

COVID-19: Nur eine Grippe oder doch mehr?

Ein Charakteristikum einer neu aufgetretenen Infektionserkrankung wie COVID-19 ist, dass die Risiken dieser Erkrankung (noch) nicht schlüssig genug abschätzbar sind. Trotz einer explosionsartigen Fülle an wissenschaftlicher Literatur zu diesem Thema seit Ausbruch des Infektionsgeschehens vor einem Jahr sind die bis heute verfügbaren Daten mit erheblichen Unsicherheiten verbunden, die mit der Vollständigkeit und Validität der Daten zu tun haben.

Eines der prägnantesten Beispiele für diese Unsicherheit ist die Abschätzung der Sterblichkeit. Bei Ausbruch eines akuten Infektionsgeschehens erfolgt die Schätzung der Sterblichkeit über den Fall-Verstorbenen-Anteil (kumulierte Anzahl der Verstorbenen dividiert durch die kumulierte Anzahl von labor-diagnostisch bestätigenden Fälle zu einem bestimmten Zeitpunkt). Die Fallsterblichkeit ist vor allem eine Funktion des Nenners, also der Anzahl der getesteten Personen. Die Anzahl der getesteten Personen ist jedoch keine Konstante, sondern kann erheblich variieren. Sie hängt im Wesentlichen von politischen Regularien, den Zugängen zum Gesundheitssystem, Indikationspräferenzen von Ärzten, wirtschaftlichen Überlegungen, Testressourcen oder auch teilweise von methodischen Überlegungen ab (zum Beispiel Vorhersagewert eines Tests in Abhängigkeit der Infizierten-Prävalenz), wie wir das im Kontext der COVID-19-Pandemie eindrucksvoll erfahren konnten. In der Regel werden symptomatische und schwere Fälle häufiger getestet als asymptomatische oder milde Fälle, insbesondere zu Beginn einer Pandemie. Dies führt zu einer Überschätzung der



Die Zahl der Testungen hat großen Einfluss auf die Berechnung der Fallsterblichkeit.

Fallsterblichkeit. Umgekehrt könnte jedoch ein nicht zu unterschätzender Anteil der in Alten- und Pflegeheimen Verstorbenen ungetestet bleiben. Aber auch der Zähler, die Erfassung der Todesfälle, birgt möglicherweise Tücken. Zurzeit fließen alle Todesfälle, die mit COVID-19 assoziiert sind, mit in die Statistik ein. Dies führt zu einer Überschätzung von COVID-19 als Todesursache. Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, unter Bezug auf 154 Obduktionen, die deutschlandweit an verstorbenen COVID-19-Patienten vorgenommen wurden, sterbe jedoch der Großteil nicht „mit“, sondern „an“ Corona. Dieser Anteil wird auf über 80 Prozent geschätzt [1]. Des Weiteren „laufen“ die Todesfälle den Erkrankungsfällen bei COVID-19 zeitlich im Mittel etwa 14 Tage hinterher, so dass der Fall-Verstorbenen-Anteil unterschätzt wird, da sowohl die Erkrankungs- wie die Todesfälle auf den selben Zeitpunkt bezogen werden (siehe

Definition). Die zeitliche Verzögerung kann jedoch modelliert werden. In der wissenschaftlichen Kommunikation spricht man daher besser vom rohen beziehungsweise verzögerungsbereinigten Fall-Verstorbenen-Anteil (time-delay adjusted case fatality ratio). Summa summarum ist die Fallsterblichkeit durch die Vielzahl an Verzerrungsmöglichkeiten wohl als der unsicherste Indikator zur Einschätzung der Sterblichkeit zu bewerten.

Will man eine verzerrungsfreie Schätzung der COVID-19-Sterblichkeit erhalten, ist das gesamte Spektrum an infizierten Fällen zu betrachten. Dies führt zur Berechnung des Infizierten-Verstorbenen-Anteils (Verstorbene dividiert durch alle Infizierte). Die Infektionssterblichkeit wird entweder durch Modellierungsannahmen oder durch die Bestimmung von SARS-CoV-2-Antikörpern in repräsentativen Stichproben, sogenannten Serosurveys, ge-

schätzt. Im Idealfall basiert sie jedoch sowohl auf einem Antigentest (PCR-Test) als auch auf einem virusspezifischen Antikörpertest, um akute und stattgefunden Infektionsfälle erfassen zu können. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die sogenannte Heinsberg-Studie [2].

