

Vorwarnzeit – ein Frühindikator für ein Management des Pandemiegeschehens in der COVID-19-Krise

(3., vollständig überarbeitete Fassung vom 30.10.2020)

Thomas Czihal, Dr. Lars E. Kroll, Dr. Edgar Steiger, Dr. Dominik von Stillfried

Hinweis zur aktuellen Fassung:

Bei diesem Papier handelt es sich um die vollständig überarbeitete 3. Fassung vom 28.10.2020. Die Überarbeitung wurde notwendig, weil die Methodik seit der ursprünglichen Veröffentlichung im Mai 2020 weiterentwickelt wurde, um den Indikator so Aussagekräftig wie möglich zu machen. Der Titel des Papiers wurde modifiziert, weil das Zi aktuell die "Vorwarnzeit" und nicht die "effektive Vorwarnzeit" als zentralen Indikator ansieht (vgl. dazu Punkt 4 und 5). Wir konzentrieren uns bei der Überarbeitung auf die Erläuterung der Methodik und haben das Papier ansonsten stark gekürzt.

Motivation

Deutschland steht im Zuge der COVID-19-Krise kontinuierlich vor der Herausforderung, erneut eine Abflachung des Zuwachses an Neuinfektionen zu erreichen, um das Gesundheitswesen nicht zu überlasten und damit Leben zu retten bzw. eine Rationierung lebensrettender Behandlungsmöglichkeiten zu vermeiden.¹ Nach der erfolgreichen Begrenzung der Ausbreitungsdynamik durch Kontaktbeschränkungen in der ersten Welle ist die Aufgabe des Pandemiemanagements in den Herbst- und Wintermonaten sowie mittelfristig komplexer, wenn wiederholte tiefgreifende Eingriffe in das gesellschaftliche und wirtschaftliche Leben vermieden werden sollen. Die Vorwarnzeit kann Teil eines Indikatorensets für entsprechende Entscheidungen sein.

1. Herausforderung

Aktuell befindet sich Deutschland im Anstieg einer zweiten Welle. Stand 28.10.2020 berichtet das RKI 112.477 akut infizierte Personen (Gesamtzahl der jemals Infizierten abzgl. Ausgeheilte und Verstorbene). Die Zahl der täglich neu Infizierten ist derzeit stark steigend. Die aktuellen Zahlen liegen deutlich über dem bisherigen Höhepunkt des Pandemieverlaufs im April 2020 (vgl. Abbildung 1).

¹ BAND e.V. (2020)



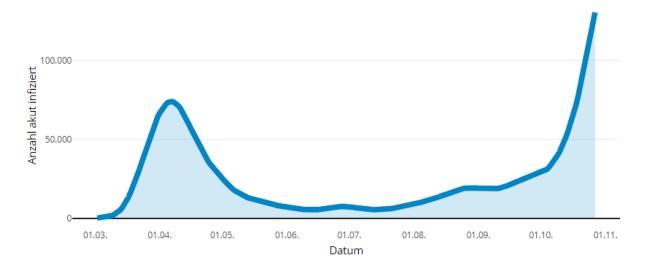


Abbildung 1: Entwicklung der Zahl aktuell infizierter COVID-19-Patienten

Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes COVID-19 steht die berechtigte Sorge im Raum, dass der Anstieg von Infektionen binnen kurzem durch Kontaktnachverfolgung und Isolierung nicht mehr unter Kontrolle gebracht werden kann, so dass es in der Folge zu einer Überschreitung der Belastungsgrenze des Gesundheitswesens kommt.

Das Zi hat darum einen Frühindikator als Navigationshilfe für das Pandemiemanagement entwickelt. Primäres Ziel ist, dass der Indikator ein realistisches Bild der Gefahr einer drohenden Überlastung des Gesundheitswesens vermittelt. Der Indikator berücksichtigt, dass sich die Folgen der Infektion, wie insbesondere der Bedarf für eine Intensivmedizinische Versorgung, stark zwischen den betroffenen Altersgruppen unterscheiden.

2. Ausgangspunkt: Belastungsgrenze des Gesundheitswesens

Rund 20 % aller COVID-19-Fälle bleiben vollständig symptomfrei², die Mehrheit bedarf entweder einer ambulanten ärztlichen Behandlung, ein kleinerer Anteil muss zudem stationär versorgt werden. Unter der Zielsetzung, dass alle Menschen in Deutschland im Infektionsfall Zugang zu notwendigen medizinischen Leistungen erhalten und Triage-Entscheidungen vermieden werden, stellt sich die Frage, wie viele Infektionen pro Tag rechnerisch zu einer Überforderung bzw. Überlastung des Gesundheitswesens führen würden. Diese Frage ist für die stationäre und ambulante Versorgung zunächst getrennt zu beantworten, um dann ein gemeinsames Bild zu zeichnen.

