

COVID-19: Wo ist die Evidenz?

Als Ende Dezember über die ersten Coronavirusinfektionen in China berichtet wurde, war kaum absehbar, dass sich aus diesem Krankheitsausbruch eine weltweite Pandemie entwickeln würde. Anfangs glaubte man noch, dass sich die Ausbreitung des SARS-CoV-2 durch Isolierung der Erkrankten und Quarantänemaßnahmen für Verdachtsfälle stoppen lassen könne. Inzwischen ist klar, dass sich das Virus trotz aller drastischen Maßnahmen weltweit verbreiten wird.

Die Frage, die sich angesichts der heutigen Situation vordringlich stellt, ist daher nicht die Frage, wie wir das Virus eliminieren können, sondern wie es gelingt, dass es möglichst wenig Schaden anrichtet. Hier gilt es, direkten Schaden durch Todesfälle, Arbeitsausfall oder Überlastung des Gesundheitssystems gegen indirekte Schäden wie die Auswirkungen von sozialer Isolierung und Wirtschaftstillstand auf Gesundheit, Morbidität und Lebenserwartung abzuwägen. Im Folgenden wird der Versuch unternommen, die Unklarheiten und den Mangel an Evidenz für die derzeit diskutierten und tatsächlich erfolgenden Maßnahmen darzustellen und als wichtigste Botschaft die Notwendigkeit aufzuzeigen, aus der derzeitigen Situation durch konsequente Forschung zuverlässige Daten für zukünftige ähnliche Ereignisse zu gewinnen.

COVID-19 – Morbidität

Anfangs kam es in vielen Ländern, so auch in Deutschland und Österreich, zu einer Verdoppelung der diagnostizierten Fälle ca. alle 2 bis 2 ½ Tage [1] und Hochrechnungen prognostizierten, dass die Kapazitäten der Krankenhäuser für die Versorgung der Erkrankten spätestens Anfang April erschöpft sein würden [2]. Diese Prognosen haben sich für Deutschland und Österreich bisher nicht bewahrheitet und inzwischen ist es zu einer deutlichen Verlangsamung der Ausbreitung gekommen. In Deutschland ist die Anzahl der durchschnittlichen täglichen neu positiv Getesteten (jeweils Durchschnitt der letzten sieben Tage) vom Spitzenwert von 5837/Tag am 02.04.2020 auf 3385/Tag (Stand 15.04.2020) zurückgegangen [1]. Auch die Anzahl der durchschnittlichen täglichen Todesfälle ist inzwischen stark rückläufig (vom Spitzenwert von 214/Tag am 08.04.2020 auf 183/Tag am 15.04.2020, jeweils gemittelt über die vergangenen sieben Tage) [1].

COVID-19-Letalität

Es gibt nach wie vor keine zuverlässigen Zahlen zu der Letalität von COVID-19. Sicher ist, dass die simple Division der Anzahl der Todesfälle durch die nachgewiesenen Erkrankungen zu einer substantiellen Überschätzung der sogenannten „Case Fatality Rate“ (CFR) führt. Nach den Real-Time-Angaben des Center for Systems Science and Engineering der Johns Hopkins Universität gab es am 15.04.2020 2.008.850 durch PCR gesicherte Infektionen und 129.045 Todesfälle [3,4]. Dies entspräche einer CFR bzw. Letalität von 6,4%. Diese Zahl ist jedoch durch mehrere Fehler behaftet:

- Da COVID-19 in der Mehrzahl der Fälle mit milden Erkältungssymptomen oder gar inapparent verläuft, werden nicht alle tatsächlich aufgetretenen Infektionsfälle erfasst, Todesfälle wahrscheinlich jedoch nahezu vollständig. Dies führt zu einer Überschätzung der CFR. Nach einer Studie mit 565 Japanern, die aus Wuhan evakuiert worden waren und alle getestet wurden

(unabhängig vom Vorliegen von Symptomen), werden durch die derzeit praktizierte symptomorientierte COVID-19-Überwachung nur 9,2% der Infizierten entdeckt [5]. Vorläufige Ergebnisse der deutschen Heinsberg-Studie fanden mittels Antikörpertesting eine Durchseuchung von 15% und eine CFR von 0,37% [6]. Die Studie wurde allerdings wegen intransparenter Methodik und fehlender Validierung des Antikörpertests kritisiert.

