

WIE HÄUFIG SIND KRANKHEITEN?

Grundlegende epidemiologische Konzepte
zum Verständnis der COVID-19-Epidemie



Mai 2020

Vereinigung von Schulen für Public Health in der Europäischen
Region
(ASPHER)

TABLE OF CONTENTS

1 Numbers, proportions, ratios and rates	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	04
2 Crude and adjusted epidemiological measures	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	06
3 Point and period prevalence of a disease	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	07
4 Incidence of a disease, cumulative incidence and attack rate	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	08
5 Case fatality rate and infection fatality rate	J. Pinto Da Costa	09
6 Recovery rate	C. Signorelli, B. Frascella	11
7 Mortality rate, cumulative death rate and excess mortality	J.M. Martin-Moreno, A. Wong	12
8 Standardized Mortality Ratio	J.M. Martin-Moreno, A. Wong	15
9 Sensitivity and Specificity	A. Wong	17
10 Positive predictive value, negative predictive value and overall efficacy of a screening program	T. Weitzel, M. Bertin	20
11 Random error, bias, sample, iceberg phenomenon	T. Weitzel	23
12 R_0, R_t and the epidemic curve	C. Signorelli, M. Bertin, T. Weitzel, B.Frascella	25
13 Epidemiological surveillance	M. Sheek-Hussein	29
14 Epidemiological trend	M. Sheek-Hussein	31
15 Herd Immunity	J. Pinto Da Costa	33

SENIOR BOARD: C Signorelli (Italy), M Bertin (France), L Chambaud (France) , K Czabanowska (The Netherlands), N Davidovitch (Israel), A Fernandez (Spain), M Green (Israel), H Lopes (Portugal), JM Martin-Moreno (Spain), A Mason-Jones (United Kingdom), John Middleton (United Kingdom), A Odone (Italy), J Reid (United Kingdom), M Sheek-Hussein (United Arab Emirates) | **YOUNG BOARD:** B Frascella (Italy), J Pinto Da Costa (Portugal), T Weitzel (Denmark), A Wong (Hong Kong) | **ASPHER SEKRETARIAT:** R Otok, L Leighton, N Nathan

FOREWORD

There are over a hundred definitions of epidemiology. The one I use is “the study of disease in populations”. It's simple and easy to remember.... Epidemiologists will probably question if it's right...

There has never been a greater interest in epidemiology than right now in the COVID-19 pandemic. There are have-a-go epidemiologists from all walks of life – people who use numbers for a living – mathematicians, statisticians, geographers, philosophers computer programmers, even accountants and quantity surveyors can be found showing their insights on the twitter sphere. There is some brilliant stuff out there, and new ways of presenting data hopefully giving us all new knowledge to keep people safe and stop the spread of this terrible virus. Our major newspapers have built up extensive repositories of data often shared for free, sometimes ahead of academic institutions and national governments. And in the common parlance, who would have imagined three months ago we would all be talking “epidemiology”, “ R_0 ”, “ R_t ”, “prevalence”, “incidence”, “predictive value” and many more terms. But we must also encourage our politicians and public to get beyond a superficial understanding of the terms they are using and recognise some of the pitfalls, misconceptions and potential errors inherent in what we do.

It is necessary for us all to understand what we mean by these terms. Colleagues in the Association of Schools of Public Health in the European Region (ASPHER) – the oldest Association of Public Health – represent the great teaching engines of public health in Europe and beyond. This rapidly constructed compendium will hopefully help journalists, business consultants, other stakeholders and also members of the general public to develop their knowledge and expand the power of citizen science. We are all citizens of the world now, and we must all play our part in controlling and preventing the further spread of this pandemic.

I commend this glossary to epidemiology, translated in five languages, to you all.

*John Middleton
Präsident ASPHER*

1. Absolute und relative Zahlen, Verhältniszahlen und Raten

Standarddefinitionen:

ABSOLUTE ZAHL: Die Häufigkeit eines Phänomens, das nicht von anderen Zahlen abhängig ist (i.e. einfaches Zählen).

RELATIVE ZAHL: Werte, die von anderen Häufigkeiten oder Zahlen abhängig sind.

PROPORTION (Anteil): Eine Art von Bruchrechnung, bei welcher der Zähler im Nenner enthalten ist. Die Werte einer Verhältniszahl (eines Anteils) reichen von 0 bis 1 und können in Dezimalzahlen oder Prozentangaben (0% bis 100%) ausgedrückt werden.

VERHÄLTNISZAHL (Ratio): Eine Bruchrechnung, bei welcher der Zähler nicht im Nenner enthalten ist.

RATE: Ein Maß für die Häufigkeit des Auftretens eines Phänomens in einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum. Eine Rate setzt sich zusammen aus einem Zähler (d.h. die Anzahl der Fälle), einem Nenner (der die definierte Population – eventuell an einem bestimmten Ort, einer Region oder einem Land – und den angegebenen Zeitraum, in dem die Ereignisse aufgetreten sind, beinhaltet) und normalerweise einem Multiplikator (beispielsweise 100, 1 000, 100 000 etc.).

$$Rate = \frac{Zahl\ der\ Ereignisse\ innerhalb\ einer\ bestimmten\ Zeit}{Personen - Zeit\ (Summe\ der\ Beobachtungszeit\ für\ alle\ Personen)} \times 10^n$$

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Die **absolute Zahl** der Fälle erfüllt allgemeine administrative Anforderungen wie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte oder die Anzahl der Todesfälle. Um eine klarere Vorstellung von einem Gesundheitsphänomen zu haben, sollte die Zahl der Fälle durch die Referenzpopulation geteilt werden. Das Beispiel in Tabelle 1 bezieht sich auf gemeldete COVID-19-Fälle in fünf Ländern mit unterschiedlich großen Bevölkerungen.

Tabelle 1. COVID-19 Fälle am 25.Mai 2020

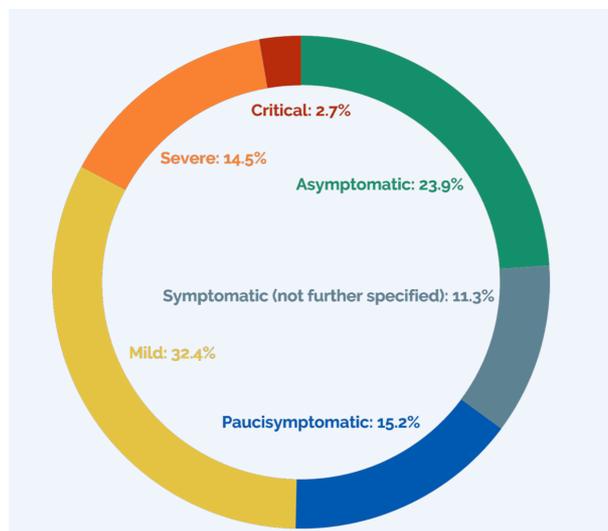
Land	Absolute Zahl der Fälle	Bevölkerung (Millionen)	Zahl der Fälle pro 100.000 Bevölkerung
USA	1 592 599	328 200 000	485.3
Italien	229 858	60 400 000	380.6
Großbritannien	259 563	66 600 000	389.7
Island	1 804	360 000	501.1
Andorra	763	77 000	990.9

(Quelle: <https://www.who.int/> heruntergeladen am 25 Mai 2020)

Ein Beispiel für eine Verhältniszahl ist das Verhältnis der Sterblichkeit von Männern zu Frauen für COVID-19. In Italien beträgt dies nach den am 21. Mai verfügbaren Daten 3: 2. (Epicentro, Istituto Superiore di Sanità)

Der **Anteil** (die Proportion) der asymptomatischen Fälle einer SARS-CoV-2-Infektion ist die Anzahl der asymptomatischen Personen mit positivem Testergebnis geteilt durch die Gesamtzahl der Personen mit positivem Test: Der Zähler ist im Nenner enthalten. Abbildung 1 zeigt den Anteil italienischer Fälle, die asymptomatisch, kritisch, schwer, mild, mild-symptomatisch und nicht weiter spezifiziert waren.

Abbildung 1. Klinische Symptome von COVID-19 Fällen in Italien



(Quelle: Italian National Institute of Health (ISS); erhältlich unter epicentro.iss.it)

Die **Rate** führt die Variable "Zeit" ein. Tabelle 2 zeigt den Vergleich der kumulativen Sterblichkeitsrate von sechs Ländern, d.h. des Anteils einer Bevölkerung, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums (hier vom Beginn der Epidemie bis Mitte Mai 2020) stirbt.

Tabelle 2. Kumulative COVID-19 Mortalitätsrate in ausgewählten Ländern (Stand 15.Mai 2020)

Land	Bestätigte COVID-19 Todesfälle	Population (Million)	COVID-19 Mortalitätsrate (Todesfälle pro Million)
Belgien	8 843	11,42	774,20
Frankreich	27 045	66,99	403,73
Italien	31 106	60,43	514,73
Spanien	27 104	46,72	580,09
Schweden	3 460	10,18	339,78
Großbritannien	33 186	66,49	499,12

(Source: <https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>; heruntergeladen am 14.Mai 2020)

2. Rohe und adjustierte epidemiologische Maßzahlen

Standarddefinition

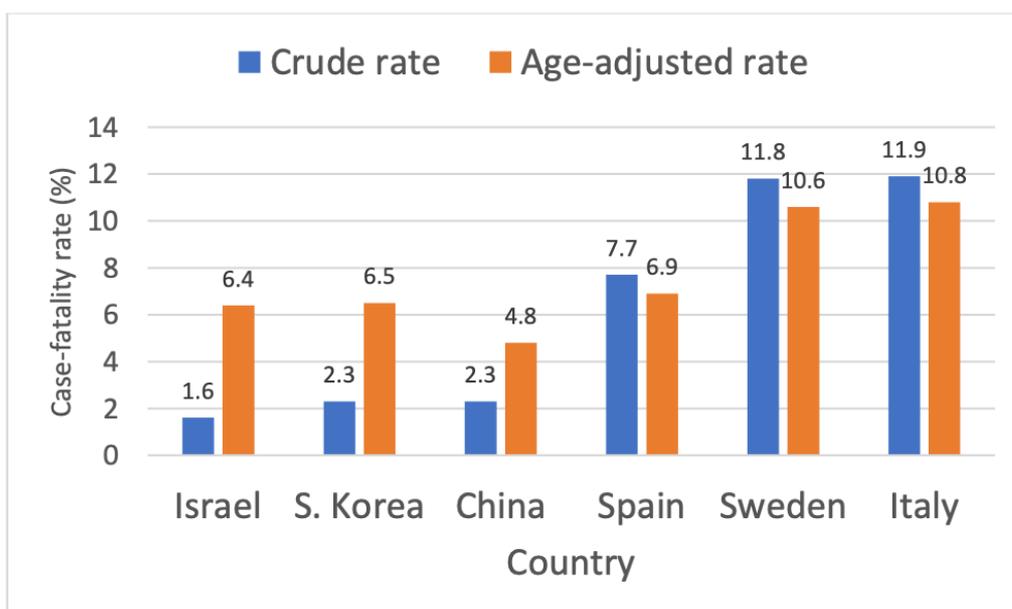
ROH: Eine rohe Maßzahl besteht aus den "rohen" Daten (d. H. Zahl der Fälle geteilt durch die Bevölkerung), die nicht an einen Faktor angepasst sind, der die endgültige Interpretation beeinflussen könnte.

ADJUSTIERT: Die angepasste Maßzahl ist standardisiert, um Faktoren zu berücksichtigen, die das Ergebnis beeinflussen und unsere direkte Interpretation verzerren könnten. Möglicherweise muss die Maßzahl an Alter, Geschlecht, Rasse oder andere wichtige Störfaktoren angepasst werden.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Die **rohe** Sterblichkeitsrate (siehe später) ist das Verhältnis der Zahl aller Todesfälle während des Jahres zur Durchschnittsbevölkerung in diesem Jahr. Es ist leicht zu verstehen, dass die Sterblichkeitsrate umso höher ist, je älter eine Bevölkerung ist. Stattdessen berücksichtigen **altersadjustierte** Maßzahlen (im Beispiel die Sterblichkeitsrate) Unterschiede in der Altersverteilung der Bevölkerung. In dem Beispiel in Abbildung 2 ist der Unterschied zwischen den rohen Letalitätsraten Israels und Spaniens bei COVID-19 nach Adjustierung für das Alter geringer, da die Bevölkerung in Spanien älter ist als in Israel.