2.1. Belastungsgrenze der stationären Versorgung

Stand: 30.10.2020, 3. vollständig überarbeitete Fassung.

² Streeck u.a. (2020); Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event



Der Pandemieverlauf der ersten Welle in Italien, New York und England lenkte den Fokus auf die stationäre Versorgung und die intensivmedizinischen Kapazitäten. Kann die Abwendung akuter Lebensgefahr für eine große Zahl von Betroffenen mangels Ausstattung nicht mehr geleistet werden, entsteht eine massive Vertrauenskrise. Deutschland ist im internationalen Vergleich mit intensivmedizinischen Kapazitäten sehr gut ausgestattet³, trotzdem können bei einem exponentiellem Pandemieverlauf auch diese Kapazitäten erschöpft werden.

Um die Frage zu beantworten, bei wieviel Neuinfektionen pro Tag die Belastungsgrenze erreicht wäre, sind drei Informationen notwendig:

- 1. Wie hoch ist der Anteil der Infizierten, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen?
- 2. Wie lange werden diese intensivmedizinisch versorgt?
- 3. Welche intensivmedizinischen Kapazitäten sind in Deutschland vorhanden?

Zu 1.: Für Deutschland liegen auf Basis des täglich aktualisierten Berichts "Aktueller Lage-/ Situationsbericht des RKI zu COVID-19" des Robert Koch-Institutes aussagekräftige Informationen zum Anteil der bestätigten Fälle vor, der intensivmedizinisch versorgt werden muss. So weist etwa der Bericht vom 27.10.2020 eine Zahl von 449.275 bestätigten Fällen aus und davon 21.496 intensivmedizinische Behandlungen, dies entspricht einem Anteil von rund 4,8 % über den gesamten Pandemieverlauf. Es ist hier zu beachten, dass sich der Anteil an intensivmedizinisch versorgten Fällen in verschiedenen Altersgruppen stark unterscheidet. Unter Berücksichtigung der Altersstruktur der gemeldeten Fälle nach RKI sowie der in der Literatur beschriebenen Zusammensetzung der hospitalisierten Fälle⁴ gehen wir von 1,37 % bei den unter-60-jährigen, 10,2 % bei den 60-bis-79jährigen und 18,3 % bei den über-80-jährigen COVID-19-Fällen aus.

Zu 2.: Wir nehmen bei der Berechnung der Vorwarnzeit keine Schätzung anhand der Beatmungsplatzkapazitäten vor, sondern beziehen uns alleine auf die Kapazität (in ITS-Betten) für intensivmedizinische Behandlungen in Deutschland. Als Dauer dieser Behandlung setzten wir den Median 10.1 Tagen an (vgl. AOK/DIVI⁴).

Zu 3.: Für die in Deutschland vorhandenen Intensivkapazitäten nutzen wir das DIVI-Intensivregister. Mit Stand vom 28.10.2020 sind dort 29.336 Betten gemeldet.⁵ In unseren Berechnungen gehen wir davon aus, dass die aktuell unbelegten Intensivbetten (7546) sowie die derzeit mit COVID-19-Fällen belegten Betten (1569) für die Versorgung zukünftiger COVID-19-Fälle zur Verfügung stehen würden. Damit stehen Stand 28.10.2020 maximal 9.115 intensivmedizinische Betten bzw. etwa 31,1 % der ITS-Betten für die Versorgung von COVID-19-Patienten zur Verfügung. Diese Zahl verändert sich tagesaktuell mit den Meldungen aus dem Intensivregister bzw. den Anstrengungen der Krankenhausbetreibenden. Unberücksichtigt bleibt hier der Bedarf an Pflegepersonal, da dafür keine aktuellen Zahlen zur Verfügung stehen.