- Die Verfügbarkeit der SARS-CoV-2-Tests war und ist nicht überall gegeben. So ist beispielsweise in den USA erst seit 11.03.2020 eine ausreichende, staatlich finanzierte Testmöglichkeit für alle Verdachtsfälle vorhanden [7]. Auch dies führt zu einer Überschätzung der CFR.
- Mit zunehmender Verbreitung der Erkrankung wird es immer schwieriger, eine vermutete Infektionsquelle auszumachen. Dies führt dazu, dass banale Erkältungen nicht unbedingt mit COVID-19 in Verbindung gebracht werden und Betroffene deshalb gar nicht zum Arzt gehen.
- Zu einer Überschätzung der CFR kommt es auch, wenn bei Verstorbenen eine Infektion mit SARS-CoV-2 zwar nachgewiesen wird, diese jedoch nicht den Tod herbeigeführt hat.
- Ein Fehler, der während der exponentiellen Zunahme der Erkrankungen zu einer Unterschätzung der CFR führt, ist, dass jeder Fall bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den Erkrankten mitgezählt wird, dass aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht feststeht, ob der Erkrankte überleben wird. Den kumulativen Todesfällen müsste daher die Anzahl der bekannten Erkrankungen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung bei den Verstorbenen gegenübergestellt werden, d.h. die Anzahl der Erkrankungen etwa 14 Tage vor dem Todesdatum, wenn man davon ausgeht, dass Betroffene im Durchschnitt nach zweiwöchiger Erkrankungsdauer versterben. Die CFR betrüge dann je nach Land zwischen 5 und 15% [8]. Umgekehrt führt die derzeit sinkende Anzahl von Neuerkrankungen zu einer Überschätzung der CFR, da die heutigen Todesfälle sich auf die noch zahlreicheren Neuerkrankungen von vor zwei Wochen gründen.

Zudem variieren die CFRs stark von Land zu Land, was sowohl durch unvollständiges Erfassen der Fälle als auch durch die unterschiedlichen Möglichkeiten einer qualitativ hochwertigen intensivmedizinischen Versorgung bedingt sein kann. So sind beispielsweise von den 162.488 bestätigten Infizierten in Italien 21.067 (Stand 15.04.2020 [3]) verstorben, was einer CFR von 13,0% entspräche, während in Deutschland nur 3.592 von 132.718 verstorben sind (CFR 2,7%). Eine rezente Analyse aus China schätzt die CFR für den gesamten bisherigen Epidemieverlauf in China auf ungefähr 1,4% [9]. Die weit divergierenden Zahlen machen deutlich, dass es derzeit noch nicht möglich ist, die CFR zuverlässig zu schätzen.

Was allerdings mit großer Zuverlässigkeit gesagt werden kann, ist, dass die Todesfälle in erster Linie ältere, vor allem hochbetagte Menschen mit vor allem kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen betreffen. In einer Analyse, die im Februar 2020 vom chinesischen Center of Disease Control veröffentlicht wurde, waren 81% der an COVID-19 Verstorbenen über 60 Jahre alt [10]. Kinder scheinen insgesamt weniger empfänglich für eine SARS-CoV-2-Infektion zu sein – nur 0,9% der Infizierten waren unter 10 Jahre alt [11] und nur 2,1% unter 20 [10]. Kein einziges Kind <10 Jahren war unter den Todesfällen. Allerdings lag die über das Alter gemittelte CFR bei Betroffenen <60 Jahren bei 0,6%.

Ähnliche Zahlen finden sich für Italien. Nur 1,7% der Infizierten sind unter 20 Jahre alt und es gab nur 178 Todesfälle unter 50 Jahren (1,2%). 50% der bisherigen Todesfälle betrafen Menschen >80 Jahren und 95% Menschen >60 Jahren [12].

Im Gegensatz zu COVID-19 betrafen beispielsweise bei der Influenza-Pandemie 1918/19 fast 50% der Todesfälle die Altersgruppe 20-40 Jahre [13].

