

COVID-19 – Epidemiologie und Ansteckungsrisiken

Die Lehren aus dem Hotspot Heinsberg

Die Ergebnisse der Heinsberg-Studie legen nahe, dass von einer erheblichen Dunkelziffer bezüglich bereits durchgemachter Infektionen in der Bevölkerung auszugehen ist. Durch die Untersuchung einer Bevölkerungsstichprobe wurde lokal in einem Hotspot der Pandemie die Dunkelziffer ermittelt – sie ergab fünfmal mehr Infizierte, als dort offiziell gemeldet worden waren. Weitere bisher weniger beachtete Erkenntnisse lieferte die Studie auch zu den Ansteckungswegen sowie zum Ansteckungsrisiko in der häuslichen Gemeinschaft.

Es waren vor allem die ausgelassenen, feucht-fröhlichen Feiern mit engen zwischenmenschlichen Kontakten, die wesentlich zur Ausbreitung von SARS-CoV-2 beigetragen haben. Im Kreis Heinsberg war es eine Karnevalssitzung in der Ortschaft Gangelt am 15. Februar 2020, die von infizierten Indexpersonen besucht worden war und als Startereignis zur massenhaften Ausbreitung des neuen Pandemievirus geführt hatte. Diesen frühen Brennpunkt der Pandemie nutzten Wissenschaftler der Universität Bonn unter der Leitung des Virologen Prof. Hendrik Streeck für ihre epidemiologische Studie, die als Heinsberg-Studie bereits seit der Präsentation erster Zwischenergebnisse zu reichlich Diskussionen geführt hat. Anfang Mai wurde das offizielle Paper zur Studie online gestellt (1).

Für die Untersuchung wurden in Gangelt, einem Ort im Kreis Heinsberg mit 12 597 Einwohnern, insgesamt 600 zufällig ausgewählte Personen angeschrieben und zusammen mit allen Personen, die mit ihnen im gleichen Haushalt lebten, zur Studienteilnahme eingeladen. 919 Teilnehmer aus 405 Haushalten wurden in der ersten Aprilwoche – 6 Wochen nach dem dortigen Ausbruch der Infektion – befragt und getestet. In der Testung wurden sowohl Rachenabstriche für den Virus-RNA-Nachweis einer aktiven Infektion als auch ELISA-Antikörpertests für den Nachweis einer zuvor durchgemachten Infektion durchgeführt. Vorstudien hatten ergeben, dass der verwendete ELISA-Test eine Sensitivität von 90,9 Prozent und eine Spezifität von 99,1 Prozent hatte. Deshalb war diese Testung auch nur sinnvoll in einer Population mit einer zu erwartenden hohen Durchseuchungsrate.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Durch die Kombination aus RNA- und Antikörpernachweis wurden in einem Hotspot der COVID-19-Pandemie fünfmal mehr bereits Infizierte ermittelt, als offiziell gemeldet waren.
- ▶ Intensive Infektionsereignisse mit einer hohen Virusmenge steigern offenbar nicht nur die Infektionsrate, sondern führen auch zu signifikant mehr Symptomen und häufiger zu schweren Krankheitsverläufen als Ansteckungen mit niedrigen Virusmengen.
- ▶ Jede fünfte Infektion mit SARS-CoV-2 verlief bei den Infizierten der Heinsberg-Studie asymptomatisch.
- ▶ Der für COVID-19 auffälligste Symptomenkomplex ist der Geruchs- und Geschmacksverlust.
- ▶ Selbst in Haushalten mit mehreren hoch infektiösen Personen konnte an den abgestrichenen Oberflächen lediglich Virus-RNA, aber kein infektiöses Virus nachgewiesen werden. Das spricht gegen die Kontaktinfektion als epidemiologisch relevante Ansteckungsoption.

Zahl durchgemachter Infektionen um Faktor 5 höher als Meldetfälle

Aufgrund des bekannten und frühzeitig erkannten Infektionsgeschehens wurden in Gangelt viele PCR-Tests durchgeführt und entsprechend auch viele positive Infektionsfälle aufgedeckt. Bis zum Start der Studie waren es in Gangelt 340 PCR-positiv getestete Fälle, was einem Anteil von 2,7 Prozent der Bevölkerung entsprach. Doch die Testungen im Rahmen dieser Studie brachten eine völlig andere Durchseuchungsrate zum Vorschein: Allein unter den 919 Studienteilnehmern wurden 33 neue PCR-positive (3,59% der Studienpopulation), bisher unbekannte Fälle in der Studienwoche entdeckt, während im gleichen Zeitraum durch die offiziellen Tests 48 neue PCR-positive Fälle in Gangelt hinzukamen. Die ELISA-Tests förderten zudem weitere durchgemachte Infektionen zutage: So wiesen 14,11 Prozent der Teilnehmer IgG-Antikörper gegen das neue Coronavirus auf. Bei Berücksichtigung sowohl der PCR-Tests als auch der ELISA-Tests zeigte sich, dass bereits 138 Studienteilnehmer, entsprechend 15,02 Prozent, mit SARS-CoV-2 infiziert waren oder die Infektion zuvor durchgemacht hatten. Dieser Anteil