Abbildung 2. Rohe und altersadjustierte COVID-19–Letalität in sechs Ländern



(Source: Green MS et al., The confounded crude case-fatality rates for COVID-19 hide more than they reveal - a comparison of age-specific and age-adjusted rates between six countries. Preprint <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>)

3. Punkt- und Periodenprävalenz einer Krankheit

Standarddefinition

PRÄVALENZ EINER KRANKHEIT: Ein Maß für die Häufigkeit des Auftretens von Krankheiten: Die Gesamtzahl der Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer Krankheit leiden, geteilt durch die Bevölkerung, bei der zu diesem Zeitpunkt das Risiko besteht, an der Krankheit zu erkranken. Dies ist eine Momentaufnahme der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt (**Punktprävalenz**).

PERIODENPRÄVALENZ EINER KRANKHEIT: Der Anteil der Personen mit einer Krankheit während eines definierten Zeitraums. Um eine Periodenprävalenz zu berechnen, muss der am besten geeignete Nenner für die Periode gefunden werden. Die Prävalenz unterscheidet sich von der Inzidenz darin, dass die Prävalenz alle neuen und bereits bestehenden Fälle in der Bevölkerung zum angegebenen Zeitpunkt umfasst, während die Inzidenz nur auf neue Fälle beschränkt ist.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Normalerweise ist es sinnvoller, die Punktprävalenz (zu einem bestimmten Zeitpunkt) zu berechnen, beispielsweise die Anzahl der von einer Krankheit betroffenen Personen (z.B. sind 5% der EU-Bevölkerung von Diabetes betroffen). Im Falle einer Epidemie einer neuen Krankheit wie COVID-19 ist es möglicherweise sinnvoller, die Periodenprävalenz zu berechnen (wie viele Menschen wurden seit Beginn der Epidemie infiziert). Es ist zu beachten, dass sich die Prävalenz bei nicht-übertragbaren Krankheiten weniger verändert als bei Infektionskrankheiten, bei denen schnell eine Heilung erfolgen kann.



Abbildung 3 zeigt die geschätzte Prävalenz von COVID-19 nach Region in Italien. Dies ist die Prävalenz der Krankheit, die für den Zeitraum vom Beginn der Epidemie bis heute geschätzt wurde.

Abbildung 3. Die geschätzte Periodenprävalenz von COVID-19 in Italien (Stand 7.04.2020)

(Quelle: Signorelli C et al., COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population, Acta Biomed 2020)

4. Inzidenz einer Krankheit, kumulative Inzidenz und Befallsrate

Standarddefinition

INZIDENZ EINER KRANKHEIT: Die Anzahl neuer Fälle einer Krankheit, die während eines bestimmten Zeitraums in einer definierten Population auftreten. Sie kann als Inzidenz-Anteil (wenn alle Personen im Zähler, also diejenigen, die eine Krankheit entwickeln, auch im Nenner enthalten sind, also die gesamte Bevölkerung) oder als Inzidenzrate bzw. als Inzidenzdichte (wenn die Zeit Teil des Nenners ist) gemessen werden (siehe oben für die Definition der Rate).

Die Synonyme für den Inzidenz-Anteil sind zwei wichtige Begriffe im Zusammenhang mit Krankheitsausbrüchen:

KUMULATIVE INZIDENZ: Der Anteil der Bevölkerung unter Risiko (d.h. alle bei denen ein Erkrankungsrisiko besteht) der die Krankheit in einem bestimmten Zeitraum entwickelt.

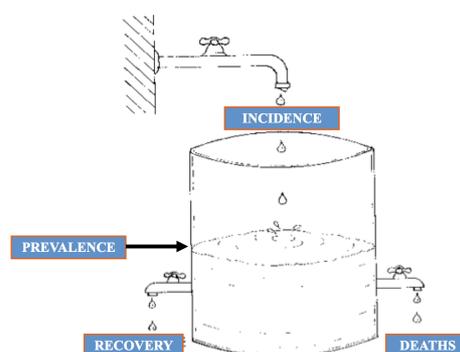
BEFALLSRATE: Der Anteil einer Gruppe, der die untersuchte Krankheit während der Beobachtungszeit entwickelt (diese kann sehr kurz sein, z.B. die Inkubationszeit während eines Ausbruchs).

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Normalerweise wird die Inzidenz pro Jahr pro 1.000 oder 100.000 Einwohner berechnet, abhängig von der Häufigkeit der Krankheit. Im Falle des Ausbruchs einer neuen Krankheit wie COVID-19 ist es zumindest anfänglich sinnvoller, Daten als kumulative Inzidenz darzustellen.

Die zugrunde liegenden Konzepte für Inzidenz und Prävalenz hängen zusammen. Die Prävalenz misst, wie stark sich eine Krankheit oder ein Zustand zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Population ausbreitet, und ist eine Funktion der Inzidenz (**Häufigkeit des Auftretens neuer Fälle**) und der durchschnittlichen Dauer des Zustandes (Dauer des Prozesses oder der Krankheit). Die Inzidenz vermittelt somit Informationen über das Risiko einer Ansteckung mit der Krankheit, während die Prävalenz angibt, wie weit verbreitet die Krankheit ist (Abbildung 4).

Abbildung 4. Zusammenhang zwischen Inzidenz und Prävalenz



(Source: Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 7th edition)

5. Letalität und Infektionsrate

Standarddefinition

LETALITÄT: Der Anteil von Personen mit einem bestimmten Zustand (z.B. einer Krankheit), d. H. Fällen, die an diesem Zustand sterben. Der Zähler ist die Anzahl der ursachenspezifischen Todesfälle und der Nenner ist die Anzahl der diagnostizierten Fälle (Inzidenzfälle) dieser Erkrankung. Sie misst die Tödlichkeit einer Erkrankung.

Hier einige Beispiele der Letalität von bekannten Krankheiten:

- *Tollwut:* 100%
- *Pankreaskrebs:* 90%
- *Meningokokken-Infektion:* 10%
- *Influenza:* 0.1%

ROHE LETALITÄT: Die Letalität ohne Adjustierung. Die Formel dafür lautet:

$$\text{Letalität(\%)} = \frac{\text{ZahlderKrankheits – spezifischenTodesfälle}}{\text{ZahlderandieserKrankheitErkranktenwährendeinerbestimmtenZeitperiode}} \times 100$$

ADJUSTIERTE LETALITÄT: Die Letalität wird adjustiert, um Störfaktoren zu berücksichtigen, welche das Ergebnis verändern könnten, z. B. Alter, Underreporting oder Verzögerung zwischen Krankenhausaufenthalt und Tod. Statistische Techniken werden verwendet, um die Raten zwischen den zu vergleichenden Populationen anzupassen.

GESCHÄTZTE LETALITÄT: Wenn die Gesamtzahl der Fälle nicht vollständig bekannt ist, kann sie beispielsweise aus der Zahl der Todesfälle geschätzt werden. Bei einer hohen Anzahl nicht diagnostizierter Fälle würde die Letalität überschätzt. Nach den neuesten Schätzungen variiert die rohe Letalität von COVID-19 zwischen 1,6% und 11% (Green MS et al., 2020), während die geschätzte Letalität zwischen 0,5% und 1,1% schwankt (Russel TW, et al. 2020).

INFEKTIONSSTERBLICHKEIT (Infizierten-Verstorbenen-Anteil, IFR): Der Anteil der Personen mit einer Infektion, die an dieser Infektion sterben. Der Zähler ist die Anzahl der infektionsspezifischen Todesfälle und der Nenner ist die Zahl der Infizierten. Sie misst die Schwere der Erkrankung. Die Formel lautet:

$$\text{IFR(\%)} = \frac{\text{ZahlderaneinerInfektionVerstorbenen}}{\text{ZahlderInfizierten}} \times 100$$

Diese wird während einer Pandemie, bei der nur die diagnostizierten Fälle berücksichtigt werden, nicht sehr häufig verwendet. Sie ist sinnvoller, nachdem umfangreiche serologische Studien durchgeführt wurden.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Die Letalität und die IFR sind keine echten Raten, sondern tatsächlich Proportionen, d.h. der Zähler ist auf die Todesfälle unter den im Nenner enthaltenen Fällen beschränkt.

Nach den Daten der WHO vom 25. Mai 2020 gab es seit Beginn der Epidemie weltweit 5,463.392 Fälle und 344.533 Todesfälle.

Die Letalität würde demnach lauten:

$$\text{Letalität} = \frac{344.533}{5,463.392} \times 100 = 6,3\%$$

Während einer anhaltenden Pandemie ist die Letalität ein schlechter Indikator für das Mortalitätsrisiko, da sich der Nenner nur auf einen Teil der Fälle bezieht (diejenigen, die diagnostiziert und registriert wurden) und von der verwendeten Falldefinition, den Testkriterien und der Testkapazität in den Staaten abhängt. Länder, sodass die Daten schwer vergleichbar sind.

Da die verwendeten PCR-Tests begrenzt sind und derzeit hauptsächlich für Personen mit signifikanter Indikation und mit Symptomen und Risikofaktoren für COVID-19 zur Verfügung stehen und da eine große Zahl von Infektionen mit SARS-CoV-2 zu einer leichten oder sogar asymptomatischen Erkrankung führt, ist es wahrscheinlich, dass die Infektionssterblichkeit deutlich niedriger ist als die Letalität.

6. Genesungsrate

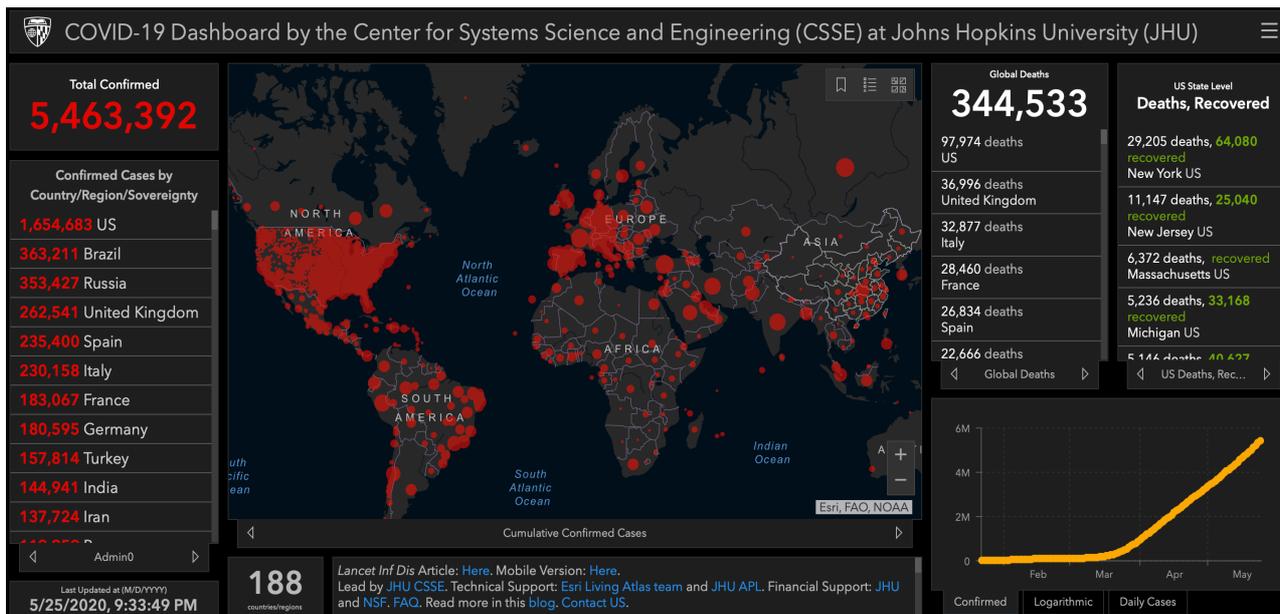
Standarddefinition

GENESUNGSRATE: Die Zahl der von einer spezifischen Krankheit Genesenen, bezogen auf die Zahl der an dieser Krankheit Erkrankten.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Die Genesungsrate ist eine der am häufigsten verbreiteten Zahlen während der COVID-19-Epidemie im Vergleich zur Zahl der Neu-Infizierten. In der ersten Phase der Epidemie war die Anzahl der genesenen Patienten geringer als jene der neuen Fällen (Genesungsrate geringer als die Inzidenz). Nach Erreichen des Gipfels (Abnahme der Zahl der Neuinfektionen) überstieg die Zahl der Genesenen die Zahl der Neuerkrankungen.

Abbildung 5. Darstellung der weltweiten COVID-19 Situation der Johns Hopkins Universität



(Source: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, heruntergeladen am 25.05.20)

Die Gesamtzahl der Verstorbenen und der Genesenen ist auf der rechten Seite der Grafik entnommen werden.