Auch Begleiterkrankungen stellen einen wesentlichen Risikofaktor dar. In der chinesischen Studie hatten 67,2% der Verstorbenen mindestens eine chronische Begleiterkrankung, am häufigsten Hypertonie (39,7%), eine kardiovaskuläre Erkrankung (22,7%), Diabetes mellitus (19,7%) und chronische Atemwegserkrankungen (7,9%) [10]. Aber auch Personen ohne jegliche Vor- oder Begleiterkrankungen wiesen eine CFR von 0,9% auf. Hier unterscheidet sich COVID-19 deutlich von der Influenza-Pandemie 1918/19, in der viele junge Menschen ohne wesentliche Begleiterkrankungen verstorben sind [13].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Schaden durch COVID-19-assoziierte vorzeitige Todesfälle beträchtlich ist. Die derzeit für Deutschland gemessene CFR von 2% liegt mittlerweile über den aus Daten des RKI errechenbaren CFRs für Influenza der Jahre 2017/18 von 0,5% [14] und von 2018/19 von 0,4% [15]. Aus der Perspektive der evidenzbasierten Medizin bleiben jedoch all diese Zahlen nur eingeschränkt verwertbar, wenn die Gesamtmortalität der Bevölkerung, die Gesamtkrankheitslast durch Influenza-like Infections sowie deren CFRs als Bezugsgröße fehlen.

Effektivität von nicht-pharmakologischen Interventionen (NPI)

Als historisches Beispiel für die Effektivität von Containment-Maßnahmen können die unterschiedlichen Reaktionen amerikanischer Städte auf die Influenza-Pandemie 1918 dienen. Während in St. Louis drei Tage nach dem Auftreten der ersten Influenza-Fälle bereits drastische Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung ergriffen wurden (Schließung von Schulen, Kirchen, Theatern, Lokalen, Absage öffentlicher Veranstaltungen u.a.), wurde in Philadelphia nach dem Ausbruch noch eine große Stadt-Parade durchgeführt und wirksame Containment-Maßnahmen erst zwei Wochen später implementiert [16]. Die Folgen waren dramatisch: In St. Louis erreichte die Todesfallrate in der Spitze 31/100.000 Einwohner, während diese in Philadelphia auf 257/100.000 Einwohner stieg und es als Folge zu einem Zusammenbruch der Gesundheitsversorgung kam. Auch die Gesamtzahl der Todesfälle lag mit 347/100.000 Einwohnern in St. Louis etwa bei der Hälfte von Philadelphia (719/100.000 Einwohner) [16]. Ob die Erfahrungen aus der Influenza-Pandemie 1918/19 allerdings auf COVID-19 übertragbar sind, ist vollkommen unklar. Die Tatsache, dass damals hinsichtlich der Todesfälle vor allem junge Leute betroffen waren und dass weder Hygienestandards noch medizinische Versorgung 1918/19 mit heute vergleichbar sind, spricht eher gegen eine Übertragbarkeit.

Über die (eher fragwürdigen) Schlüsse aus dem historischen Beispiel hinaus gibt es wenig Evidenz, dass NPIs bei COVID-19 tatsächlich zu einer Verringerung der Gesamtmortalität führen. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2011 fand keine belastbare Evidenz für die Effektivität von Screening bei Grenzkontrollen oder Social Distancing, allerdings in erster Linie aufgrund fehlender Studien und mangelhafter Studienqualität [17]. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 findet moderate Evidenz für Schulschließungen, um die Ausbreitung einer Influenza-Epidemie zu verzögern, allerdings verbunden mit hohen Kosten [18]. Isolation im Haushalt verlangsamt zwar die Ausbreitung, führt aber zu vermehrter Infektion von Familienangehörigen [18]. Ein aktueller Cochrane-Rapid-Review findet nur sehr limitierte Evidenz aus Modellierungsstudien, dass Quarantänemaßnahmen effektiv sind, CoViD-19-Todesfälle zu verhindern [19]. Bei all diesen Erkenntnissen stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit von Influenza, SARS-1 oder MERS auf COVID-19. So mag beispielsweise bezweifelt werden, dass Schulschließungen effektiv sind, wenn weniger als 2% der bisher gemessenen Infektionen Schulkinder betreffen [12]. Andererseits könnte aufgrund asymptomatischer Verläufe bei Kindern die Dunkelziffer höher sein. Leider wurde es aber versäumt, vor der landesweiten Schulschließung entsprechende repräsentative Messungen vorzunehmen.