Die SARS-CoV-2-Infektionssterblichkeit lag in der ersten Welle der Pandemie (März, April 2020) in Deutschland auf der Basis weniger Serosurveys zwischen 0,4 Prozent (Gangelt; Heinsberg-Studie) [2] und 0,8 Prozent (München; KoCo19) [3]. In Spanien erreichte sie auf der Basis eines national repräsentativen Serosurveys einen Wert von 0,8 Prozent [4]. In einer Meta-Analyse, in

die 24 Studien aus verschiedenen Regionen der Welt einfließen, lag die durchschnittliche globale SARS-CoV-2-Infektionssterblichkeit in der ersten Pandemiewelle bei 0,7 Prozent [5]. In einer noch umfangreicheren Meta-Analyse mit 61 Studien lag sie jedoch deutlich niedriger bei 0,3 Prozent [6]. In beiden Metaanalysen zeigte sich eine deutliche Heterogenität der Ergebnisse (0,1 bis 1,3 Prozent [5] beziehungsweise 0,0 bis 1,5 Prozent [6]), die von den Autoren insbesondere mit der Altersstruktur und dem Casemix (Komorbidität) der Bevölkerungen in Verbindung gebracht wurde. Beide Annahmen konnten in zwei Metaanalysen bestätigt werden [7, 8].

Eine möglichst genaue Schätzung der Infektionssterblichkeit kann für die Prognose von zu erwartenden Todesfällen am Beginn einer Pandemie von hoher gesellschaftlicher Relevanz sein, insbesondere dann, wenn über einen längeren Zeitabschnitt, etwa über Jahre hinweg, keine effektiven Gegenmaßnahmen wie Impfungen, Behandlungs- oder Präventionsmaßnahmen zur Verfügung stehen beziehungsweise zu erwarten sind. Unter einer sehr konservativen Annahme, dass die (wahre) SARS-CoV-2 Infektionssterblichkeit in Deutschland bei 0,5 Prozent liegt und die Ansteckungsrate für SARS-CoV-2 bei Nicht-Verfügbarkeit effektiver Gegenmaßnahmen 2,5 beträgt (Basisreproduktionszahl R_0), wäre bezogen auf

die deutsche Bevölkerung (circa 83,5 Millionen Personen) bis zur Erreichung der Herdenimmunitätsschwelle ($1-1/R_0 = 0,6$) mit mindestens 249.000 Todesfällen zu rechnen ($0,005 \cdot 83.500 \cdot 0,6 = 249.000$).

Trotz aller methodischen Probleme, was die Schätzung der Fallsterblichkeitsstatistik betrifft, ist diese Statistik ein erster und wichtiger Indikator sowohl zur Beschreibung eines akuten Infektionsgeschehens als auch zur Grobbeurteilung der Effektivität eingeleiteter Interventionsmaßnahmen. Insbesondere Analysen in kurzen und längeren Zeitabschnitten einer Pandemie (täglich, einmal pro Woche beziehungsweise einmal im Monat) können auf mögliche Probleme im Zugang zur Gesundheitsversorgung oder in der Qualität der Gesundheitsversorgung hinweisen, während stratifizierte Analysen erste Hinweise auf mögliche Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit, wie Alter, Geschlecht oder Komorbidität, geben können [9].