war somit rund 5-mal höher als die offiziell berichtete Zahl der positiv getesteten Personen.

Infektionssterblichkeit im Fokus der Studie

Im Zentrum der Studie stand allerdings die Ermittlung der Infektionssterblichkeit (infection fatality rate, IFR) der SARS-CoV-2-Infektion, die den Anteil der Todesfälle unter den insgesamt Infizierten angibt. Diese muss von der Fallsterblichkeit (case fatality rate, CFR) unterschieden werden, die sich nur auf die Zahl der Erkrankten bezieht und somit höher liegt. Unter der Voraussetzung, dass die Virulenz des Erregers auch an anderen Orten relativ ähnlich ist, kann aus der IFR und der Todeszahl in einer anderen Region auf die dortige Infektionsrate geschlossen werden. Insofern hilft die IFR letztlich bei der Abschätzung der Dunkelziffer, wenn man die anhand der IFR errechnete Infektionsrate mit der Zahl der in der jeweiligen Region gemeldeten Fälle vergleicht. Zur Berechnung der IFR wurde die prozentuale Infektionsrate entsprechend der Sensitivität und der Spezifität des ELISA-Tests korrigiert (auf 15,35%) und daraus die Gesamtzahl der bereits infizierten Personen in Gangelt errechnet – die Forscher kamen so auf 1956 SARS-CoV-2-Durchinfizierte. Bei einer bekannten Zahl von 7 Todesfällen im Zusammenhang mit COVID-19 seit Beginn der lokalen Ausbreitung bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ergab sich eine IFR von 0,37 Prozent für die Infektion mit SARS-CoV-2.

Ausgehend von der Annahme, dass die IFR nicht nur für Gangelt, sondern für die Pandemie in Europa bei einem nicht überlasteten Gesundheitssystem zuträfe, kann man nun anhand der IFR und den Sterbefällen eine grobe Schätzung der Gesamtzahl der bereits Infizierten vornehmen. Nach diesen Daten wäre in Deutschland, bei 6700 zugrunde gelegten Todesfällen, von rund 1,8 Millionen Menschen mit bereits durchgemachter oder erworbener SARS-CoV-2-Infektion auszugehen – eine Zahl, die um den Faktor 10 höher läge als die Zahl der dort offiziell gemeldeten Fälle (162.500, Stand: 3.5.2020).

Jeder vermeintlich Gesunde, der uns begegnet, kann unwissentlich das Virus tragen. Das müssen wir uns bewusst machen und uns auch so verhalten.

Allerdings sei diese Zahl immer noch ein grober Richtwert, wie auch der Studienleiter Prof. Hendrik Streeck auf der Pressekonferenz zur Vorstellung der Studie deutlich machte. Schliesslich ist mit 7 Ereignissen die Zahl der Todesfälle selbst in diesem Hotspot immer noch so niedrig, dass bereits geringe Abweichungen die daraus abgeleiteten Kalkulationen deutlich verändern. Da die Todesfälle zeitlich versetzt zu den Infektionen auftreten, könnten auch noch Todesfälle hinzukommen. In der Tat ist in den 2 Wochen nach Studienabschluss ein weiterer COVID-19-Patient aus Gangelt gestorben – und bei Berücksichtigung dieses zusätzlichen Falls ergäbe sich eine IFR von 0,41.

Virusload bei Infektion korreliert mit Krankheitsverlauf

Doch es gibt noch weitere Einflussfaktoren, durch die sich der Infektionsverlauf von Gangelt von anderen Regionen unterscheiden dürfte. Das betrifft zum Beispiel die Frage, wie repräsentativ die hier untersuchte Bevölkerungsstichprobe wirklich ist.