Es ist gänzlich unklar, wie lange die NPIs aufrechterhalten werden müssen und welche Effekte in Abhängigkeit von Zeit und Intensität damit erzielt werden können. Möglicherweise wird die Zahl der Toten nur auf einen späteren Zeitpunkt verschoben, ohne dass sich an der Gesamtzahl etwas ändert. Im Gegensatz zur saisonal verlaufenden Grippe wissen wir nicht, wie sich SARS-CoV-2 weiter verhalten

wird. Der Rückgang der Infektionen in den asiatischen Ländern und seit neuestem auch in Österreich und Deutschland kann als Erfolg der NPIs interpretiert werden. Ob auch das beginnende Frühjahr auf der Nordhalbkugel zu einer natürlichen Verlangsamung der Ausbreitung beiträgt, ist unbekannt.

Sollte die Ausbreitung tatsächlich nur aufgrund der NPIs zurückgehen, so ist mit einem erneuten Anstieg zu rechnen, sobald diese gelockert werden. So wird in einer Modellrechnung der Arbeitsgruppe COVID-19 am Imperial College prognostiziert, dass die Durchführung radikaler NPIs zu einer zweiten, ebenso gravierenden Pandemiewelle im Herbst 2020 führen könnte [16]. Mit einer Herdenimmunität ist jedenfalls in Anbetracht der derzeitigen gemessenen Durchseuchung der Bevölkerung von gerade einmal 0,16% auf lange Zeit nicht zu rechnen. Selbst wenn man die Heinsbergstudie zugrunde legt, die sicher nicht repräsentativ für ganz Deutschland ist, ist man mit einer Durchseuchung von 15% von Herdenimmunität weit entfernt [6].

Mögliche indirekte Schäden durch COVID-19 und NPIs

Auch für die möglichen indirekten Schäden der Pandemie gibt es wenig Evidenz. Die Schäden durch die Pandemie gehen jedenfalls weit über die Todesfallrate hinaus. Durch die Erkrankung kommt es nicht nur zu einer gravierenden Belastung des Gesundheitssystems mit möglicherweise reduzierter oder schlechterer Versorgung der nicht an COVID-19 erkrankten Patienten, sondern auch zu Arbeitsausfällen großen Ausmaßes.

Andererseits haben die derzeit ergriffenen NPIs massive Auswirkungen, die weit über den wirtschaftlichen Einbruch hinausgehen. Welche psychischen und gesellschaftlichen Auswirkungen haben soziale Isolierung? Wie viele ausländische Betreuungskräfte wollen oder können aufgrund der Grenzschließung und der Auflagen zum Coronavirusschutz, wie der 14-tägigen Quarantäne nach Heimkehr, nicht mehr ihren Dienst bei pflegebedürftigen älteren Menschen antreten und welche Auswirkungen hat das? Wie viele Arbeitsplätze werden verlorengehen, wie viele Unternehmen werden kollabieren? Wen werden die wirtschaftlichen Folgen am härtesten treffen? Werden die NPIs dazu beitragen, soziale Unterschiede zu vergrößern?

In Österreich stieg die Zahl der Arbeitslosen binnen eines Monats auf über 500.000 (Quote 12,2%) und erreichte damit den höchsten Stand seit 1946 [20], für Deutschland liegen noch keine Daten nach Einsetzen der NPIs vor. Mit jedem Prozentpunkt der Arbeitslosenquote sinkt die durchschnittliche Lebenserwartung für Frauen um einen Monat und für Männer um drei Monate [9]. Arbeitslose weisen insgesamt eine höhere Mortalität, eine höhere Morbidität, eine höhere Suizidrate und eine schlechtere Lebensqualität auf [21].

Das Schließen der Schulen mag die Transmissionsraten unter Kindern reduzieren, aber wird es wirklich helfen, die Pandemie zu stoppen, und – das wäre ja das wichtigste Ziel – die Todesraten zu senken, wenn weniger als 2% der positiv getesteten Kinder im Schulalter sind? Werden die Kinder sich nicht außerhalb der Schule treffen, die Eltern in Ermangelung von Betreuung von der Arbeit abhalten und dann die Großeltern besuchen – und damit genau die Personengruppe einem Risiko aussetzen, die am meisten geschützt werden muss?

