



Schätzung des SARS-CoV-2 Immunitätslevels in Österreich – Gesamtanalyse nach eineinhalb Jahren monatlicher Updates

Martin Bicher^{1,2}, Claire Rippinger¹, Christoph Urach¹, Dominik Brunmeir^{1,2}, Melanie Zechmeister¹, Niki Popper^{1,2,3}

¹dwh GmbH, dwh simulation services

²TU Wien, Institute of Information Systems Engineering

³DEXHELPP, Decision Support for Health Policy and Planning

Wien, 06.10.2022

Aktuelle Lage

Mit dem Immunitätslevel auf Bevölkerungsebene wurde Anfang 2021 eine klar definierte Größe eingeführt, die die Probleme des Begriffs der Immunität auf Individuenebene elegant umgeht und gleichzeitig zur Einschätzung des aktuellen inhärenten Drucks der Infektionskrankheit dient, da er sich direkt auf die effektive Reproduktionszahl auswirkt. Dieser Wert war damals gleich bedeutsam wie heute, wenn auch aus anderem Grund: Im Jahr 2021 war er relevant zur Einordnung der Durchimpfungsrate, heute erhält er Relevanz über die Frage nach der Herdenimmunität im Lichte von Saisonalität und Immune-Escape Varianten.

Seit 1. Jänner 2021 wurden in monatlichen Schritten insgesamt 16 Updates zu Schätzungen des Immunitätslevels berechnet und auf http://www.dexhelpp.at/en/immunization_level/ publiziert. In dieser Zeit wurde die Berechnung kontinuierlich weiterentwickelt und an die neuesten Gegebenheiten angepasst. So war beispielsweise ab Jänner 2022 klar, dass es nicht nur einen Wert gibt, der berücksichtigt werden muss, sondern dass das Immunitätslevel stets abhängig von der Variante ist.

Zur Modellierung der Dynamik einer Epidemie – und damit auch zur Einordnung des laufenden Immunitätslevels – sind Zahlen zur Situation symptomatischer, aber auch asymptomatischer Infektionen notwendig. Die Datenqualität dieser Zahlen war bis Sommer 2022 in Österreich durch intensive Tests besser als im internationalen Vergleich. Seit April 2022 sinkt die Qualität der SARS-CoV-2 bzw. Covid-19 Surveillance durch die zurückgehende Testbereitschaft sowie durch eine Reduktion der aufgewendeten Ressourcen, vor allem, was den Detailgrad der Informationen zur Verbreitung des Virus betrifft. Nicht invasive Systeme wie z.B. Abwassermonitoring können zwar ergänzend zur direkten Surveillance durch Tests beitragen, jedoch bilden sie beispielsweise die Dimensionen wie Alter oder Immunisierungsstatus nicht ab. Diese Änderungen steigern die Herausforderung für die Analyse der pandemischen Lage. Der Anteil der unentdeckt Genesenen „verfälschte“ zunehmend die offiziell immunologisch naive Referenzkohorte. Mit der Abwesenheit dieser direkten Validierungsstrategie mussten Konzepte geschaffen werden, wie plausible Schätzungen aufrechterhalten werden konnten.

Neben den verfügbaren Daten hat sich als zweite Herausforderung der Systemzustand, also das Zusammenwirken von (Kreuz-)Immunität, Immunitätsabnahme, Saisonalität und Virusprävalenz, in den letzten eineinhalb Jahren stark verändert und ist mittlerweile viel differenzierter zu betrachten als etwa zu Beginn der Pandemie. Damals war die Bevölkerung voll suszeptibel (also infizierbar) und es gab *eine* Variante von SARS-CoV-2 (zumindest wurde nicht weiter differenziert). Die derzeit dominanten Varianten Omikron BA.4 und 5 sind heuer nach Delta, BA.1 und BA.2 bereits die Varianten vier und fünf und mit BA.2.75.2, BA.2.9 und BJ.1 gibt es gleich drei weitere Kandidaten für einen Nachfolger noch im heurigen Herbst. Nach zweieinhalb Jahren besteht somit durch 5 Mio. bestätigten SARS-CoV-2 Fälle und 19 Mio. verabreichten Impfungen ein hochkomplexer und dynamischer Immunitätsstatus in der Bevölkerung.