Die Bestätigung wiederhergestellter Fälle wird durch zwei Faktoren verzögert. Erstens haben Länder unterschiedliche Kriterien, um einen Fall als genesen zu definieren. In Italien kann ein Fall beispielsweise erst dann als wieder gesund betrachtet werden, wenn zwei negative Abstriche im Abstand von 48 Stunden vorliegen. Zweitens können infizierte Personen ansteckend bleiben und das Virus relativ lange ausscheiden, selbst nachdem sie sich von der klinischen COVID-19-Krankheit erholt haben.

7. Mortalitätsrate, kumulative Todesrate, Übersterblichkeit

Standarddefinition

MORTALITÄTSRATE: Maß für die Zahl der Todesfälle (gesamt oder aufgrund einer bestimmten Todesursache) in einer bestimmten Bevölkerung im Verhältnis zur Größe dieser Bevölkerung pro Zeiteinheit.

Der Zähler ist die Zahl der Personen, die während einer bestimmten Zeitperiode sterben. Im Nenner steht wird normalerweise die Zahl der Bevölkerung, in welcher die Todesfälle aufgetreten sind (normalerweise geschätzt als die Bevölkerung zur Jahresmitte).

$$\frac{\text{ZahlderGestorbenen}}{\text{ZahlderPersonenunterRisikowährendderZeitperiode}} \times 10^n$$

Es kann eine **rohe Sterblichkeitsrate** (Gesamtzahl aller Todesfälle in einem bestimmten Zeitintervall geteilt durch die Bevölkerung zur Mitte des Intervalls, multipliziert mit 1.000 oder 100.000) oder auch eine **ursachenspezifische Sterblichkeitsrate** (Anzahl der Todesfälle an einer bestimmten Erkrankung in einem bestimmten Zeitintervall) angegeben werden.

KUMULATIVE TODESRATE: Der Anteil einer Gruppe, die in einem bestimmten Zeitintervall stirbt. Dies entspricht dem Inzidenzanteil der Todesfälle.

ÜBERSTERBLICHKEIT: Mortalität, die über dem liegt, was aufgrund der „normalen“ (Nicht-Krisen-) Mortalitätsrate in der beobachteten Bevölkerung zu erwarten wäre. Übersterblichkeit ist somit zusätzliche Sterblichkeit, die auf die Krisenbedingungen zurückzuführen ist.

Übersterblichkeit = beobachtete Sterblichkeit während einer Krise – erwartete Mortalität in Nicht-Krisen-Zeit

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Die Sterblichkeitsrate eines Landes ist die Anzahl der Todesfälle geteilt durch die Bevölkerung, ausgedrückt in Todesfällen pro Million Einwohner. Während der COVID-19-Epidemie wurde die Definition der Zahl der Todesopfer verwendet, insbesondere in den USA, um die Anzahl der Menschen anzugeben, die aufgrund eines Ereignisses wie eines Krieges oder eines Unfalls sterben.

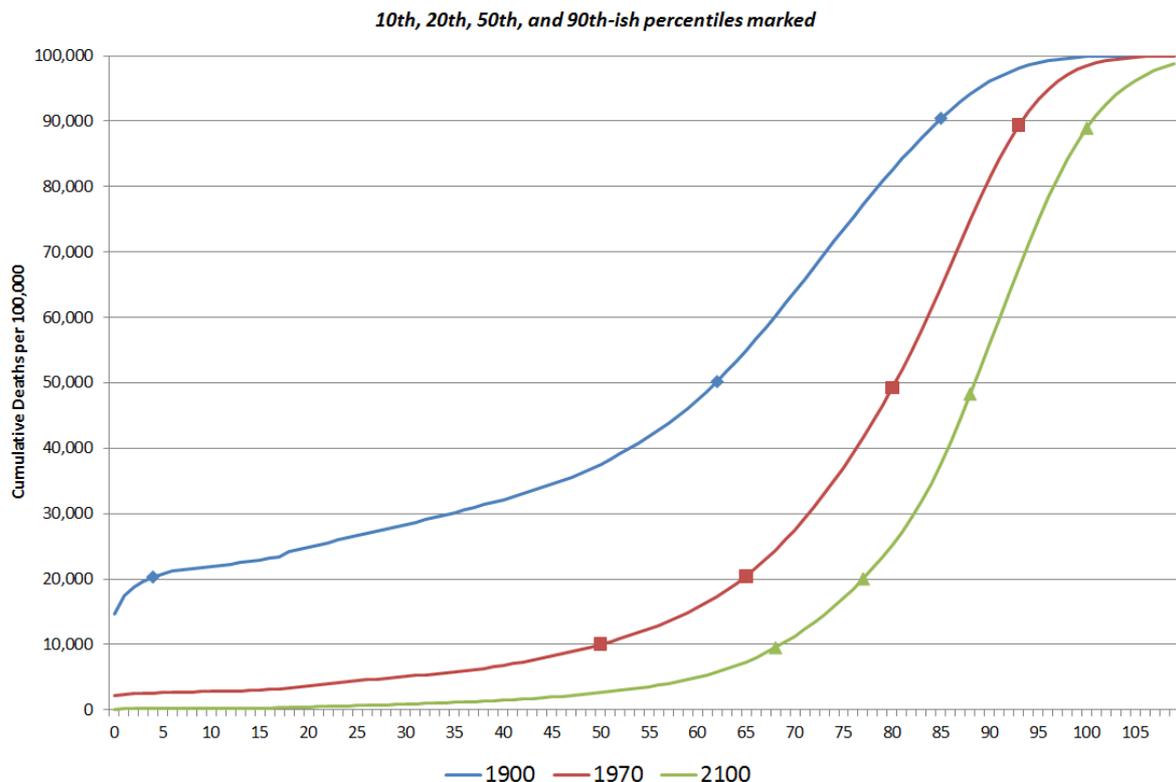
Die kumulative Sterblichkeitsrate bezieht sich auf den Anteil der Personen, die zu Beginn eines bestimmten Zeitraums am Leben sind und in diesem Zeitraum sterben.

Ein Beispiel für die kumulative Sterblichkeitsrate wird auf Seite 5 (Teil 1: Absolute und relative Zahlen, Verhältniszahlen und Raten) gezeigt, in Tabelle 2 der Vergleich zwischen der kumulativen Sterblichkeitsraten einiger Länder.

Das Konzept der kumulativen Sterblichkeitsrate wird durch die Grafik in Abbildung 6 veranschaulicht, welche drei Personengruppen zeigt: geboren 1900, 1970 und 2100 (projizierte

Daten). Zu Beginn des Lebens sind die Todesfälle pro 100.000 für alle drei Gruppen niedrig. Mit der Zeit sterben Menschen und die kumulierten Todesfälle nehmen zu. Mit etwa 100 bis 105 Jahren nähern sich die kumulierten Sterblichkeitsraten für alle drei Gruppen 100%. Der Vergleich der Kurven der Kohorte von 1900 und der Kohorte von 1970 zeigt, dass die kumulative Sterblichkeitsrate für die Kohorte von 1900 in allen Altersgruppen höher ist als für die Kohorte von 1970, was bedeutet, dass die 1970 geborenen Menschen während ihres gesamten Lebens besser überlebten als jene, welche im Jahr 1900 geboren wurden.

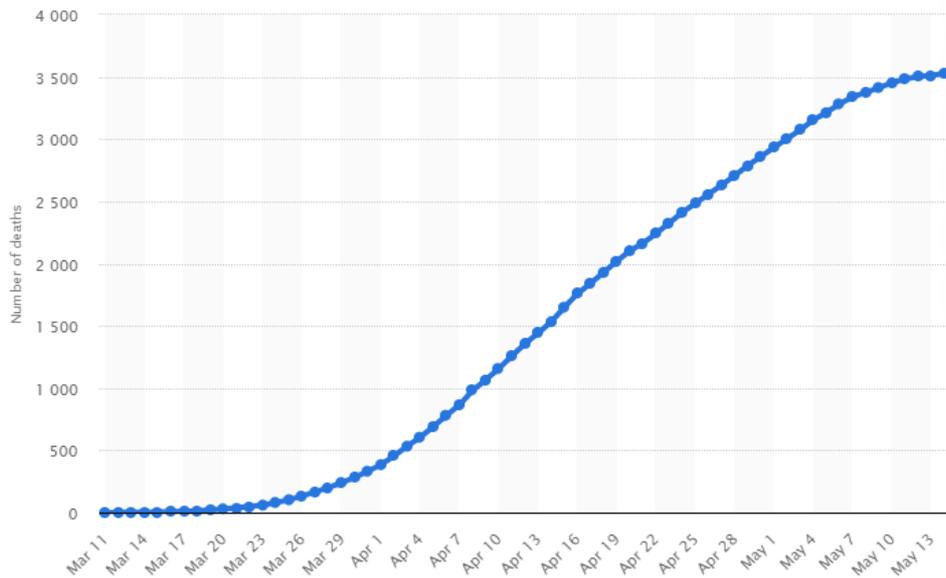
Abbildung 6. Kumulative Sterblichkeit bei Männern nach Geburtskohorte, aktuell und zukünftig.



(Source: Meep. Mortality Monday: How young is “So young to die”?; Retrieved from: <https://stump.marypat.org/article/676/mortality-monday-how-young-is-so-young-to-die>)

Die kumulative Sterblichkeitsrate wird bei der Meldung der COVID-19-Belastung nicht oft verwendet, aber die kumulative Anzahl der COVID-19-Todesfälle wird häufig als beschreibende Maßnahme verwendet. Die Abbildung 7 zeigt ein Beispiel aus Schweden, während in Abbildung 8 der geschätzte Überschuss an Todesfällen in New York City dargestellt ist.

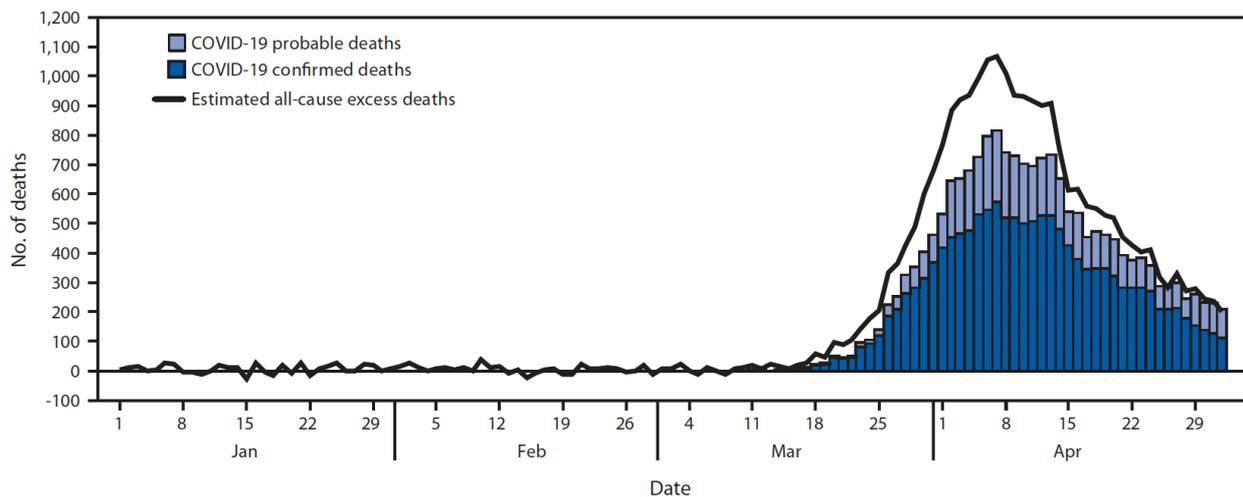
Abbildung 7. Kumulative Zahl an COVID-19 Todesfällen in Schweden (Mitte Mai 2020)



(Source: Statista. Cumulative number of coronavirus (COVID-19 deaths in Sweden since March 11, 2020; Retrieved from: <https://www.statista.com/statistics/1105753/cumulative-coronavirus-deaths-in-sweden/>)

Abbildung 8. Gesamte geschätzte Übersterblichkeit in New York City (am 2. Mai 2020)

FIGURE. Number of laboratory-confirmed* and probable† COVID-19-associated deaths and total estimated excess deaths[§] — New York City, March 11–May 2, 2020



* Death in a person with a positive laboratory test for SARS-CoV-2 RNA.

† Death in a person without a positive test for SARS-CoV-2 RNA but for whom COVID-19, SARS-CoV-2, or a related term was listed as an immediate, underlying, or contributing cause of death on the death certificate.