Welche sozialen Auswirkungen werden die NPIs haben? Auch die hierdurch bewirkten Einkommensverluste – sowohl für Arbeitnehmer als auch für vor allem Kleinunternehmer (Läden, kleine Handwerksbetriebe, Friseure etc.) – haben gesundheitliche Auswirkungen auf Lebensqualität, Mortalität und Lebenserwartung. Nach Daten des Deutschen Instituts für Wirtschaftsforschung beträgt die mittlere Lebenserwartung bei Geburt für Frauen im niedrigsten Einkommensquintil 8,4 Jahre und für Männer 10,8 Jahre weniger als für Personen im höchsten Einkommensquintil [22].

Es ist unmöglich, zum jetzigen Zeitpunkt abzuschätzen, ob durch unbeeinflusste rasche Ausbreitung der Erkrankung oder durch ein Hinauszögern der Ausbreitung und eine dadurch bedingte Verlängerung des gesamten Erkrankungszeitraums der größere Schaden angerichtet wird, der dann auch wieder indirekte Auswirkungen auf Gesundheit, Lebensqualität und Lebenserwartung haben kann.

Wo ist die Evidenz?

Viele Fragen bleiben offen. Wir sind einerseits mit den nackten Zahlen einer exponentiell steigenden Anzahl von Erkrankten und Toten weltweit konfrontiert, die uns die Medien tagtäglich in beängstigender Form vor Augen halten. Die mediale Berichterstattung berücksichtigt jedoch in keiner Weise die von uns geforderten Kriterien einer evidenzbasierten Risikokommunikation.

In den Medien werden aktuell die Rohdaten kommuniziert, etwa bisher gibt es „X“ Infizierte und „Y“ Todesfälle. Dabei wird nicht zwischen Diagnosen und Infektionen differenziert. Es handelt sich bei den gemeldeten Fällen jeweils um Diagnosen. Die Gesamtzahl der Infizierten ist jedoch nicht bekannt. Dazu bräuchte es eine vollständige Testung einer großen repräsentativen Stichprobe aus der Bevölkerung.

Die Nennung von Fällen ohne Bezugsgrößen ist irreführend. So werden beispielsweise für die einzelnen Länder, Bundesländer oder Regionen lediglich Rohdaten berichtet, ohne Bezug zur Bevölkerungsgröße. Die Angaben könnten sich jeweils auf 100.000 Einwohner beziehen.

Auch werden keine zeitlichen Bezugsgrößen genannt. So heißt es etwa „bisher gibt es 10.000 Fälle“. Die Nennung von Rohdaten ohne Bezug zu anderen Todesursachen führt zur Überschätzung des Risikos. In Deutschland versterben etwa 2.500 Personen pro Tag. Die Angaben zu den Todesfällen durch Covid-19 sollten daher entweder die täglich oder wöchentlich verstorbenen Personen mit Angabe der Gesamttodesfälle in Deutschland berichten. Auch ein Bezug zu Todesfällen durch andere akute respiratorische Infektionen bzw. andere Todesursachen überhaupt wäre angemessen. In einem Preprint zur Letalität von CoViD-19 wird berichtet, dass das Risiko, durch CoViD-19 zu versterben, für gesunde Personen in Deutschland etwa genauso hoch ist wie das Risiko, bei einer Fahrleistung von 15 km/Tag durch einen Verkehrsunfall ums Leben zu kommen [23].

Auch ein Vergleich zur diesjährigen Influenza-Aktivität könnte sinnvoll sein: Laut Wochenbericht 14 des RKI wurden bisher in dieser Saison 183.531 Influenzafälle labordiagnostisch bestätigt. 16% der Fälle wurden wegen nachgewiesener Influenza hospitalisiert und 411 Personen sind an Influenza verstorben (CFR 0,2) [24].

Der bekannte Epidemiologe John Ioannidis weist darauf hin, dass Coronaviren als typische Erreger von Erkältungskrankheiten jedes Jahr für Millionen von Infektionen verantwortlich sind und diese banalen Erkältungskrankheiten bei bis zu 8% älterer, multimorbider Menschen mit Komplikationen wie Pneumonien tödlich enden [25,26]. Der einzige Unterschied zu SARS-CoV-2 könnte sein, dass wir Corona-Virus Infektionsraten bisher nie in der Bevölkerung gemessen haben.

