 Basile K, McPhie K, Carter I, Alderson S, Rahman H, Donovan L, et al.: Cell-based culture of SARS-CoV-2 informs infectivity and safe de-isolation assessments during COVID-19. *Clinical Infectious Diseases.* 2020
- 18 Figueira MD, Luczkowiak J, Lasala F, Pérez-Rivilla A, Delgado R: Persistent SARS-CoV-2 replication in severe COVID-19. *medRxiv.* 2020:2020.06.10.20127837
- 19 La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al.: Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2020;39(6):1059-61
- 20 Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al.: Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille,

- France. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;35:101738
- 21 Perera R, Tso E, Tsang OTY, Tsang DNC, Fung K, Leung YWY, et al.: SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(11):2701-4
- 22 Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al.: Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(32):2001483
- 23 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020:2020.03.05.20030502
- 24 Cai J, Wang X, Zhao J, Ge Y, Xu J, Tian H, et al.: Comparison of Clinical and Epidemiological Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children. *Virologica Sinica*. 2020;35(6):803-10
- 25 Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al.: Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*. 2020;63(5):706-11
- 26 Kim SE, Jeong HS, Yu Y, Shin SU, Kim S, Oh TH, et al.: Viral kinetics of SARS-CoV-2 in asymptomatic carriers and presymptomatic patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;95:441-3
- 27 Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al.: Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1200-4
- 28 Mori H, Obinata H, Murakami W, Tatsuya K, Sasaki H, Miyake Y, et al.: Comparison of COVID-19 disease between young and elderly patients: Hidden viral shedding of COVID-19. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2021;27(1):70-5
- 29 Tan F, Wang K, Liu J, Liu D, Luo J, Zhou R: Viral Transmission and Clinical Features in Asymptomatic Carriers of SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Frontiers in Medicine*. 2020;7(547)
- 30 Xu T, Huang R, Zhu L, Wang J, Cheng J, Zhang B, et al.: Epidemiological and clinical features of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1884-9
- 31 Yang R, Gui X, Xiong Y: Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(5):e2010182-e
- 32 Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J, et al.: Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):833-6
- 33 Zhou R, Li F, Chen F, Liu H, Zheng J, Lei C, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:288-90
- 34 Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin B-L, Lee EJ, Kim BN, et al.: Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(1):73-80
- 35 Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al.: Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):970-1
- 36 Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ: Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 – Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(14):411-5
- 37 Daniells JK, MacCallum HL, Durrheim DN: Asymptomatic COVID-19 or are we missing something? *Communicable Diseases Intelligence*. 2020;44
- 38 Dora AV, Winnett A, Jatt LP, Davar K, Watanabe M, Sohn L, et al.: Universal and Serial Laboratory Testing for SARS-CoV-2 at a Long-Term Care Skilled Nursing Facility for Veterans – Los Angeles, California, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(21):651-5
- 39 Gao Y, Shi C, Chen Y, Shi P, Liu J, Xiao Y, et al.: A cluster of the Corona Virus Disease 2019 caused by incubation period transmission in Wuxi, China. *The Journal of infection*. 2020;80(6):666-70
- 40 Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al.: Multicentre Italian study