2.2. Belastungsgrenze der vertragsärztlichen Versorgung

⁴ Karagiannidis, Mostert u.a. (2020)

³ OECD (2020)

⁵ DIVI (2020)



Um abzuschätzen, ob die Belastungsgrenze der vertragsärztlichen Versorgung vor oder nach der Belastungsgrenze der Intensivkapazitäten erreicht wird, gehen wir von folgenden Annahmen zum Versorgungsaufwand aus:

Nach Angaben des RKI werden im Mittel rund 14 von 15 Infizierten ausschließlich ambulant versorgt. Erst mit einem steigenden Anteil älterer bzw. hochbetagter Infizierter nimmt auch der Anteil der stationär Behandelten leicht zu.⁶ Wir erwarten, dass für etwa 80 % der COVID-19-Patienten eine telefonische "Erstbetreuung" durch medizinisches Fachpersonal möglich ist, in der eruiert wird, ob eine ärztliche Konsultation notwendig wird. Für 20 % der ambulant versorgten Patienten bestehen erwartungsgemäß besondere Risiken durch Alter oder Grunderkrankungen. Diese Personen müssen intensiv durch tägliche Besuche ärztlich versorgt werden.⁷ Hier könnte ein potenzieller Engpassfaktor liegen. Wir schätzen, dass für einen Arztbesuch mit Anfahrts- und Rüstzeit 50 Minuten notwendig sind. Aufgrund des hohen Anteils von Ärzten, die in Teilzeit in der vertragsärztlichen Versorgung tätig sind, unterstellen wir eine mittlere tägliche Arbeitszeit von 6 Stunden für Hausbesuche. Dementsprechend kann ein Arzt ca. 7 Besuche pro Tag leisten.

So wären selbst bei rd. 38.000 Besuchen täglich aufgrund von COVID-19 rechnerisch 5.416 Ärzte notwendig. Dies entspricht rd. 3,2 % aller in der vertragsärztlichen Versorgung tätigen Ärzte. In der Regelversorgung werden täglich rd. 1,8 Mio. Behandlungsfälle alleine in der hausärztlichen Versorgung geleistet, zu denen auch der größte Anteil der COVID-19-Patienten mit besonderen Risiken gehören dürfte.

2.3. Belastungsgrenze im deutschen Gesundheitswesen

Wir kommen daher zu dem Schluss, dass auch unter Berücksichtigung eines zusätzlichen Zeitbedarfs für die telefonische Betreuung der übrigen COVID-19-Fälle die Belastungsgrenze der vertragsärztlichen Versorgung nicht unter der für die intensivmedizinische Versorgung liegt. Maßgeblich ist somit die intensivmedizinische Behandlungskapazität für die Festlegung der Belastungsgrenze.

3. Reproduktionszahl

In der Epidemiologie besteht weitgehende Einigkeit, dass die Reproduktionszahl R die maßgebliche Kenngröße für die Bewältigung der Pandemie ist. Nahezu alle Modellierungen zur weiteren Entwicklung der Fallzahlen und zur zukünftigen Auslastung medizinischer Einrichtungen basieren auf dieser Kennzahl. Sie muss dafür allerdings in Kombination mit der Zahl der aktuell akut Infizierten betrachtet werden. Die Reproduktionszahl R beschreibt, wie viele weitere Personen eine infizierte Person in einem bestimmten Zeitraum ansteckt. Wir gehen wie die meisten COVID-19-Modellierungen davon aus, dass die Periode, über die diese Ansteckungen erfolgen, 10 Tage andauert. § In dieser Zeit steckt eine infizierte Person rechnerisch R neue Personen an. Vernachlässigt man weitere Details zum Infektionsgeschehen, kommen rechnerisch jeden Tag je akut infizierter Person im Mittel R/10 neue Infizierte dazu.

-

⁶ RKI-Lagebericht vom 26.10.2020 zu COVID-19.

⁷ Bätzing u. a. (2020)

⁸ an der Heiden und Buchholz (2020)



Auf Basis der vorangegangenen Meldungen des RKI schätzen wir die Reproduktionszahl mit einer international etablierten Methodik.⁹ Am 28.10.2020 betrug der Wert nach unseren Berechnungen R=1,45. Während der ersten Welle bewegte sich der R-Wert auf Bundesebene im Bereich von 2 bis 3, mit sinkenden Infektionszahlen sank der R-Wert auf Werte unter 1 und schwankte um 1 während der Sommermonate (vgl. Abb. 2). Seit September steigt der R-Wert kontinuierlich.