Es ist vollkommen unklar, ob SARS-CoV-2 saisonalen Schwankungen unterliegen wird wie die Influenza, d.h., ob sich mit wärmeren Temperaturen die Ausbreitung verlangsamen oder gar zum Stillstand kommen wird. Es ist auch unklar, ob das Virus anders als Influenza-Viren antigenetisch stabil ist oder wie diese mutiert, sodass sich keine dauerhafte Immunität entwickeln kann.

Es ist weitgehend unklar, inwieweit sich die NPIs tatsächlich auf den Verlauf der Epidemie auswirken. Die Hinweise, die wir aus den asiatischen Ländern haben, sind sicher nur bedingt auf Europa mit seiner liberalen Lebenseinstellung übertragbar. Und was passiert, wenn die NPIs wieder beendet werden?

Wird es in regelmäßigen Abständen erforderlich sein, erneut drastische NPIs einzusetzen, und welche psychosozialen, gesundheitlichen und wirtschaftlichen Auswirkungen wird das haben?

Fazit

Es gibt insgesamt noch sehr wenig belastbare Evidenz, weder zu COVID-19 selbst noch zur Effektivität der derzeit ergriffenen Maßnahmen. Es ist nicht auszuschließen, dass die COVID-19 Pandemie eine ernstzunehmende Bedrohung darstellt, und NPIs – trotz weitgehend fehlender Evidenz – das einzige sind, was getan werden kann. Es ist aber ebenso möglich, dass durch die derzeit durchgeführten NPIs viel größerer Schaden angerichtet wird als durch die Epidemie selbst.

NPIs erscheinen unter Abwägen der Pro- und Contra-Argumente derzeit sinnvoll, aber sie sollten nicht ohne akribische Begleitforschung durchgeführt werden (siehe hierzu auch die Pressemitteilung des EbM-Netzwerks vom 27.03.2020 – <https://www.ebm-netzwerk.de/de/veroeffentlichungen/pdf/stn-20200327-covid19-begleitforschung>). Hierfür ist es erforderlich, neben der zweifelsohne erforderlichen virologischen Grundlagenforschung umgehend Kohorten und Register aufzubauen, um für zukünftige Pandemie-Situationen wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse zu sammeln. Unter anderem ist es sinnvoll, Zufallsstichproben der Gesamtbevölkerung auf SARS-CoV-2 zu untersuchen, um die wahre Durchseuchungsrate zu erfassen. Zudem wäre es wichtig, die gesamte Infektions- und Krankheitslast durch „Influenza-like-Illness“ sowie deren Folgen in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe zu erfassen, ähnlich wie dies beispielsweise in der britischen Flu Watch Cohort Study gemacht wurde [27] und von John Ioannidis nachdrücklich gefordert wird [25].

Literatur

1. Lau R. Time-series COVID-19 confirmed [Internet]. 2020 [zitiert 2020 März 14]; Available from: https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19/blob/master/csse_covid_19_data/csse_covid_19_time_series/time_series_19-covid-Confirmed.csv
2. Thurner S, Klimek P. Coronavirus-Maßnahmen in Österreich eventuell zu gering, um Kapazitätslimits von Spitalsbetten zu vermeiden [Internet]. 2020 [zitiert 2020 März 14]; Available from: <https://www.csh.ac.at/csh-policy-brief-coronavirus-kapazitaetsengpaesse-spitalsbetten>
3. Center for Systems Science and Engineering. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. Johns Hopkins Univ. 2020 [zitiert 2020 März 13]; Available from: <https://www.arcgis.com/apps/opstdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
4. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020;S1473309920301201.
5. Nishiura H, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Miyama T, Kinoshita R, u. a. The Rate of Underascertainment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection: Estimation Using Japanese Passengers Data on Evacuation Flights. *J. Clin. Med.* 2020;9:419.
6. Streeck H, Hartmann G, Exner M, Schmid M. Vorläufiges Ergebnis und Schlussfolgerungen der COVID-19 Case-Cluster-Study (Gemeinde Gangelt) [Internet]. 2020 [zitiert 2020 Apr 15]; Available from: https://www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis_covid19_case_study_gangelt_0.pdf
7. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Cent. Dis. Control Prev.* 2020 [zitiert 2020 März 13]; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing-in-us.html>

8. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect. Dis.* 2020;S147330992030195X.
9. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, u. a. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat. Med.* [Internet] 2020 [zitiert 2020 März 22]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>
10. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020;2:113–22.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, u. a. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;NEJMoa2002032.
12. Istituto superiore di Sanità. Epidemia CoViD-19 - Aggiornamento nazionale [Internet]. 2020 [zitiert 2020 Apr 8]; Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_6-aprile-2020.pdf
13. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg. Infect. Dis.* 2006;12:15–22.
14. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18 [Internet]. Robert-Koch-Institut; 2018 [zitiert 2020 März 17]. Available from: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2017.pdf>
15. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19 [Internet]. Robert-Koch-Institut; 2019 [zitiert 2020 März 17]. Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/6253>
16. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007;104:7582–7.
17. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, u. a. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2011 [zitiert 2020 März 20]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006207.pub4>
18. Rashid H, Ridda I, King C, Begun M, Tekin H, Wood JG, u. a. Evidence compendium and advice on social distancing and other related measures for response to an influenza pandemic. *Paediatr. Respir. Rev.* 2015;16:119–26.
19. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, u. a. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2020 [zitiert 2020 Apr 15]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013574>
20. AMS. Arbeitsmarktdaten Österreich [Internet]. 2020 [zitiert 2020 Apr 6]; Available from: <https://www.ams.at/arbeitsmarktdaten-und-medien/arbeitsmarkt-daten-und-arbeitsmarktforschung/arbeitsmarktdaten#aktuelle-monatsdaten>
21. Kroll L, Lampert T. Arbeitslosigkeit, prekäre Beschäftigung und Gesundheit. Hrsg Robert-Koch-Inst. Berl. [Internet] 2012 [zitiert 2020 Apr 1]; GBE kompakt. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2012_1_Arbeitslosigkeit_Gesundheit.html?nn=2532006
22. Kroll L, Lampert T. Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung. Hrsg Robert Koch-Inst. Berl. [Internet] 2014 [zitiert 2020 Apr 1]; GBE kompakt. Available from:

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2014_2_soziale_unterschiede.html?nn=2532006

23. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters [Internet]. *Epidemiology*; 2020 [zitiert 2020 Apr 15]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.05.20054361>
24. Buda S. Influenza-Wochenbericht 14/2020 [Internet]. 2020 [zitiert 2020 Apr 9]; Available from: https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2019_2020/2020-14.pdf
25. Ioannidis J. In the coronavirus pandemic, we're making decisions without reliable data [Internet]. *STAT2020* [zitiert 2020 März 19]; Available from: <https://www.statnews.com/2020/03/17/a-fiasco-in-the-making-as-the-coronavirus-pandemic-takes-hold-we-are-making-decisions-without-reliable-data/>
26. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Kraiden M, u. a. An Outbreak of Human Coronavirus OC43 Infection and Serological Cross-Reactivity with SARS Coronavirus. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2006;17:330–6.
27. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, u. a. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2014;2:445–54.
28. BMBF. Förderaufruf zur Erforschung von COVID-19 im Zuge des Ausbruchs von Sars-CoV-2 - DLR Gesundheitsforschung [Internet]. *Dtsch. Zent. Für Luft Raumfahrt EV - DLR Gesundheitsforschung* [zitiert 2020 März 20]; Available from: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/10592.php>
29. FFG. Emergency-Call zur Erforschung von COVID-19 im Zuge des Ausbruchs von Sars-CoV-2 | FFG [Internet]. 2020 [zitiert 2020 März 20]; Available from: <https://www.ffg.at/ausschreibung/emergencycall-covid-19>

Für den geschäftsführenden Vorstand

Prof. Dr. med. Andreas Sönnichsen

Vorsitzender des EbM-Netzwerks

E-Mail: kontakt@ebm-netzwerk.de

Das **EbM-Netzwerk** setzt sich dafür ein, dass alle Bürgerinnen und Bürger eine gesundheitliche Versorgung erhalten, die auf bester wissenschaftlicher Erkenntnis und informierter Entscheidung beruht. In ihm haben sich Wissenschaftler*innen aus medizinischen, pflege- und gesundheitswissenschaftlichen Fakultäten, praktizierende Ärzte und Ärztinnen und sowie Vertreter*innen anderer Gesundheitsberufe zusammengeschlossen.

www.ebm-netzwerk.de