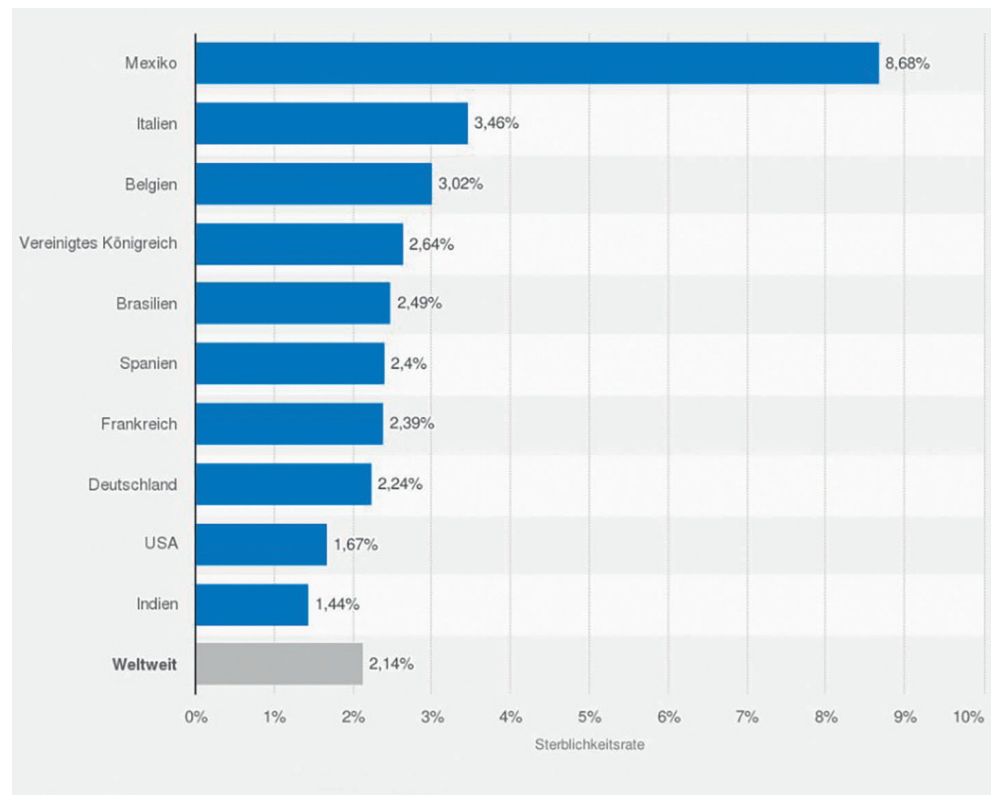
Die Fallsterblichkeit von COVID-19-Erkrankten liegt deutlich über der Infektionssterblichkeit. Mit Stand 9. Dezember 2020 lag die Fallsterblichkeit für COVID-19 bezogen auf Gesamt-Deutschland bei 1,7 Prozent, für Italien bei 3,5 Prozent, für Frankreich bei 2,4 Prozent [10]. Für Sachsen betrug sie 1,9 Prozent, für die Stadt Leipzig 0,8 Prozent, für den Landkreis Sächsisches Osterzgebirge 2,3 Prozent [11]. Laut Medienberichten beruht die erhöhte Fallsterblichkeit im Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge auf COVID-19-assoziierten Todesfällen, die hauptsächlich in Pflegeheimen aufgetreten sind [12]. Der Anfang Dezember errechnete (rohe) Fall-Verstorbenen-Anteil liegt damit deutlich unter den Schätzungen am Beginn der Pandemie, die etwa um den Faktor 2 bis 3 höher lagen [13]. Dies dürfte insbesondere

damit zusammenhängen, dass am Anfang der Pandemie vorwiegend die „schweren Erkrankungsfälle“ getestet wurden (confer Einleitung).

Zum 15. Januar 2021 lag die Fallsterblichkeit für Deutschland und Sachsen dann wieder deutlich höher als Anfang Dezember 2020, weil über die Weihnachtstage wieder weniger und vor allem die symptomatischen Fälle getestet wurden (Gesamtdeutschland: 2,2 Prozent, Sachsen: 2,9 Prozent, Stadt Leipzig: 1,6 Prozent, Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge: 4,5 Prozent) [10, 11].

Das Fehlen einer einheitlichen Systematik bei der Meldung beziehungsweise Dokumentation von Erkrankungen und Todesfällen erschwert Risikovergleiche zwischen Infektionen mit SARS-CoV-2 und Influenza-Viren beziehungsweise anderen Gesundheitsrisiken [13]. So liegt bei Grippe-Erkrankungen im Vergleich zu COVID-19 eine