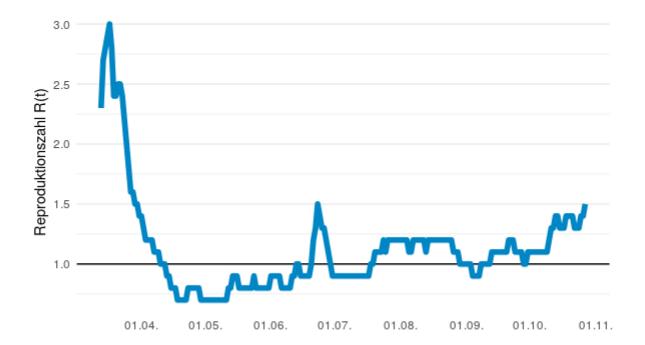


Abbildung 2: Entwicklung des R-Wertes in Deutschland

Ein Wert der Reproduktionszahl deutlich über 1 führt schnell zu erheblichen Neuinfektionen mit exponentiellem Wachstum, wie sich aktuell mit dem Beginn der zweiten Welle beobachten lässt. Die weitere Entwicklung der Reproduktionszahl und der Veränderung der gemeldeten täglichen Fallzahlen muss darum weiterhin genau überwacht werden. Nicht jede Veränderung ist jedoch gleich bedeutsam, da z. B. wochentagsbedingte Schwankungen bei den Meldezahlen existieren und bei kleineren Fallzahlen schnell zu einer großen Spannweite führen. Wir empfehlen eine gemittelte Betrachtung. Hieraus leitet sich der Indikator "Vorwarnzeit" ab.

4. Vorwarnzeit

Hierbei gehen wir vom Prinzip der Projektion aus. Ausgehend von der Höhe und der Entwicklung der täglich gemeldeten Neuinfektionen und der aus dem bisherigen Geschehen errechneten Reproduktionszahl R wird die weitere Entwicklung der Fallzahlen bei gegebenem R > 1 unterstellt.

R wird fiktiv modifiziert: "Was wäre, wenn R bei 1,3 läge?". Wir modellieren damit ein kritisches, aber zum Teil kontrolliertes und realistisches Infektionsgeschehen, wo bei tatsächlich höherem R zeitnah Maßnahmen greifen und R auf 1,3 senken können. Liegt R umgekehrt tatsächlich niedrigerer als 1,3 modellieren wir mit unserer Annahme eine teilweise pessimistische Annahme für die Zukunft.

⁹ Thompson u. a. (2019), Cori u. a. (2013)



Anhand dieser einfachen Modellierung kann geschlossen werden, in welcher Zeit die Belastungsgrenze des Gesundheitswesens erreicht würde.

Die Vorwarnzeit wird anhand der mittleren Fallzahlentwicklung der letzten 10 Tage aufsetzend auf einen Ausgangswert errechnet. Der Ausgangswert wird konservativ gewählt. Er entspricht dem Mittelwert über 10 Tage bis zu einem Stichtag. Hierbei werden die neu gemeldeten Infektionszahlen der letzten drei Tage nicht berücksichtigt, um aktuelle Schwankungen der Meldezahlen auszugleichen.

Um 7-Tages-Inzidenzen und dementsprechend die Vorwarnzeit korrekt zu berechnen, müssen Fallzahlen für alle Kreise für das aktuelle Meldedatum vorliegen. Auf Grund von unterschiedlichen Uhrzeiten, zu denen Gesundheitsämter ihre Zahlen an das RKI übermitteln, liegen beim RKI zum Zeitpunkt der Datenaktualisierung (etwa 4 Uhr morgens) teilweise nicht alle Zahlen für das letzte Meldedatum vor. 10 Deswegen imputieren wir für Kreise, bei deinen keine Fälle für das aktuelle Meldedatum übermittelt wurden, Fallzahlen basierend auf dem Mittelwert des entsprechenden Kreises in den vorhergehenden 6 Tagen. Ohne die Imputation wären 7-Tages-Inzidenzen zwischen den Kreisen und Bundesländern nicht vergleichbar. Bei der Verwendung der im DIVI-Intensivregister gemeldeten Zahlen ist zu beachten, dass eine Bereinigung für Verlegungen von COVID-19-Fällen zwischen Krankenhäusern berücksichtigt werden muss. Dies betrifft etwa 27 Prozent der abgeschlossenen ITS-Behandlungen¹¹, die doppelt gezählt wurden. Dementsprechend berechnen wir die Zahl der tatsächlichen ITS-Fälle als die Summe aus den abgeschlossenen Fällen geteilt durch 1,27 plus die Zahl der aktuellen ITS-Fälle. Die zeitliche Entwicklung der Vorwarnzeit bis Erreichen der Kapazitätsgrenze im Vergleich zum RKI-R-Wert wird in Abbildung 3 dargestellt. Im Vergleich der zeitlichen Entwicklung von R-Wert und Vorwarnzeit wird dabei deutlich, dass letztere zwar mit dem R-Wert variiert, aber zugleich auch die Ressourcenauslastung des Gesundheitswesens abbildet. Der jeweils aktuelle R-Wert ist dabei ein zentraler prädiktiver Faktor dafür, in welche Richtung sich die Vorwarnzeit entwickelt.