§ Total excess all-cause deaths were calculated as observed deaths minus expected deaths as determined by a seasonal regression model using mortality data from the period January 1, 2015–May 2, 2020.

(Quelle: MMWR, 15. Mai 2020)

Die projizierte Genauigkeit der Übersterblichkeit hängt weitgehend von den Annahmen der Projektion ab. Da es sich bei COVID-19 um einen anhaltenden Ausbruch handelt und sich die Daten kontinuierlich entwickeln, sind Annahmen, die heute zutreffen, möglicherweise nach einem bestimmten Zeitraum, nachdem neue Daten gesammelt wurden, nicht mehr zutreffend.

8. Standardisierte Sterblichkeitsrate

Standarddefinition

STANDARDISIERTE STERBLICHKEITSRATE (SMR): Das Verhältnis der Anzahl der in einer Bevölkerung über einen bestimmten Zeitraum beobachteten Todesfälle zu der Anzahl, die im selben Zeitraum zu erwarten gewesen wäre, wenn die Studienpopulation die gleichen altersspezifischen Raten wie die Standardbevölkerung hätte. Wenn das Verhältnis größer als eins ist, wird dies als Übersterblichkeit in der Studienpopulation interpretiert. Wenn sie kleiner als eins ist, wird das Ergebnis dahingehend interpretiert, dass die Studienpopulation eine niedrigere Mortalität aufweist als erwartet worden wäre. Das Verhältnis kann direkt als Quotient (Ergebnis der Division) oder als mit dem Faktor 100 multipliziert ausgedrückt werden.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Während der COVID-19-Epidemie wurde die SMR häufig (mit ihren Konfidenzintervallen) verwendet, um die potenzielle Übersterblichkeit der von der Epidemie betroffenen Bevölkerungsgruppen, unter Berücksichtigung der Altersverteilung der Bevölkerung zu bewerten, da ältere Bevölkerungsgruppen eine höhere beobachtete Gesamtmortalität haben.

Die am häufigsten verwendete Standardisierung ist die Altersstandardisierung, da das Alter ein wichtiger Risikofaktor für Krankheit ist. Es kann irreführend sein, wenn die Sterblichkeit zweier Länder mit sehr unterschiedlicher Altersstruktur verglichen werden. Bei vielen Krankheiten ist die Mortalität in einer älteren Bevölkerung tendenziell höher. Tabelle 3 vergleicht die nach Altersgruppen bereinigte Sterblichkeit in drei Ländern.

Tabelle 3. Mortalität und Altersstruktur in England, Belgien und Frankreich

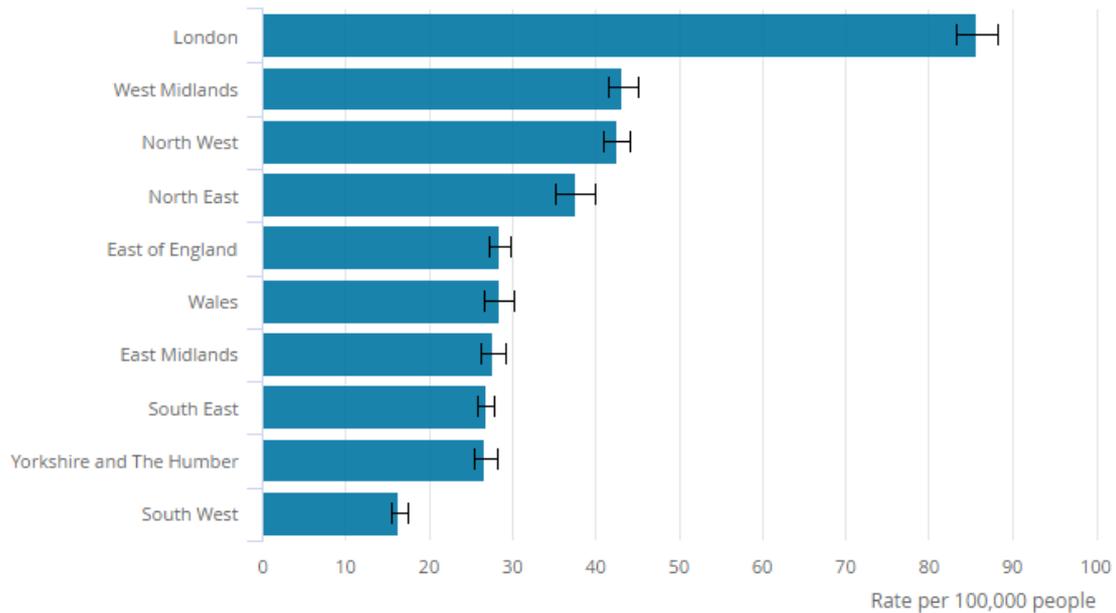
	ENGLAND				BELGIUM				FRANCE		
	Deaths	Population (000)	Deaths per million pop		Deaths	Population (000)	Deaths per million pop		Deaths	Population (000)	Deaths per million pop
80+	533	2439	219	75+	534	1042	512	1444	6231	232	
60-79	261	9394	28	65-74	119	1190	100	320	7315	44	
40-59	271	14161	19	45-64	45	3102	15	151	16991	9	
20-39	66	14304	5	18-44	5	3642	1	16	19325	1	
0-19	1	6290	0	0-17	1	2615	0	0	15411	0	

(Source: Neil Monnery. Adjusting Covid-19 expectations to the age profile of deaths; Retrieved from: <https://blogs.lse.ac.uk/businessreview/2020/04/09/adjusting-covid-19-expectations-to-the-age-profile-of-deaths/>)

Nach der Altersstandardisierung kann die SMR direkt verglichen werden und das Alter kann nicht mehr als Erklärung für einen offensichtlichen Unterschied nicht mehr herangezogen werden. Stattdessen können andere demografische Faktoren wie Geschlecht und sozioökonomischer Status oder Unterschiede im Gesundheitssystem eine Rolle für die Differenz der SMR spielen.

Abbildung 9 zeigt ein Beispiel für den Vergleich der COVID-19-SMR in verschiedenen Regionen Großbritanniens.

Abbildung 9. Altersstandardisierte Mortalitätsrate für Todesfälle im Zusammenhang mit dem Corona-Virus (COVID-19), pro 100 000 Population, England und Wales, nach Land und Region (März-April 2020)



(Source: Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19 by local area and socioeconomic deprivation: deaths occurring between 1 March and 17 April 2020; Retrieved from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsinvolvingcovid19bylocalareasanddeprivation/deathsoccurringbetween1marchand17april>)

9. Sensitivität und Spezifität

Standarddefinition

SENSITIVITÄT EINES TESTS: Gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine tatsächlich erkrankte Person (Fall) vom Test als positiv entdeckt wird. Die Sensitivität ist somit die Wahrscheinlichkeit, einen Fall korrekt zu diagnostizieren, oder die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Fall durch einen Test identifiziert wird (Synonym: Richtig-Positive-Rate).

SPEZIFITÄT EINES TESTS: Gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine gesunde Person (Nicht-Fall) vom Test als negativ bezeichnet wird. Es ist dies somit die Wahrscheinlichkeit, eine nicht erkrankte Person mit einem Test korrekt als negativ zu identifizieren (Synonym: Richtig-Negative-Rate).

Die Beziehungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Vierfelder-Tafel zur Berechnung der Sensitivität, der Spezifität, der Positiven Korrektheit (PPV) und der Negativen Korrektheit (NPV)
(zur Erklärung von PPV und NPV siehe Abschnitt 10).

		Wahrer Status		Gesamt
		Erkrankt	Nicht erkrankt	
Screening-Test Ergebnis	Positiv	a	b	a+b
	Negativ	c	d	c+d
	Gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

- a. Durch den Test erkannte kranke Personen (richtig Positive)
- b. Nicht erkrankte Personen, die positiv getestet wurden (falsch Positive)
- c. Kranke Personen, die durch den Test nicht erkannt wurden (falsch Negative)
- d. Gesunde Personen, die negativ getestet wurden (richtig Negative)

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{b + d}$$

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

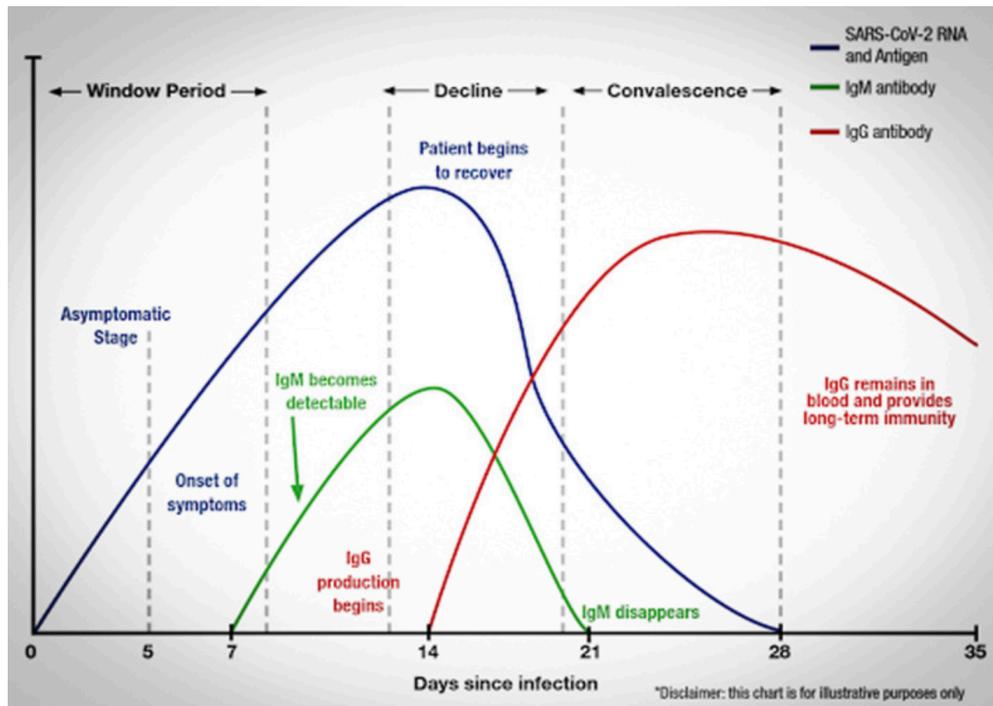
Kein Test ist perfekt und oft gibt es einen Kompromiss zwischen Testleistung und Zeit oder Kosten des Tests. Es ist wichtig zu wissen, wann welche Art von Test zu verwenden ist. In COVID-19 werden verschiedene Screening- und Testmethoden angewendet, und wie ein bestimmter Test verwendet wird, hängt von seiner Empfindlichkeit und Spezifität ab.

Ein Massen-Screening zielt darauf ab, eine große Population zu testen, und Personen mit einem positiven Ergebnis werden einem weiteren Test zur Bestätigung unterzogen. Daher ist es wichtig, einen hoch-sensitiven Test zu verwenden, um die Wahrscheinlichkeit zu minimieren, dass ein Fall übersehen wird, und es ist weniger besorgniserregend, einige falsch-Positive zu haben. Zu Bestätigungszwecken würden man einen hochspezifischen Test bevorzugen, um Nicht-Kranke auszuschließen.

Auf COVID-19 kann getestet werden, indem die virale RNA im Nasen-Rachenraum nachgewiesen wird oder indem Antikörper gegen das Virus im Blut nachgewiesen werden.

Der Nachweis viraler RNA ist hochspezifisch und daher wird dieser Test in vielen Ländern verwendet, um einen COVID-19-Fall zu bestätigen. Der Zeitpunkt des Tests und die Art und Weise, wie die Probe entnommen wird, können jedoch seine Empfindlichkeit beeinflussen. Es ist am besten, eine Person zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen zu testen, da angenommen wird, dass die Viruskonzentration zu dieser Zeit im Verlauf der Krankheit am höchsten ist. Ein Nasen-Rachen-Abstrich wird empfohlen, weil die Viruskonzentration in diesem Bereich bei den meisten Patienten am höchsten ist, während Abstriche aus anderen Regionen oder Speichel eine geringere Sensitivität bedingen können. Das heißt, wenn eine Person zu früh getestet wird (bevor die Symptome auftreten) oder wenn die Probe nicht optimal entnommen wird, steigt die Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen Wertes und es ist wahrscheinlicher, einen Fall zu verpassen. Bei Exposition gegenüber COVID-19 ist IgM der früheste produzierte Antikörper, gefolgt von einer großen Menge IgG. Daher dauert es 3-7 Tage, bis eine mit SARS-CoV-2 infizierte Person nachweisbare IgM-Spiegel produziert, und die meisten Patienten haben 14 Tage nach Auftreten der ersten Symptome nachweisbares IgG (siehe Abbildung 10). Dies bedeutet, dass solche (Antikörper-)Tests in der frühen Phase der Infektion eine geringe Empfindlichkeit aufweisen. Aufgrund der Zeitverzögerung wird der Antikörpertest nicht zur Identifizierung von Fällen für die Isolierung und Behandlung verwendet, er kann jedoch bei einem Massenscreening nützlich sein, wenn die regionale oder landesweite Krankheitslast einschließlich der asymptomatischen Fälle erfasst werden soll. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass Antikörper für einen bestimmten Zeitraum im Körper verbleiben und somit zur Testung auf frühere Infektionen verwendet werden können.