Darüber hinaus scheinen auch die Übertragungswege eine Rolle zu spielen. So halten es die Autoren der Studie aufgrund ihrer Beobachtungen für denkbar, dass ein sehr starkes Infektionsereignis mit der Übertragung einer hohen Virusmenge zu einem schwereren Verlauf führt als eine Ansteckung, die aufgrund von Schutzmassnahmen mit einer relativ niedrigen Virusmenge beginnt. Denn bei den Infizierten in Gangelt fiel auf, dass Menschen, die eine Karnevalssitzung besucht hatten, nicht nur eine höhere Infektionsrate hatten, sondern auch signifikant mehr Symptome aufwiesen als diejenigen, bei denen die Ansteckung durch andere soziale Kontakte erfolgt war. «Es ist gut belegt, dass die Rate der Partikelemission und -superemission während des Sprechens mit der Lautstärke der Stimme ansteigt» (2), erinnern die Autoren der Heinsberg-Studie. Weil aber lautes Sprechen und Singen in enger körperlicher Nähe bei Karnevalsveranstaltungen üblich sind, erscheint es denkbar, dass dieses Verhalten zu einem höheren Virusload bei denjenigen, die sich auf der Karnevalssitzung angesteckt hat, geführt hat. Dieser höhere Virusload habe dann, so die Hypothese, zu der höheren Intensität an Symptomen, zu schwereren Verläufen und dadurch womöglich zu einer höheren Letalität geführt, geben die Autoren in der Diskussion ihrer Veröffentlichung zu bedenken (1). Ferner weisen sie darauf hin, dass auch experimentelle Influenzastudien eine Abhängigkeit des Symptomenscores von der applizierten Virusdosis bei Infektion belegt hätten (3, 4) und dass ähnliche Zusammenhänge auch schon im Rahmen der Infektionswellen mit den Coronaviren SARS (5) und MERS (6) beobachtet worden seien. Die Autoren sprechen sich deshalb für eine weitere Erforschung des von ihnen beobachteten Phänomens der Abhängigkeit der Symptomatik vom Ansteckungsereignis aus und betonen, dass unter Hygienemassnahmen die IFR niedriger ausfallen könnte als in dem hier beobachteten Kontext eines Massenübertragungsevents. Das hätte auch wichtige Konsequenzen für die weiteren Strategien zur Bewältigung der Pandemie.

Jede fünfte Infektion verlief asymptomatisch

In diesem Zusammenhang weisen die Autoren auch darauf hin, dass in der vorliegenden Studie 22 Prozent der nachgewiesenen Infektionen asymptomatisch verliefen – ein Anteil, der in der Grössenordnung die Berichte anderer Arbeitsgruppen bestätigt. Wie Co-Autor Prof. Martin Exner, Leiter des Instituts für Hygiene und öffentliche Gesundheit an der Universität Bonn, auf der Pressekonferenz zur Vorstellung der Heinsberg-Studie betonte, bestätigt diese Beobachtung die Wichtigkeit der allgemeinen Abstands- und Hygieneregeln: «Jeder vermeintlich Gesunde, der uns begegnet, kann unwissentlich das Virus tragen. Das müssen wir uns bewusst machen und uns auch so verhalten.»

Im Kreis Heinsberg scheinen das viele Menschen bereits vor den offiziellen Kontaktverboten umgesetzt zu haben – und das wohl auch in den eigenen Haushalten. Denn das Risiko

der sekundären Ansteckung einer weiteren Person in Mehrpersonenhaushalten war in der Studie überraschend gering: Das Basisrisiko von 15,5 Prozent, entsprechend der Durchseuchungsrate in Gangel, erhöhte sich in Zweipersonenhaushalten um 28 Prozent, in Dreipersonenhaushalten um 20 Prozent und in Vierpersonenhaushalten um 3 Prozent – dieser unerwartet niedrige Risikoanstieg wird auf die grössten Wohnungen der Mehrpersonenhaushalte zurückgeführt, die eher eine räumliche Trennung innerhalb des Haushalts ermöglichen. Zudem seien die Infektionsraten bei Kindern, Erwachsenen und Älteren sehr ähnlich gewesen und hingen offenbar nicht vom Alter ab, wie Streeck ergänzte.

Das bedeutet, dass wir auf den Oberflächen quasi die RNA von toten Viren nachgewiesen haben, aber kein lebendes Virus.