-

¹⁰ https://www.spiegel.de/panorama/gesellschaft/corona-daten-das-robert-koch-institut-vermeldet-haeufig-falsche-sieben-tage-inzidenzen-a-8695fde3-38ae-4125-89d9-2942bb2ffce6

¹¹ https://www.monitor-versorgungsforschung.de/Abstracts/Abstract2020/mvf0420/MVF0420 Titelinterview-Busse



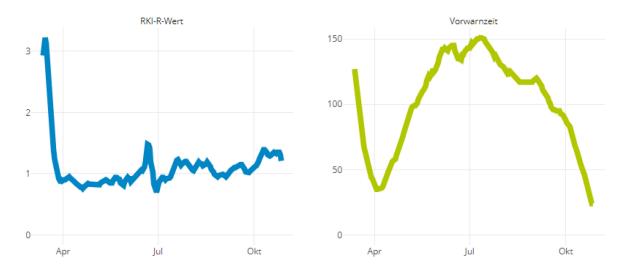


Abbildung 3: Vorwarnzeit bei R=1,3 im Vergleich zum vom RKI berichteten R-Wert.

5. Effektive Vorwarnzeit

Bei der Interpretation des in Abbildung 3 dargestellten Zeitfensters müssen einschränkende Faktoren berücksichtigt werden:

- 1. Betroffene lassen sich in der Regel erst nach dem Auftreten erster Symptome (ca. 5 Tage nach der Ansteckung) testen.
- 2. Der R-Wert ist aufgrund des Meldeverzugs beim RKI für die letzten 3 Tage nicht sinnvoll zu interpretieren.
- 3. Der Zeitbedarf bis zum Beschluss und Inkrafttreten von Maßnahmen des Pandemiemanagements muss berücksichtigt werden (Annahme: 6 Tage).
- 4. Ein Zeitraum bis zur Wirkung der Maßnahme muss unterstellt werden (Annahme: Wirksamkeit innerhalb von 7 Tagen).

Insgesamt kann man somit konservativ und vereinfachend davon ausgehen, dass sich diese Verzögerungen auf bis zu 21 Tage addieren können, bis ein "Bremseffekt" durch Maßnahmen wirksam wird. Die effektive Vorwarnzeit ist somit das um 21 Tage gekürzte Zeitfenster aus Abbildung 3.

Je nach Kontext, ausgewählten Maßnahmen und politscher Situation ist eine Annahme zu diesem Zeitfenster mit großen Unsicherheiten behaftet. Der Ausweis der effektiven Vorwarnzeit wird unter Umständen missverstanden. Das Zi berichtet die effektive Vorwarnzeit darum nunmehr nur noch nachrichtlich, als Kernindikator für die Auslastung der Kapazitäten wird die Vorwarnzeit selbst ausgewiesen.

6. Diskussion

Bei einer niedrigen Vorwarnzeit ist die Pandemie an einem kritischen Punkt und droht, die definierte Belastungsgrenze des Gesundheitswesens zu erreichen. Für die Ausschöpfung der intensivmedizinischen Ressourcen ist dabei insbesondere die Betroffenheit älteren Bevölkerung im Alter ab 60 Jahre maßgeblich. Hierbei ist stets zu berücksichtigen, dass nur die Belegung der



regulären ITS-Kapazitäten projiziert wird. Sind diese regulären Kapazitäten erschöpft, besteht im Notfall die Möglichkeit, Reservekapazitäten zu aktivieren oder einen Teil der aktuell mit anderen Patienten belegten Betten durch organisatorische Maßnahmen der Kliniken, insbesondere durch das Verschieben von elektiven Eingriffen, für COVID-19 kurzfristig "frei" zu machen. Eine solche Situation ist aber nicht wünschenswert, da ggf. auch notwendige Eingriffe verschoben werden müssen oder Personal aus anderen Abteilungen abgezogen werden muss.

Die Vorwarnzeit soll verstetigende Maßnahmen des Pandemiemanagements unterstützen und ein Handeln im Vorfeld des Erreichens der definierten Belastungsgrenze des Gesundheitswesens motivieren.