Abbildung 10. Trendanalyse von SARS-CoV-2 RNA, Antigen und Antikörper



(Source: Diazyme Laboratories. Why do we need antibody tests for COVID-19 and how to interpret test results; heruntergeladen von: <https://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests>)

Die Sensitivität und Spezifität von Antikörpertests kann je nach Hersteller stark variieren. Tabelle 5 zeigt die Sensitivität und Spezifität einiger im Handel erhältlicher SARS-CoV-2-Antikörpertests.

Tabelle 5. Sensitivität und Spezifität einiger kommerzieller Tests

HERSTELLER	SENSITIVITÄT	SPEZIFITÄT
ARTON LABORATORIES	42.2%	97.9%
ACRO BIOTECH	83.3%	100%
AUTOBIO DIAGNOSTIC	93.3%	100%
DYNAMIKER	90.0%	100%
CTK BIOTECH	90.0%	100%

(Quelle: Ricco M et al., 2020)

10. Positive Korrektheit, negative Korrektheit und Wirksamkeit eines Screening-Programms

Standarddefinition

SCREENING: Darunter wird die mutmaßliche Identifizierung einer klinisch noch nicht erkannten Krankheit oder eines nicht erkannten Defekts durch Anwendung von Tests, Untersuchungen oder anderen Verfahren, die schnell angewendet werden können, verstanden. Screening-Tests sollten gut zwischen Personen, die wahrscheinlich eine Krankheit haben, und jenen die wahrscheinlich gesund sind, unterscheiden können. Ein Screening-Test soll nicht eine klinische Diagnose ersetzen. Personen mit positiven oder verdächtigen Befunden müssen zur Diagnostik und eventuell notwendigen Behandlung zu ihrem Arzt geschickt werden. Kriterien eines Screening-Tests sind Reliabilität, Schätzung der Fallzahl, Präzision, Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Spezifität sowie Validität umfassen.

VALIDITÄT: Übereinstimmung zwischen Testergebnis und Realität. Die Validität wird üblicherweise als Sensitivität und Spezifität ausgedrückt.

VORHERSAGEWERT EINES SCREENING-TESTS: Die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung anhand der Testergebnisse. Vorhersagewerte eines Tests werden durch die Sensitivität und Spezifität des Tests und durch die Prävalenz des Zustandes bestimmt, nach dem der Test sucht.

POSITIVE KORREKTHEIT (POSITIVE PREDICTIVE VALUE (PPV)): Prozentsatz der richtig-positiven Testergebnisse an allen positiven Tests (Wahrscheinlichkeit mit der eine Person mit positivem Testergebnis auch tatsächlich krank ist).

NEGATIVE KORREKTHEIT (NEGATIVE PREDICTIVE VALUE (NPV)): Prozentsatz der richtig-negativen Testergebnisse an allen negativen Tests (Wahrscheinlichkeit mit der eine Person mit negativem Testergebnis auch tatsächlich den gesuchten Zustand nicht hat).

Nach Tabelle 5 (im vorigen Abschnitt), sind die Formeln für PPV und NPV:

$$PPV = \frac{a}{a + b}$$

$$NPV = \frac{d}{c + d}$$

PRÄZISION: Relative Abwesenheit von Zufallsfehlern.

RELIABILITÄT (REPRODUZIERBARKEIT): Darunter versteht man die Zuverlässigkeit eines Tests. Ein Test weist eine hohe Zuverlässigkeit auf, wenn er bei mehrmaliger Anwendung beim selben Individuum unter gleichen Bedingungen übereinstimmende Ergebnisse erbringt (geringe Schwankung der Testergebnisse).

VALIDITÄT: Relative Abwesenheit von Verzerrungen oder systematischen Fehlern.

ADHÄRENZ: Ein Maß für die Teilnahme an einem Screening-Programm. Wird üblicherweise als Anteil der Personen ausgedrückt, die sich dem Screening-Test unterziehen, gemessen an der Zielpopulation (alle Personen die an dem Screening-Test teilnehmen können).

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

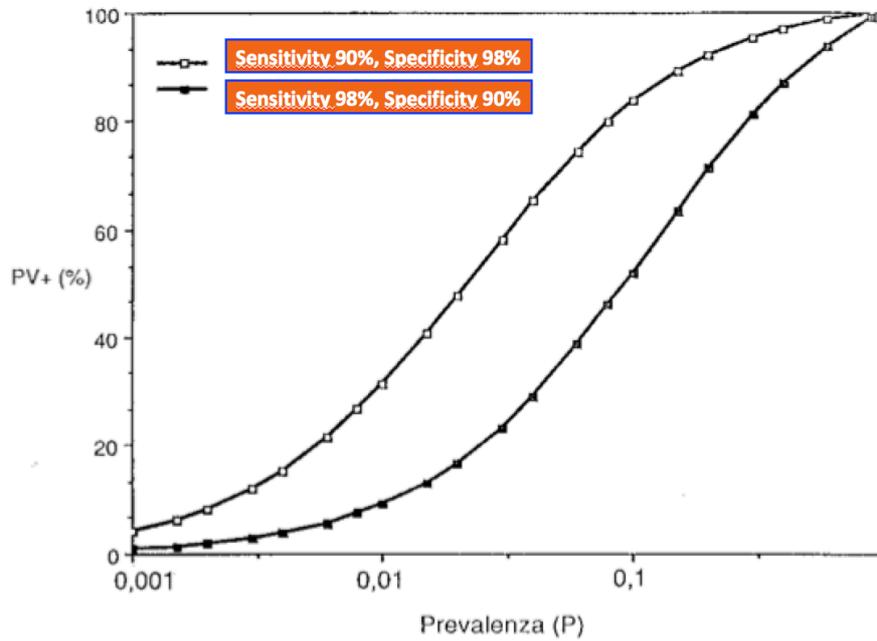
Ein signifikanter Anteil von COVID-19-Fällen resultiert aus der Übertragung des Virus durch asymptomatische oder prä-symptomatische Fälle. **Screening** ist eine weit verbreitete Strategie, bei der große Populationen getestet werden, um diese nicht erkannten Infektionen zu finden. Ihr Ziel ist es, so viele Fälle wie möglich zu identifizieren und die Ausbreitung in der Bevölkerung abzuschätzen. Eine hohe Teilnahmequote (Adhärenz) an Screenings ist daher wichtig.

Ein Screening-Test muss hohe Qualitätsstandards erfüllen, um effizient zu sein: Er muss in der Lage sein, das Vorhandensein des Virus korrekt zu erkennen, Fälle genau zu identifizieren und präzise zu sein, um Fehler möglichst klein zu halten. Darüber hinaus muss der Test eine hohe Reliabilität besitzen, was bedeutet, dass er bei jeder Verwendung konsistente Ergebnisse liefert.

Ein Screening-Test diagnostiziert jedoch fast nie alle getesteten Personen richtig. Manche Ergebnisse sind falsch-positiv, ein Testergebnis, das eine Person fälschlicherweise als infiziert bezeichnet, oder sie sind falsch-negativ, ein Testergebnis, das eine infizierte Person nicht identifizieren würde. Um die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven oder eines falsch-negativen Testergebnisses festzustellen, werden **Vorhersagewerte** dieser Tests berechnet. Die Vorhersagewerte (**Korrektheiten**) werden durch die Spezifität und Sensitivität des Tests bestimmt (siehe Abschnitt 9), und durch die Prävalenz der Krankheit in der betrachteten Population beeinflusst (siehe Abbildung 11).

Derzeit werden viele Virus-Tests und Antikörpertests für COVID-19 entwickelt. Sie unterscheiden sich jedoch in Qualität und Vorhersagewert, was die Effizienz von Screening-Programmen beeinflusst und in verschiedenen Populationen unterschiedliche Ergebnisse erbringen kann.

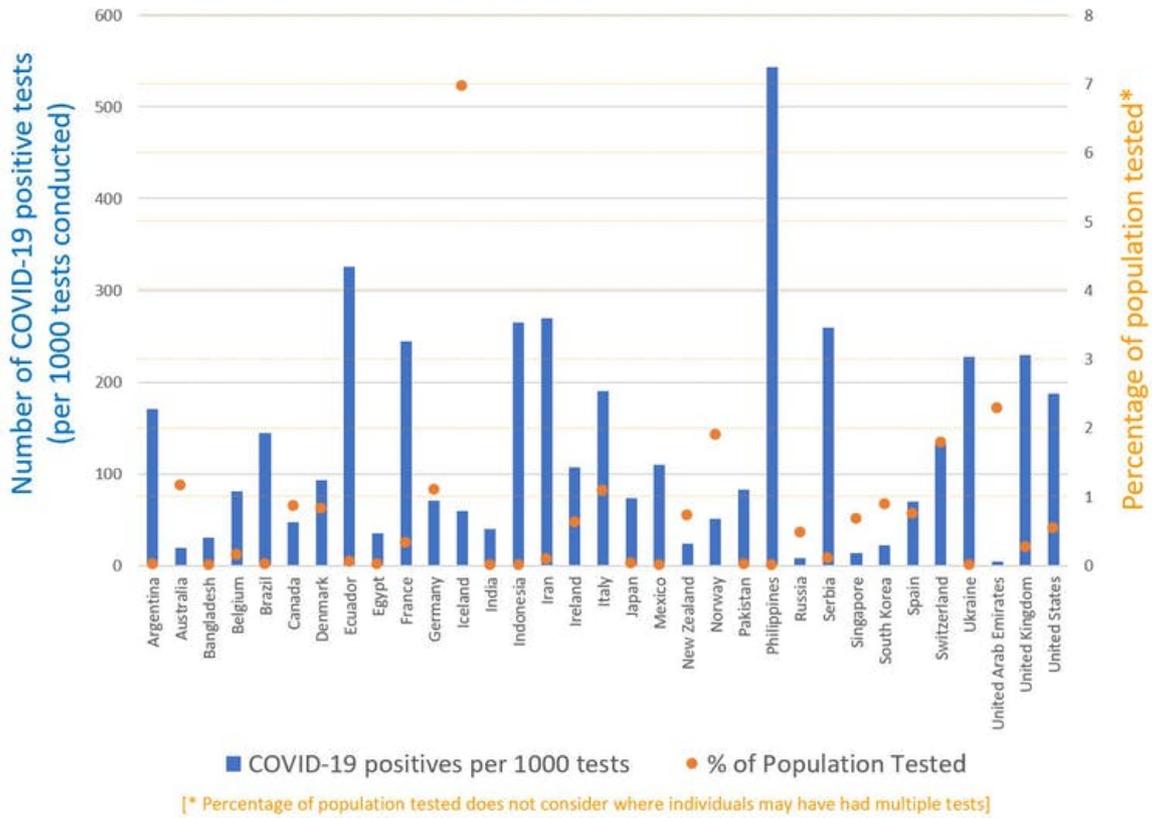
Abbildung 11. Beziehung zwischen positiver Korrektheit (PPV) und Prävalenz (\log_{10} Skala) einer Erkrankung in einer gescreenten Population



(Quelle: Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 2011)

Bei der Interpretation von Fallzahlen ist es wichtig, diese Ergebnisse mit der Gesamtzahl der durchgeführten Tests und dem Anteil der getesteten Bevölkerung zu vergleichen. Wie bei COVID-19 beobachtet wurde, kann das Screening sowohl zwischen den Ländern als auch im Laufe der Zeit sehr unterschiedliche Ergebnisse erbringen (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12. Beziehung zwischen der Zahl positiver Tests und Prozentsatz der Gescreenten



(Quelle: Osborn M. Heruntergeladen von: <https://theconversation.com/the-bar-necessities-5-ways-to-understand-coronavirus-graphs-135537>)

11. Zufallsfehler, Bias, Stichprobe (Sample), Eisberg-Phänomen

Standarddefinition

ZUFALLSFEHLER: Ein Fehler tritt aufgrund zufälliger Abweichungen bei der Beobachtung oder Messung auf. Das Vergrößern der Stichprobe (Sample) einer Studie kann zufällige Fehler reduzieren, nicht jedoch systematische Verzerrungen.