erhebliche Untererfassung vor, dies gilt sowohl für die Erfassung von Fällen als auch von Todesfällen. Die gängige Praxis ist, dass Grippe-Erkrankungen vornehmlich rein klinisch diagnostiziert werden und Influenza häufig nicht als Todesursache angegeben wird, selbst dann, wenn eine labordiagnostische Bestätigung vorliegt. Befragungen ergaben, dass Influenza-assoziierte Todesfälle vor allem der Gruppe der respiratorischen Todesursachen zugeordnet werden. Aber auch hinter kardiovaskulären Todesursachen verbergen sich Influenza-assoziierte Todesfälle [14]. Auf Grund dieser Problematik wird in Deutschland, wie auch in vielen anderen Ländern, seit vielen Jahren die Influenza-assoziierte Sterblichkeit über die Exzess-Mortalität geschätzt. Die Exzess-Mortalität errechnet sich als Differenz zwischen der Gesamtzahl aller Todesfälle, die während einer Grippeperiode auftreten, und einer aufgrund zurückliegender Jahre angenommenen



Letalitätsraten beim Corona-Virus (COVID-19) in den am stärksten betroffenen Ländern (Stand: 15. Januar 2021), Quelle: Johns Hopkins University © Statista 2021

Zahl an Todesfällen ohne eine übliche Grippewelle im Hintergrund [14].

Schon zu Beginn der ersten Welle der Corona-Pandemie prognostizierte das Robert Koch-Institut (RKI) eine zehnfach höhere Wahrscheinlichkeit an einer SARS-CoV-2-Infektion zu versterben als an einer Grippe. Die Sterblichkeit von COVID-19-Erkrankten läge zwischen ein bis zwei Prozent, die Sterblichkeit von Grippe-Erkrankten im Rahmen einer üblichen saisonalen Grippe bei 0,1 bis 0,2 Prozent [15]. Die Autoren des oben genannten spanischen Sero-surveys [4] kamen zum selben Risikoverhältnis, wobei sie sich auf die Infektionssterblichkeit und Daten der Influenza-Welle 2019/2020 der US-Behörde „Centers for Disease Control und Prevention“ bezogen [16]. Chinesische Wissenschaftler untersuchten in einem systematischen Review die Fall- und Infektionssterblichkeit während der Schweinegrippe (Influenza A (H1N1pdm09)) [17]. Auf der Basis der weltweit verfügbaren Surveys lag die Fallsterblichkeit

zwischen 0 – 13 Todesfällen pro 100.000 labordiagnostisch bestätigten Fällen beziehungsweise die Infektionssterblichkeit zwischen 1 – 10 Todesfällen pro 100.000 Infektionen. Somit liegen die Schätzungen zur Sterblichkeit im Kontext der Schweinegrippe etwa um ein Hundertstel niedriger als die aktuellen Schätzungen zur Fall- beziehungsweise Infektionssterblichkeit bei COVID-19-Erkrankten beziehungsweise SARS-CoV-2-Infizierten (siehe oben).

Trotz der derzeit noch nicht hinreichend verlässlichen Datenlage zur SARS-CoV-2-Infektion und vieler methodischer Herausforderungen, die sich bei Vergleichen von Infektionserkrankungen untereinander ergeben, ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit an einer SARS-CoV-2-Infektion zu versterben um ein Vielfaches höher liegt, als bei einer üblichen saisonalen Influenza. Diese These wird auch durch die Ergebnisse einer aktuell publizierten, hochwertigen retrospektiven Ko-

hortenstudie unterstrichen, die das Sterberisiko von COVID-19-Krankenhauspatienten mit dem Sterberisiko von Patienten verglich, die wegen einer saisonalen Influenza zwischen 2017 und 2019 in ein Hospital überwiesen wurden. Das Sterberisiko lag bei den COVID-19-Patienten fast fünfmal höher (Hazard-Ratio: 4,97) als bei den Influenza-Patienten [18].

Die SARS-CoV-2-Sterblichkeit dürfte auch höher liegen als die Sterblichkeit der asiatischen (A(H2N2)) und der Hongkong-Grippe (A(H3N3)), mit Ausnahme natürlich der Spanischen Grippe, die wiederum um ein Vielfaches höher liegt als die SARS-CoV-2-Sterblichkeit [14, 19].

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Dr. med. Thomas Brockow
Leiter des Referats
„Medizinische und ethische Sachfragen“
E-Mail: t.brockow@slaek.de

Anzeige

Junge Ärzte in der Region

Ein neuer Film von
ÄRZTE FÜR SACHSEN



www.aerzte-fuer-sachsen.de