Das vorgeschlagene Konzept nutzt den aktuellen verfügbaren Wissensstand und wird anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Daten und Veröffentlichungen laufend aktualisiert. Das Modell stellt stets eine "Momentaufnahme" mit Bezug auf die beim RKI gemeldeten Infektionszahlen dar. Diese lassen sich nicht vollständig über den Pandemieverlauf vergleichen aufgrund der Veränderungen in der Teststrategie, insbesondere in Bezug auf die Testung asymptomatischer Personen.

Aus Sicht des Zi erlaubt die gemeinsame und regionale Betrachtung von Vorwarnzeit als Maß der Auslastung und R-Wert als Maß der Dynamik eine umfassende Beurteilung des politischen und gesellschaftlichen Handlungsdrucks. Die Betrachtung der regionalen altersspezifischen Inzidenz zeigt dabei die zentralen Interventionspopulationen auf. Das Zi veröffentlicht diese Informationen täglich aktualisiert in einem Dashboard auf der Seite:

https://www.zidatasciencelab.de/covid19dashboard/Start.html

Quellen

an der Heiden und Buchholz, *Modellierung von Beispielszenarien der SARS-CoV-2-Epidemie 2020 in Deutschland* (20.3.2020), DOI: 10.25646/6571.2.

Bätzing u. a., Häufigkeiten von Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko für schwerwiegenden COVID-19-Verlauf, in: Versorgungsatlas (unveröffentlichtes Manuskript, 2020), DOI: 10.20364/VA-20.05.

Bundesvereinigung der Arbeitsgemeinschaften Notärzte Deutschlands (BAND) e.V., *Leitplanken für Notärztinnen und Notärzte bei der Zuteilung von Behandlungsressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie, Bundesvereinigung der Arbeitsgemeinschaften Notärzte Deutschlands* (30.3.2020), URL: https://www.divi.de/images/Dokumente/BAND Zuteilung von Ressourcen 200330.pdf (Stand: 5.5.2020).

Cori u. a., A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics, in: American Journal of Epidemiology 178(9) (2013), S. 1505-1512, DOI: 10.1093/aje/kwt133.

Contreras u.a., The challenges of containing SARS-CoV-2 via test-trace-and-isolate (2020). URL: https://arxiv.org/pdf/2009.05732.pdf. (Stand 28.10.2020).

Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), *DIVI Intensivregister Tagesreport* (31.07.2020), URL: https://divi.de/divi-intensivregister-tagesreport-archiv/divi-intensivregister-tagesreport-2020-07-31/viewdocument/4185 (Stand 03.08.2020).



Dreher u.a., Charakteristik von 50 hospitalisierten COVID-19-Patienten mit und ohne ARDS (2020), URL: https://www.aerzteblatt.de/archiv/213454/Charakteristik-von-50-hospitalisierten-COVID-19-Patienten-mit-und-ohne-ARDS.

Guan u.a., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, in: The New England Journal of Medicine 382 (2020), S. 1708-1720, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

Karagiannidis, Mostert u.a., *Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study,* in: The Lancet Respiratory Medicine (2020), DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.

"NCPERE TEAM", *The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China*, in: *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 41(2) (2020), S. 145-151, DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

OECD, Beyond Containment: Health systems responses to COVID-19 in the OECD (16.4.2020), URL: https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/beyond-containment-health-systems-responses-to-covid-19-in-the-oecd/ (Stand: 05.05.2020).

RKI-Lageberichte zu COVID-19 URL:

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges Coronavirus/Situationsberichte/Archiv.html

Steiger, Mußgnug, Kroll, Causal analysis of COVID-19 observational data in German districts reveals effects of mobility, awareness, and temperature, medRxiv 2020.07.15.20154476 (2020), DOI: https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20154476.

Streeck u. a., Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a superspreading event (2020), URL:

https://www.ukbonn.de/C12582D3002FD21D/vwLookupDownloads/Streeck_et_al_Infection_fatality_rate_of_SARS_CoV_2_infection2.pdf/\$FILE/Streeck_et_al_Infection_fatality_rate_of_SARS_CoV_2_infection2.pdf (Stand 05.05.2020).

Thompson u. a., *Improved inference of time-varying reproduction numbers during infectious disease outbreaks*, in: *Epidemics* 29 (2019), S. 100356, DOI: <u>10.1016/j.epidem.2019.100356</u>.

Stand: 30.10.2020, 3. vollständig überarbeitete Fassung.