BIAS (SYSTEMATISCHE VERZERRUNG): Systematische Abweichung der Ergebnisse von der Wirklichkeit. Ein Fehler bei der Konzeption und dem Design einer Studie (oder bei der **Sammlung, Analyse, Interpretation, Berichterstattung, Veröffentlichung** oder Überprüfung von Daten), der zu Ergebnissen oder Schlussfolgerungen führt, die sich systematisch von der Wirklichkeit unterscheiden.

SELEKTIONS-BIAS: Eine Verzerrung, die durch die Art der Auswahl einer Stichprobe verursacht wird. Zum Beispiel, wenn die Stichprobe nicht repräsentativ für die Population ist, weil einige Merkmale in der Studienpopulation über- oder unterrepräsentiert sind.

INFORMATIONEN-BIAS: Eine Verzerrung, die durch eine Fehlklassifizierung des Status der in die Studie einbezogenen Probanden verursacht wird (z. B. Symptome, Risikofaktoren).

STICHPROBE (SAMPLE): Eine Untergruppe der Bevölkerung, die in einer Studie untersucht wird.

EISBERG-PHÄNOMEN: Der Teil der Erkrankten, der trotz der diagnostischen Bemühungen im medizinischen System und der Verfahren zur Überwachung von Krankheiten nicht erfasst oder unentdeckt bleibt, wird als „untergetauchter Teil des Eisberges“ bezeichnet. Erkrankte oder diagnostizierte Erkrankte (Fälle) sind die „Spitze des Eisbergs“. Der untergetauchte Teil umfasst Kranke, die nicht medizinisch behandelt, medizinisch behandelt, aber nicht genau diagnostiziert oder diagnostiziert, aber nicht gemeldet wurden.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Bei der Durchführung epidemiologischer Studien zu COVID-19 wird eine Gruppe von Personen ausgewählt, die untersucht werden soll, die **Zielpopulation**. Aus dieser Zielgruppe wird eine Reihe von Personen ausgewählt, die an der Studie teilnehmen möchten. Dies wird als **Stichprobe** oder **Sample** bezeichnet. Diese Stichprobe sollte repräsentativ für die Bevölkerung sein, damit die Forscher anhand der Ergebnisse Rückschlüsse auf verschiedene Aspekte von COVID-19 in der Zielpopulation ziehen können.

Die Sammlung der Daten einer Studie kann durch Zufallsfehler und Verzerrungen (Bias) verfälscht sein.

Zufallsfehler können aufgrund unbekannter und unerwarteter Änderungen bei Beobachtung und Messung auftreten. Eine größere Stichprobe kann die Auswirkung solcher Fehler auf die Studienergebnisse minimieren.

Bias ist ein systematischer Fehler, der zu irreführenden Studienergebnissen führt. Er kann auf verschiedene Arten auftreten:

1. Der **Selektions-Bias** (Auswahlverzerrung) bezieht sich auf Probleme bei der Auswahl der Stichprobe für eine Studie, wodurch sie für die Zielgruppe nicht repräsentativ ist. Die großen Unterschiede in den Studien zu COVID-19-Todesfällen zwischen den Ländern können auf Auswahlverzerrungen zurückgeführt werden, da jedes Land seine Todesfälle auf unterschiedliche Weise erfasst.

Bei Verwendung der gemeldeten Fälle für den Nenner der Raten für COVID-19 ist ein Selektions-Bias eindeutig vorhanden. Wenn nur Personen mit schwereren Symptomen getestet werden, wirkt sich dies auf den Nenner der Inzidenzraten und der Sterblichkeitsraten aus. Diese Raten werden somit von der Teststrategie jedes Landes beeinflusst. Wenn Personen mit mildereren Symptomen in die Tests miteinbezogen werden, verringert dies wahrscheinlich die Inzidenz und die Sterblichkeitsrate.

Wenn nur Todesfälle in Krankenhäusern gezählt werden, kann sich ein Selektions-Bias auch auf den Zähler auswirken.

2. Ein **Informations-Bias** ergibt sich aus der Fehlklassifizierung von Symptomen oder Risikofaktoren der Studienteilnehmer. Dies ist häufig das Ergebnis unvollständiger medizinischer Aufzeichnungen, Testfehler oder der Fehlinterpretation von Aufzeichnungen. Dies ist eine Gefahr bei COVID-19-Studien, weil exponierte/infizierte Personen möglicherweise als nicht exponiert/nicht infiziert eingestuft werden könnten und umgekehrt.

Aufgrund der Art und Weise, in der die Todesursache codiert ist, kann im Zähler der COVID-19-Inzidenz und der Sterblichkeitsrate ein Informations-Bias vorhanden sein. Dies könnte insbesondere bei älteren Menschen mit mehreren Komorbiditäten problematisch sein, was zu Schwierigkeiten bei der Zuordnung der wahren Todesursache führen kann.

Eine gleichartige Verzerrung der wahren Verhältnisse kann auch im Nenner der Inzidenz- und Todesrate auftreten. Der Einschluss und Ausschluss von COVID-19-Fällen hängt von der Sensitivität und Spezifität der Diagnoseverfahren ab.

3. Eine **Melde-Verzögerung** auf, wenn zwischen der Meldung des Falles und der Meldung des Todes eine Zeitspanne liegt, die bis zu mehreren Wochen lang sein kann. In Länderberichten werden Fälle und Todesfälle normalerweise gleichzeitig gemeldet, sodass die Fälle im Nenner normalerweise den tatsächlichen Nenner überschätzen. Dies sollte eigentlich die Anzahl der Fälle sein, die bereits früher gemeldet wurden. Dies wird sich dramatischer auswirken, wenn die Zahl der Fälle rapide steigt.

Das „**Eisberg-Phänomen**“ ist eine Metapher, mit der erklärt werden kann, dass ein Gesundheitsphänomen nicht immer beobachtet und gemeldet wird. Dies gilt ganz offensichtlich für COVID-19, bei dem nur ein geringer Anteil der Fälle bekannt ist (die Spitze des Eisbergs) (siehe Abbildung 13). Der unter Wasser liegende Teil repräsentiert alle Fälle, die unentdeckt bleiben oder nicht gemeldet werden. Dies umfasst asymptomatische oder milde Fälle, aber auch Fälle, die nicht medizinisch behandelt oder nicht richtig diagnostiziert werden. Diese Zahl kann

10- bis 25-mal höher sein als die gemeldeten Fälle von COVID-19, was stark von der Anzahl der durchgeführten Tests abhängt.

Abbildung 13. Darstellung des Eisberg-Phänomens



(Source: Reddy D. et al,

2017)

12. R_0 , R_t und die Epidemiekurve

Standarddefinition

BASISREPRODUKTIONSZAHL (R_0): Gibt an, wie viele Menschen durchschnittlich von einer infizierten Person angesteckt werden, wenn praktisch die gesamte Bevölkerung suszeptibel (nicht immun gegen die Krankheit) ist.

Table 7. Basisreproduktionszahl (R_0) einiger Infektionskrankheiten

Krankheit	Übertragung	R_0
Masern	Aerosol	12–18
Windpocken (Varizellen)	Aerosol	10–12
Mumps	Tröpfchen	10–12
Poliomyelitis	Fäkal–oral	5–7
Röteln	Tröpfchen	5–7
Keuchhusten	Tröpfchen	5.5
Pocken	Tröpfchen	3.5–6
COVID-19	Tröpfchen	1.94–5.7
HIV/AIDS	Körperflüssigkeiten	2–5
SARS	Tröpfchen	0.19–1.08
Erkältung	Tröpfchen	2–3
Diphtherie	Speichel	1.7–4.3
Grippe (Influenza, 1918-Pandemiestamm)	Tröpfchen	1.4–2.8
Ebola (2014 Ebola-Ausbruch)	Körperflüssigkeiten	1.5–1.9
Grippe (Influenza, 2009-Pandemiestamm)	Tröpfchen	1.4–1.6
Grippe (saisonale Influenza)	Tröpfchen	0.9–2.1
MERS	Tröpfchen	0.3–0.8

(Quelle:
Wikiped

ia mit wissenschaftlichen Einzelnachweisen)

NETTOREPRODUKTIONSZAHL (R_t): Der Wert der Basisreproduktionszahl (R_0) kann sich durch die Einführung vorbeugender Maßnahmen (z. B. körperliche Distanz, Verwendung von Masken usw.) oder durch eine Verringerung der Anzahl anfälliger (suszeptibler) Personen aufgrund einer nach der Infektion erworbenen Immunität oder aufgrund von Impfungen ändern. Diese Reproduktionszahl ist definiert als R_t , d.h. die tatsächliche Übertragungsrate des Virus zu einem gegebenen Zeitpunkt t . Dies bezeichnet in geeigneter Weise die effektive Reproduktionszahl während einer sich entwickelnden Epidemie wie COVID-19.

EPIDEMIEKURVE: Eine grafische Darstellung der Verteilung der Fälle von Anfang an, mit einer linearen oder logarithmischen Skala. Bei der logarithmischen Darstellung wird die vertikale Achse um Größenordnungen (1, 10, 100, 1.000) abgestuft. Dies ist die bevorzugte Methode um eine Epidemie darzustellen die exponentiell wächst, damit große Zahlen nicht die Grafik verzerren.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Eine **Epidemiekurve** eines Ausbruchs ist ein statistisches Diagramm, das die Anzahl der Fälle und ihren zeitlichen Verlauf darstellt. Es zeigt üblicherweise die Zahl neuer Fälle auf der vertikalen Achse und das entsprechende Datum auf der horizontalen Achse. Abbildung 14 zeigt ein Beispiel für die globale Epidemiekurve von COVID-19.

Abbildung 14. Zahl der Fälle von COVID-19 weltweit in linearer (links) und logarithmischer (rechts) Darstellung (Stand 19. Mai 2020)



(Quelle: Heruntergeladen von <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/>)

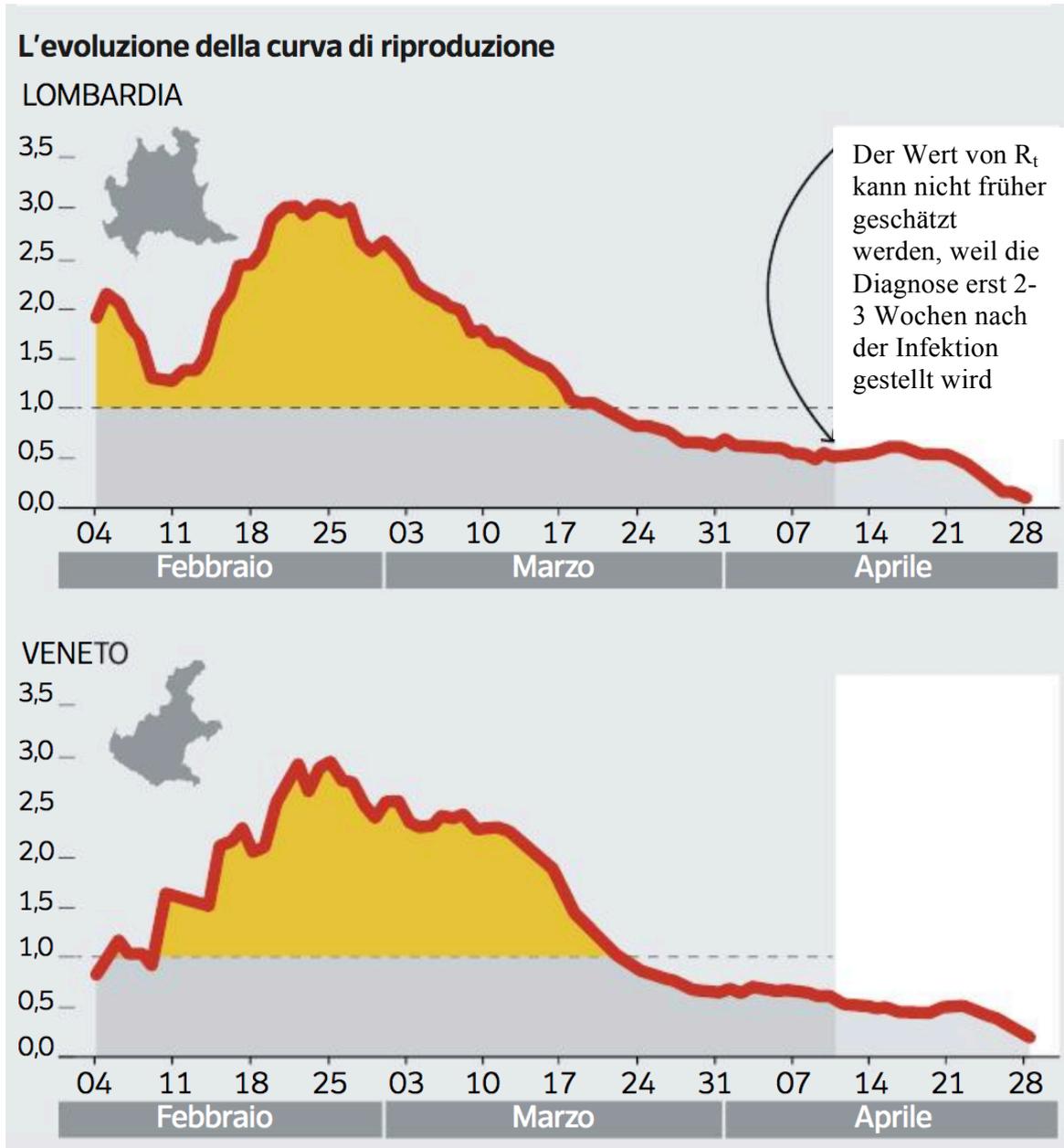
Das Fortschreiten der Epidemiekurve von COVID-19 hängt von der **Basisreproduktionszahl R_0** (ausgesprochen *R Null*) ab, die das Ausbreitungspotential des Virus in der Bevölkerung misst. R_0 kann als die durchschnittliche Anzahl neuer Fälle definiert werden, die durch einen infektiösen Fall in einer vollständig anfälligen Population erzeugt werden. Da das COVID-19 verursachende Virus, SARS-CoV-2, ein neuartiges Virus ist, wurde die Weltbevölkerung zuvor noch nicht exponiert, wodurch effektiv alle anfällig sind.