- of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(18)
- 41 Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Peng C, et al.: Characteristics of Household Transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(8):1943-6
- 42 London V, McLaren R, Jr., Atallah F, Cepeda C, McCalla S, Fisher N, et al.: The Relationship between Status at Presentation and Outcomes among Pregnant Women with COVID-19. *Am J Perinatol.* 2020;37(10):991-4
- 43 Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al.: SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(17):1663-5
- 44 Lu Y, Li Y, Deng W, Liu M, He Y, Huang L, et al.: Symptomatic Infection is Associated with Prolonged Duration of Viral Shedding in Mild Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study of 110 Children in Wuhan. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2020;39(7):e95-e9
- 45 Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G: Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10)
- 46 Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al.: Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2020;94:154-5
- 47 Park SY, Kim YM, Yi S, Lee S, Na BJ, Kim CB, et al.: Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea. *Emerging infectious diseases.* 2020;26(8):1666-70
- 48 Pham QT, Rabaa MA, Duong HL, Dang QT, Tran DQ, Quach H-L, et al.: The first 100 days of SARS-CoV-2 control in Vietnam. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1130
- 49 Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al.: Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife.* 2020;9
- 50 Song W, Li J, Zou N, Guan W, Pan J, Xu W: Clinical features of pediatric patients with coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Virol.* 2020;127:104377-
- 51 Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al.: The clinical characteristics of COVID-19: a retrospective analysis of 104 patients from the outbreak on board the Diamond Princess cruise ship in Japan. *medRxiv.* 2020:2020.03.18.20038125
- 52 Wang Y, He Y, Tong J, Qin Y, Xie T, Li J, et al.: Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2132-8
- 53 Wu J, Huang Y, Tu C, Bi C, Chen Z, Luo L, et al.: Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(16):2099-108
- 54 Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J, et al.: Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections.* 2020;9(1):833-6
- 55 Zhang W, Long Q, Huang Y, Chen C, Wu J, Hong Y, et al.: Asymptomatic COVID-19 Have Longer Treatment Cycle Than Moderate Type of Confirmed Patients. *medRxiv.* 2020:2020.05.16.20103796
- 56 Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al.: Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. *PLOS Medicine.* 2008;5(3):e74
- 57 Buchholz U, Lehfeld A, Otte im Kampe E, Lindahl M, Lewandowsky M, Hauer B, et al.: Epidemiologie von COVID-19 im Schulsetting. *Epid Bull.* 2021;13:3 -16
- 58 Gesundheit Bf. Liefermengen von Impfstoffdosen 2021 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/faq-covid-19-impfung.html>]
- 59 Tomori DV, Rübsamen N, Berger T, Scholz S, Walde J, Wittenberg I, et al.: Individual social contact data reflected SARS-CoV-2 transmission dynamics during the first wave in Germany better than population mobility data – an analysis based on the COVIMOD study. *medRxiv.* 2021:2021.03.24.21254194
- 60 Institut RK. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19). 12.03.2021

- 61 Betsch C, Wieler LH, Habersaat K and the COSMO group (2020): Rapid, flexible, cost-effective monitoring tool for behavioural insights related to COVID-19 across countries. *The Lancet*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30729-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30729-7)
- 62 Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al.: Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. *PLOS Medicine*. 2008;5(3):e74

Autorinnen und Autoren

^{a)}Stefan Scholz | ^{a)}Maria Waize | ^{b)}Dr. Felix Weidemann |
^{a)}Dr. Marina Treskova-Schwarzbach | ^{a)}Dr. Laura Haas |
^{a)}Dr. Thomas Harder | ^{e)}Prof. Dr. André Karch |
^{c,f)}Dr. Berit Lange | ^{d)}Dr. Alexander Kuhlmann |
^{e)}Dr. Veronika Jäger | ^{a)}Dr. Ole Wichmann

^{a)}Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut, Berlin

^{b)}Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin

^{c)}Abteilung für Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

^{d)}Center for Health Economics Research Hannover, Leibniz Universität Hannover, Hannover sowie Biomedical Research in End-Stage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover

^{e)}Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

^{f)}Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, TI BBD, Inhoffenstr. 7, 38124 Braunschweig

Korrespondenz: ScholzS@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Scholz S, Waize M, Weidemann F, Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Harder T, Karch A, Lange B, Kuhlmann A, Jäger V, Wichmann O: Einfluss von Impfungen und Kontaktreduktionen auf die dritte Welle der SARS-CoV-2-Pandemie und perspektivische Rückkehr zu prä-pandemischem Kontaktverhalten

Epid Bull 2021;13:3-22 | DOI 10.25646/8256

(Dieser Artikel ist online vorab am 31. März 2021 erschienen.)

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Das Projekt ImVaCov wird finanziell unterstützt durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Das Autor*innenteam möchte sich sehr herzlich bei allen Personen bedanken, die das Projekt und das vorliegende Modell durch Daten oder gedanklichen Austausch unterstützt haben. Besonderer Dank geht an die folgenden Personen: Muna Abu Sin und Niklas Willrich und das Team der laborbasierten Surveillance SARS-CoV-2 für die Bereitstellung der Testdaten. Matthias an der Heiden und Andreas Hicketier für Inputs zur Variante B.1.1.7. Der Ständigen Impfkommission sowie der STIKO Geschäftsstelle für Inputs zu Wirksamkeit der Impfungen. Dem Kommunikationsteam von FG33 und dem Konsortium der COSMO-Studie für die Daten zur Impfbereitschaft. Martin Rößler, Josephine Jacob und allen Mitgliedern des Routinedatenkonsortiums für den wertvollen Input zu Vorerkrankungen. Und schließlich allen Mitgliedern des wissenschaftlichen Beirat von ImVaCov, deren fachliche Expertise wesentlich zum vorliegenden Modell beigetragen hat. Dankeschön!