In der berichteten Symptomatik erwies sich der Geruchs- und Geschmacksverlust als der für diese Infektion auffälligste Symptomenkomplex: So lagen die Odds Ratios (OR) für den Geruchsverlust bei 19,06 und für Geschmacksverlust bei 17,01; als deutlich weniger typisch für die Infektion erwiesen sich dagegen Fieber (OR: 4,94), Schweissausbrüche und Schüttelfrost (OR: 3,74), Abgeschlagenheit (OR: 2,99), Husten (OR: 2,81), Gliederschmerzen (OR: 2,42), Brustenge (OR: 2,32), Kopfschmerzen (OR: 2,28), Halsschmerzen (OR: 1,92) und nasale Obstruktion (OR: 1,28). Atembeschwerden, andere respiratorische Symptome und gastrointestinale Symptome wurden dagegen von den Infizierten nicht signifikant häufiger berichtet als von den Nichtinfizierten.

Nebenbefund: Keine Kontaktinfektionen nachgewiesen

Über Erkenntnisse der Arbeitsgruppe, die im Rahmen der Materialsammlung deutlich wurden, hatte Streeck bereits vor der Vorstellung des Papers in einer Talkshow im deutschen Fernsehen berichtet, und er entkräftete dabei die Befürchtungen der Übertragung des Virus über indirekte Kontaktinfektionen – also die Infektion über aerosolkontaminierte Gegenstände: So wurden im Rahmen der Haushaltsuntersuchungen nicht nur Raumluftproben, sondern auch Abstriche von Fernbedienungen, Waschbecken, Handys, Toiletten und Türklinken genommen. Während 10 von 66 Abwasserproben (15,5%) Virusmaterial enthielten, konnte dies nur auf 4 von 119 (3,36%) der abgestrichenen Gebrauchsgegenstände nachgewiesen werden – allesamt Gegenstände, die oft von mehreren Personen benutzt werden: zwei Türgriffe, eine Fernbedienung und eine hölzerne Herdauflage. Auf Lebensmitteln und Getränken oder auch auf Haustieren liess sich dagegen kein Virusmaterial nach-

weisen. Allerdings sei es nicht gelungen, aus diesen Abstrichen auch das Virus im Labor anzuzüchten (7). «Das bedeutet, dass wir auf den Oberflächen quasi die RNA von toten Viren nachgewiesen haben, aber kein lebendes Virus», betonte Streeck. Selbst in einem Haushalt mit mehreren hoch infektiösen Menschen konnte kein infektiöses Virus von irgendeiner Oberfläche gewonnen werden. Eine Kontaktinfektion über Gegenstände sei also aus seiner Sicht nur denkbar, wenn jemand in die Hand gehustet und unmittelbar darauf beispielsweise an eine Türklinke gegriffen hätte, sowie wenn wieder unmittelbar danach der nächste an die Türklinke und anschliessend ins Gesicht gegriffen hätte. Diese Beobachtung unterstreicht auch die Einschätzung des deutschen Bundesinstituts für Risikobewertung, das auf seiner Informationsseite ebenfalls betont, eine Infektion durch den Kontakt mit kontaminierten Gegenständen sei bisher nicht nachgewiesen worden (8).

Streeck wandte sich daher gegen die Angst vor Übertragung in Supermärkten, Restaurants oder auch beim Friseur sowie gegen die immer noch weitverbreitete Angst vor Kontaktinfektionen. Die grossen Ausbrüche seien stattdessen immer auf ein enges Beisammensein über längere Zeit zurückzuführen – ob nun bei den Après-Ski-Partys in Ischgl, bei den Fussballspielen in Bergamo oder bei der Karnevalssitzung in Gangel. ▲

Adela Žatecky

Referenzen

1. Streeck H et al.: Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. MedRxiv, Preprint, 04.05.2020.
2. Asadi S et al.: Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. Sci Rep 2019; 9: 2348.
3. Wilkinson TM et al.: Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. Nat Med 2012; 18: 274–280.
4. Memoli MJ et al.: Validation of the wild-type influenza A human challenge model H1N1pdMIST: an A(H1N1)pdm09 dose-finding investigational new drug study. Clin Infect Dis 2015; 60: 693–702.
5. Hung IF et al.: Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1550–1557.
6. Oh MD et al.: Viral load kinetics of MERS coronavirus infection. N Engl J Med 2016; 375: 1303–1305.
7. Döhla M et al.: SARS-CoV-2 in environmental samples of quarantined households. MedRxiv, Preprint, 02.06.2020.
8. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/kann-das-neuartige-coronavirus-ueber-lebensmittel-und-gegenstaende-uebertragen-werden.pdf>

Was die Heinsberg-Studie leisten kann und was sich daraus für die Schweiz ableiten lässt, lesen Sie auf der nächsten Seite im Interview mit dem Public-Health-Experten Prof. Marcel Tanner.