Im Allgemeinen hängt R_0 von der Zahl der Tage ab, während denen Menschen infektiös sind, von der Anzahl der anfälligen Personen, mit denen sie interagieren, und von der Wahrscheinlichkeit einer Übertragung während einer solchen Interaktion.

Eine Epidemie entsteht nur, wenn R_0 größer als 1 ist. Dies bedeutet, dass jede infizierte Person im Durchschnitt mehr als eine neue Person infiziert. Modellstudien schätzen derzeit den R_0 -Wert von COVID-19 auf 2 bis 3, dies kann sich jedoch ändern.

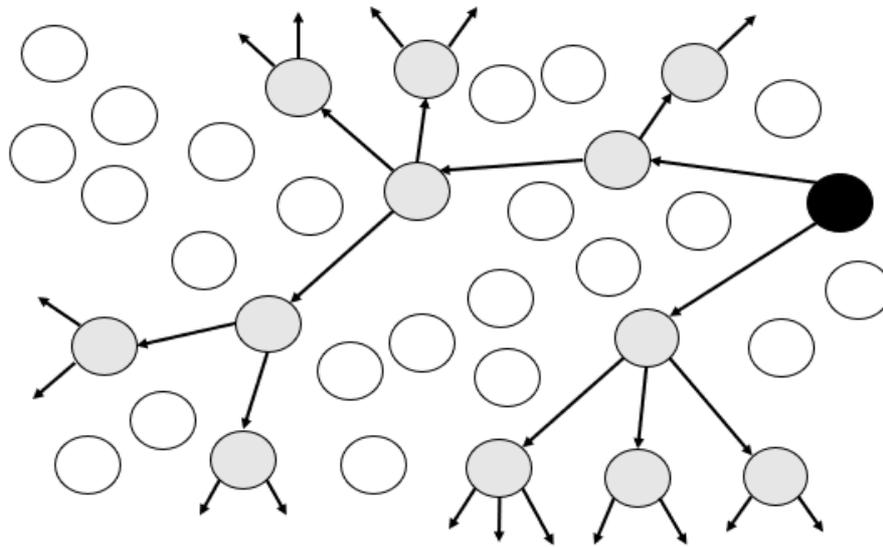
Ein entscheidender Punkt für die Berechnung von R_0 und R_t ist die zuverlässige Information über die Gesamtzahl der infizierten Personen in den verschiedenen geografischen Gebieten sowie über das Datum der Infektion oder das Auftreten von Symptomen, Daten, die im Fall von COVID-19 nicht leicht zu erheben sind. Daher wurden in diesem Zusammenhang R_0 und R_t erst zu einem späteren Zeitpunkt geschätzt (siehe Abbildung 15), und die Nützlichkeit der Verwendung des R_t -Index zur Vorhersage der Entwicklung der Epidemie – wie in Phase 2 der Epidemie vorgeschlagen – scheint nicht durch ausreichende wissenschaftliche Beweise gestützt zu sein, auch aufgrund der häufigen Änderungen der äußeren Bedingungen (Wiedereröffnung von Geschäften, Wiederaufnahme sozialer Kontakte). Abbildung 15 zeigt die geschätzte Reproduktionszahl in zwei italienischen Regionen. Der offizielle Beginn der Epidemie war der 22. Februar, nach diesem Datum wurden progressiv Präventionsmaßnahmen ergriffen und der Index verschob sich von R_0 auf R_t .

Abbildung 15. Entwicklung der Reproduktionszahl in Italien (Lombardei und Venetien)



(Quelle: Corriere della sera, 2020)

Abbildung 16. Schematische Darstellung der Verbreitung von COVID-19 in einer Gruppe von Personen



(Quelle: ASPHER)

Der schwarze Punkt am rechten Rand (Abbildung 16) repräsentiert eine Person, die das Virus in die Gruppe bringt. Sie infiziert zwei andere Personen, die grauen Punkte, die dann wiederum 5 andere Personen infizieren, und so weiter.

Das Ziel der aktuellen Eindämmungsstrategien, wie z. B. soziale Distanzierung, besteht darin, R_0 unter 1 zu drücken. Dies würde bedeuten, dass eine infizierte Person im Durchschnitt weniger als eine andere Person infiziert, was zum Abklingen der Epidemie führt.

Da COVID-19 eine gewisse Immunität verleihen könnte, ändert sich während der Entwicklung der Epidemie das Potenzial des Virus, sich zu verbreiten. Mehr Menschen werden nach ihrer Infektion immun und die Zahl der Anfälligen in der Bevölkerung nimmt ab. Dies wird durch die **effektive Reproduktionszahl** gemessen, die als R_t bezeichnet wird.

Man muss jedoch bedenken, dass verschiedene Kontextfaktoren wie Verhalten oder Lebensbedingungen die Ausbreitung beeinflussen können. Dies führt, abhängig vom jeweiligen Setting, zu unterschiedlichen R_t .

13. Epidemiologische Überwachung

Standarddefinition

FALL-DEFINITION: Festlegung einheitlicher Standardkriterien für die Kategorisierung nach Person, Ort, Zeit und klinischen Merkmalen (CDC 2020).

KRITERIEN FÜR FALL-DEFINITION:

- I. **VERDACHTSFALL:** Nicht näher bezeichnete Zeichen und Symptome
- II. **WAHRSCHEINLICHER FALL:** Erfüllung klinischer Kriterien und epidemiologischer Zusammenhang
- III. **BESTÄTIGTER FALL:** Bestätigung durch Labor-Befund

FALLSUCHE: Zuerst wird die primäre Quelle identifiziert, jene Person, welche die Gesundheitsbehörden als Indexfall vermuten. Danach ist es das Ziel, so viele Fälle wie möglich zu identifizieren und zu verfolgen, um das Ausmaß des Ausbruchs festzustellen.

KONTAKTVERFOLGUNG: „Kontakte“ sind Personen, die während der Inkubationszeit oder im symptomatischen Stadium der Krankheit mit einer infizierten Person in Kontakt gekommen sind und daher möglicherweise infiziert sind. Ein wichtiger Teil des Prozesses der epidemiologischen Überwachung besteht darin, die Kontakte infizierter Personen zu verfolgen, Informationen über ihren aktuellen Infektionsstatus zu sammeln und diesen zu verfolgen, um das Auftreten von Symptomen festzustellen. Anschließend könnten diese Personen von den Gesundheitsbehörden unter Quarantäne gestellt werden. Während der COVID-19-Pandemie wurde in einigen Ländern die Verwendung digitaler Kontaktverfolgung implementiert. Trotz ihrer Effizienz kann diese Methode wichtige Datenschutzprobleme aufwerfen, die mit den Erfordernissen der Gesundheitsbehörden in Einklang gebracht werden müssen.

INKUBATIONSZEIT: Die Inkubationszeit ist im Wesentlichen die Zeit zwischen der Exposition gegenüber dem Erreger bis zum Einsetzen der Erreger-spezifischen Symptome. Beispielsweise wird angenommen, dass sich die Inkubationszeit für COVID-19 auf 14 Tage erstreckt, mit einer mittleren Zeit von 4 bis 5 Tagen ab dem Auftreten von Symptomen.

ISOLATION: trennt kranke Menschen mit einer ansteckenden Krankheit von Menschen, die nicht krank sind.

QUARANTÄNE: trennt und beschränkt die Bewegung von Menschen, die einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt waren, um festzustellen, ob sie krank werden.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Die Weltgesundheitsorganisation veröffentlichte eine vorläufige Anleitung zur Durchführung einer genauen **Kontaktverfolgung**. Sie gibt an, dass die Rückverfolgung von Kontakten nur dann wirksam sein kann, wenn die Länder über ausreichende Kapazitäten verfügen, um verdächtige Fälle rechtzeitig zu testen. Andernfalls können sich Test- und Kontaktverfolgungsstrategien auf bestimmte Settings mit hohem Risiko für schutzbedürftige Personen, wie Krankenhäuser und Pflegeheime, konzentrieren.

Die Begriffe **Quarantäne** und **Isolation** sind eng mit der Pest verbunden und gehen auf das Jahr 1377 zurück. Der Chefarzt von Ragusa, Jakob von Padua, richtete außerhalb der Stadtmauern einen

Ort für die Behandlung von kranken (oder vermutlich infizierten) Bürgern ein und um Reisende für 40 Tage festzusetzen. Darüber hinaus errichtete Venedig 1423 eine der ersten bekannten „Lazzaretto“ (Quarantänestation) auf einer Insel in der Nähe der Stadt, und das venezianische System wurde zum Vorbild für andere europäische Länder.
(Quelle: Cosmacini G. et al., 2001; Sehdev P.S. et al., 2002)

Eine Quarantäne dauert jedoch nicht unbedingt 40 Tage, ihre Dauer hängt von der maximalen Inkubationszeit einer Krankheit ab. Beispielsweise beträgt die Inkubationszeit von Masern 9 bis 15 Tage, für MERS-CoV 5 bis 7 Tage und schließlich hat die Influenza eine Inkubationszeit, die von einigen Stunden bis zu einigen Tagen dauert.

Eine möglichst genaue Schätzung der maximalen Dauer der Inkubationszeit ist erforderlich, um Interventionen im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu planen, einschließlich aktiver Überwachung, Infektionskontrolle und Modellierung der Epidemie.



Nach einer Studie der Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, die in den Annals of Internal Medicine veröffentlicht wurde, hat COVID-19 eine mittlere Inkubationszeit, die auf 2 bis 14 Tage geschätzt wird. 97,5% der Menschen entwickeln innerhalb von 11,5 Tagen nach der Exposition Symptome. Daher erscheint die empfohlene Quarantänezeit von 14 Tagen als eine angemessene Zeitspanne.

Quarantäne-Maßnahmen wurden seit langem nicht mehr angewendet, sind jedoch in den internationalen Gesundheitsvorschriften (von der WHO verabschiedet) enthalten und werden aufgrund seiner relativ langen Inkubationszeit für COVID-19 eingesetzt, insbesondere für Kontakte bestätigter Fälle und für Gebiete mit hoher Fall-Zahl.



Abbildung 17. Historische Darstellung eines Quarantäne-Gebietes

(Quelle: Malta: view of the quarantine area. Radierung von M-A. Benoist, c. 1770, nach J. Goupy, c. 1725.)

Abbildung 18. Beispiel für ein Leben in Quarantäne im Jahr 2020 während der COVID-19 Pandemie

14. Epidemiologische Verteilungen

Standarddefinition

EPIDEMIOLOGISCHE VERTEILUNGEN: Zweig der Epidemiologie, der sich mit den Ursachen und der Verteilung von Krankheiten in der Allgemeinbevölkerung im Laufe der Zeit befasst, um festzustellen, ob sich die Krankheitsbilder weltweit signifikant verändert haben. Es wird Statistik angewendet, um aktuelle Krankheitsbilder zu erklären, aber auch um vorherzusagen, wie sie sich in Zukunft ändern können.

EPIDEMIE: Das zeitlich und örtlich gehäufte Auftreten einer Erkrankung oder Gesundheitsstörung in einer Bevölkerung (oder Teilen davon).

AUSBRUCH: Eine Epidemie, die auf einen lokalisierten Anstieg der Inzidenz einer Krankheit beschränkt ist, z. B. in einem Dorf oder einer Stadt.

PANDEMIE: Eine Epidemie, die weltweit oder in einem sehr großen Gebiet auftritt, internationale Grenzen überschreitet und normalerweise eine große Anzahl von Menschen betrifft.

SPORADISCH: Ein zeitlich unregelmäßiger Ausbruch infektiöser Erkrankungen, eher selten.

ENDEMIE: Das andauernd gehäufte Auftreten einer Krankheit in einem örtlich begrenzten Bereich. Die Inzidenz in diesem Gebiet bleibt (mehr oder weniger) gleich, ist aber im Verhältnis zu anderen Gebieten erhöht und zeitlich unbegrenzt.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

COVID-19 war ursprünglich der Ausbruch einer Erkrankung, der auf die Provinz Wuhan in China beschränkt war. Dann nahm die Zahl der gemeldeten Fälle rapide zu und wandelte sich zu einer Epidemie. Die Erkrankung wurde am 30. Januar 2020 von der WHO zu einem Notfall für die öffentliche Gesundheit (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC) erklärt. Am 11. März 2020 erklärte die WHO COVID-19 zu einer Pandemie, die sich über mehrere Länder und Kontinente erstreckt.

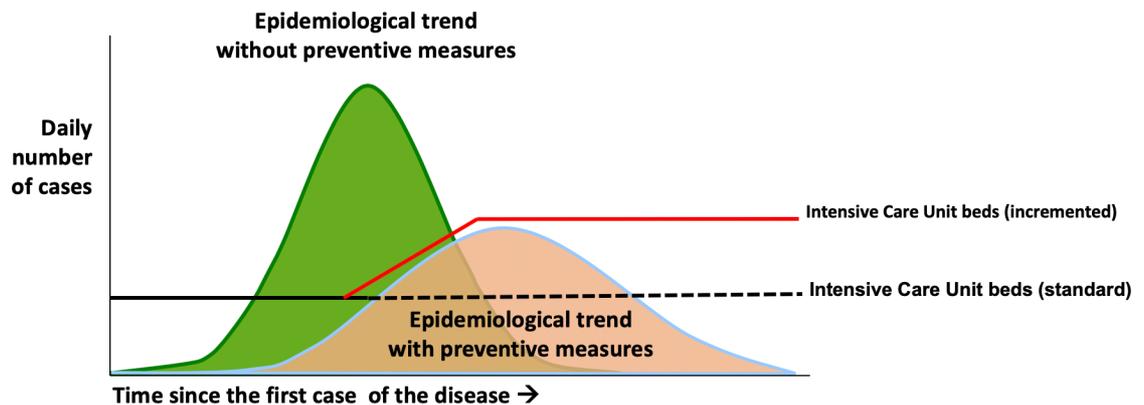
Abflachen der Kurve: Der häufig verwendete Ausdruck „Abflachen der Kurve“ ist eine Strategie der öffentlichen Gesundheitsverwaltung, mit welcher die Anzahl neuer COVID-19-Infektionen auf ein Niveau innerhalb der Kapazitätsgrenzen eines Gesundheitssystems reduziert werden soll. Dies ist besonders wichtig für Intensivbetten, die von Patienten und Patientinnen mit schwerem Erkrankungsverlauf benötigt wird (rote Linie in Abbildung 19). Je schneller die Epidemiekurve ansteigt, desto schneller kann ein Gesundheitssystem überlastet werden und seine Kapazitätsgrenzen erreichen (der Teil der grünen Kurve über der roten Linie in Abbildung 19). Um dies zu vermeiden, ist eine flachere Epidemiekurve erforderlich. Dies kann durch Maßnahmen wie Eindämmungs- und Minderungsmaßnahmen (soziale Distanzierung, Verwendung von Masken, persönliches Hygieneverhalten, Absperrung usw.) erreicht werden, dadurch wird die Ausbreitung des Virus verlangsamt (braune Kurve). Es kann sein, dass immer noch die gleiche Anzahl von Menschen erkrankt, aber die Zahl der Fälle erstreckt sich über einen längeren Zeitraum. Dies reduziert die Zahl der Personen, die gleichzeitig Pflege benötigen, und ermöglicht es

Krankenhäusern, alle zu behandeln. In Abbildung 19 ist die Standardmethode zur grafischen Darstellung dieses Phänomens, kombiniert mit einer mögliche Erhöhung der Krankenhausbetten, um die Nachfrage zu befriedigen, wie dies in vielen Ländern während der ersten Phase der COVID-19-Epidemie der Fall war, gezeigt.

Abbildung 19. “Abflachen der Kurve”

PUBLIC HEALTH AIMS DURING THE EPIDEMIC

- Delay the peak and flatten the epidemic curve
- Reduce the overall number of cases
- Quickly increase the hospital beds offer (including UTI)



(Quelle: Signorelli C, et, 2020.)

15. Herdenimmunität

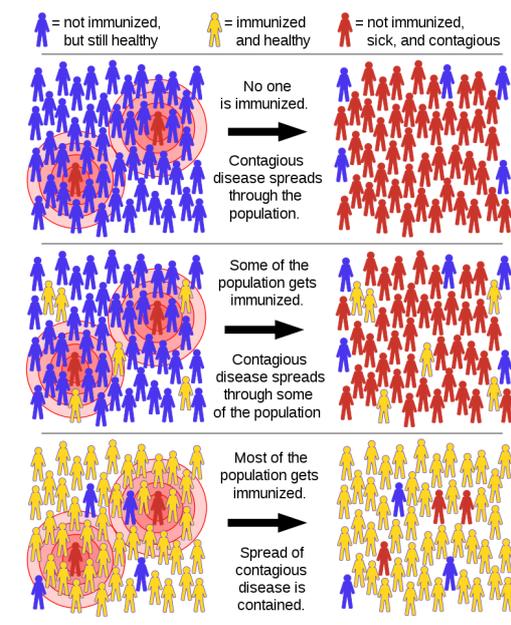
Standarddefinition

HERDENIMMUNITÄT: Widerstandsfähigkeit einer Bevölkerung gegen Befall und Ausbreitung eines infektiösen Erregers, basierend auf der erregerspezifischen Immunität eines hohen Anteils der Bevölkerung. Dies funktioniert aufgrund der verringerten Wahrscheinlichkeit, dass eine infizierte Person mit einer anfälligen Person in der Bevölkerung in Kontakt kommt. Das Grundprinzip ist, dass wenn ein großer Teil der Bevölkerung gegen ein Virus immun ist, viele Menschen, die auf jemanden mit der Krankheit treffen, nicht krank werden (und die Krankheit nicht weiter verbreiten), was die Übertragung der Krankheit stark einschränkt. Der Anteil der Bevölkerung, der immun sein muss, variiert je nach Wirkstoff, seinen Übertragungseigenschaften, der Verteilung von immunen und anfälligen Personen und anderen (z. B. Umwelt-) Faktoren.

Entwicklung der Konzepte und Beispiele:

Eine **Herdenimmunität** kann durch die Infektion eines relevanten Teils einer Population oder durch Impfkampagnen erreicht werden. Der Anteil der Bevölkerung, der für die Erreichung einer Herdenimmunität nicht anfällig ist, variiert je nach Übertragungsart und Ansteckungsgefahr des Infektionserregers. Bei vielen infektiösen Kinderkrankheiten liegt sie zwischen 90% und 95%, für COVID-19 könnte dieser Prozentsatz sogar noch niedriger sein (60-70%) (Randolph HE, et al. 2020). In Abbildung 20 sind drei verschiedene Szenarien zur Ausbreitung von Infektionskrankheiten dargestellt, die auf dem Immunitätsanteil der Bevölkerung basieren.

Abbildung 20. Drei verschiedene Szenarien – mit unterschiedlichen Anteilen Immuner – als Beispiel für Herdenimmunität.



(Quelle: Tkarcher - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56760604>)

Translation/Übersetzung: Dieses Dokument wurde von Gerald Haidinger übersetzt, Abteilung für Sozial- und Präventivmedizin, Zentrum für Public Health der Medizinischen Universität Wien, Österreich.



Literatur:

- Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L, et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10238):1715–1725. doi:10.1016/S0140-6736(20)30854-0
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Basic epidemiology*, WHO 1993
- Benois MA. Malta: view of the quarantine area., c. 1770, after J. Goupy, c. 1725.
- Catalogue of OECD indicators, OECD 2016
- Center for Disease Control and Prevention. *Principles of Epidemiology in Public Health Practices*, 3rd Ed
- Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard available at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed on 25.05.20
- Chowell G, Hyman JM. *Mathematical and Statistical Modeling for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*, Springer 2016
- Coronavirus deaths worldwide per million inhabitants. Available at <https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>; Retrieved on 14 May 2020
- Corriere della sera. L'evoluzione della curva di riproduzione
- Cosmacini G. *L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità a oggi*. Editori Laterza; Bari: 2001
- Cumulative number of coronavirus (COVID-19 deaths in Sweden since March 11, 2020); Available at <https://www.statista.com/statistics/1105753/cumulative-coronavirus-deaths-in-sweden/>
- Diazyme Laboratories. Why do we need antibody tests for COVID-19 and how to interpret test results; Retrieved from: <https://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests>
- Epicentro – Istituto Superiore di Sanità, Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Available at https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_maggio.pdf
- EuroMoMo. Graphs and maps; Retrieved from: <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>
- Glossary of Humanitarian Terms, ReliefWeb 2008
- Green MS, Peer V, Nitzan D. The confounded crude case-fatality rates for COVID-19 hide more than they reveal - a comparison of age-specific and age-adjusted rates between six countries. Preprint <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>)
- Istituto Superiore di Sanità. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy, available at [epicentro.iss.it](https://www.epicentro.iss.it). Accessed on 15.05.20
- Meep. Mortality Monday: How young is “So young to die”? Retrieved from: <https://stump.marypat.org/article/676/mortality-monday-how-young-is-so-young-to-die>
- Monnery N. Adjusting Covid-19 expectations to the age profile of deaths; Retrieved from: <https://blogs.lse.ac.uk/businessreview/2020/04/09/adjusting-covid-19-expectations-to-the-age-profile-of-deaths/>
- Office for National Statistics. Coronavirus Main Figures. Available at www.ons.gov.uk

- Osborn M. The bar necessities: 5 ways to understand coronavirus graphs. Available at <https://theconversation.com/the-bar-necessities-5-ways-to-understand-coronavirus-graphs-135537>
- Porta M. A Dictionary of Epidemiology, Oxford University Press, 5th edition
- Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(5):737–741. doi:10.1016/j.immuni.2020.04.012
- Reddy D, Kalyani G, Pradeep K, Asif MD Kartheek D, Gangabhavani M. The Survey Of Cancer Patients In The Region Of Guntur: Based On Hospital Registry. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 9. 288. 10.22159/ijpps.2017v9i2.16026.
- Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance, available at <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry BM, Said YB, Pyatigorskaia NV, Nevolina E, Wu J, Bragazzi NL, Signorelli C. Point-of-Care diagnostic for detecting SARS-CoV-2 antibodies: a systematic review and meta-analysis of real-world data. *Journal of Clinical Medicine* 2020
- Russel TW, Hellewell J, Jarvis CI, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(12):pii=2000256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>
- Sehdev PS. The origin of quarantine. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1071–1072
- Signorelli C. Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 7th edition
- Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, Bossi E, Bucci D, Oradini-Alacreu A, Frascella B, Capraro M, Chiappa F, Blandi L, Ciceri F. The spread of COVID-19 in six western metropolitan regions: a false myth on the excess of mortality in Lombardy and the defense of the city of Milan. *Acta Bio Med*. 2020May11;91(2):23-0.
- Signorelli C, Scognamiglio T, Odone A. COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population. *Acta Bio Med*. 2020 Apr.10;91(3-S):175-9
- The Public Health Textbook, available at <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook>. Public Health Action Support Team (PHAST) 2020
- Tkarcher - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56760604>
- Values of selected infectious diseases, available at https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number
- Ward H, Toledano MB, Shaddick G, Davies B, Elliot P. *Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians*, Oxford University Press 2012
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 112. 2020.
- World Health Organization. Contact tracing in the context of COVID-19. Interim guidance. 10 May 2020