Die Kombination aus reduzierter Menge und Qualität von Daten und steigender Komplexität der Einflussfaktoren lassen es sinnvoll erscheinen, **einige wichtige Learnings zum Immunitätslevel und dessen Schätzung festzuhalten**. Die aktuelle Situation wird in diesem Report zusammengefasst und es wird erläutert, warum eine Validierung einer Immunitätslevel-Schätzung für Österreich derzeit nicht mehr sinnvoll erscheint – auch um die Grenzen solcher Modelle transparent darzustellen.

Definition und Modellierung des Immunitätslevels

Es muss definiert werden, was der Begriff Immunitätslevel bedeutet und welche Dynamik diesen beeinflusst: wie wird es aufgebaut bzw. verloren und welche Aussagen können für Einzelpersonen oder Bevölkerungsgruppen über den Schutz vor einer Infektion oder Erkrankung getroffen werden.

Da Menschen gegen Covid-19 keine dauerhafte Immunität gegen eine Reinfektion aufbauen ist eine vernünftige Modellierung der Immunität sehr viel schwieriger umzusetzen als bei anderen viralen Erkrankungen wie Masern oder Feuchtblattern. Anders als bei diesen Krankheiten muss man sich bei Covid-19 über einen lediglich temporären Immunitätsaufbau und Immunitätsverlust Gedanken machen. In Abstimmung mit Expertinnen und Experten aus Epidemiologie, Immunologie und Virologie (u.a. Eva Schernhammer, Gerald Gartlehner, Monika Redlberger-Fritz, Herwig Kollaritsch, Maria Paulke-Korinek) war es das Ziel eine korrekte Modellbeschreibung des Immunitätszustandes einer Person zu finden. Hierbei soll berücksichtigt werden, dass abhängig vom Zeitpunkt der Immunisierung bzw. des Immunitätsverlust potenziell jede Person eine (Re-)Infektion erleben kann, sofern die virale Belastung durch das Gegenüber hoch genug ist. Darüber hinaus sind ein hoher Antikörpertiter oder T-Zellen Aktivität zwar Hinweise auf ein gutes Schutzniveau, liefern aber keine eindeutige Abschätzung des gesamten (sich permanent verändernden) Immunitätsstatus. Für einzelne Personen können wir daher auf Modellbasis keinerlei Aussagen zur Immunisierung abbilden, wir beschränken uns auf die Analyse unterschiedlicher Teilmengen der Bevölkerung (im Weiteren Populationsgruppen), die auf Basis permanenter oder dynamisch veränderlicher Eigenschaften definiert werden können.

Learning: *Das Immunitätslevel kann (nur) auf Populationsebene korrekt interpretiert werden und ist auf dieser Ebene über den Vergleich von unterschiedlicher Populationsgruppen auch messbar. Aussagen für Einzelpersonen und deren individuellen Schutz vor einer Reinfektion können nicht getroffen werden.*

Das Immunitätslevel (Immunitätslevel / Immunisierungsrate / Immunisierungslevel / Schutzlevel) einer gewissen (Sub-)Population gegen ein Ereignis (z.B. Infektion) kann hierbei über die Reduktion der Anzahl, wie oft in dieser Population dieses Ereignis beobachtet wird, definiert werden. Die Reduktion wird im Vergleich zu einer vollständig immunologisch naiven Kohorte betrachtet und kann so auch gemessen werden (siehe entsprechendes Kapitel weiter unten). Vereinfacht ausgedrückt: je seltener Reinfektionen in einer Subpopulation im Vergleich zu einer immunologisch naiven Kohorte sind, desto höher ist das Immunitätslevel in dieser Subpopulation.

Ein Vorteil dieser populationsspezifischen Interpretation ist, dass man hierbei nicht auf das Immunitätslevel auf Einzelpersonenebene eingehen muss. Die in Abbildung 1 abgebildeten Kohorten machen das deutlich. Egal wie sich der Immunschutz auf die Einzelpersonen in der Kohorte aufteilt, wenn man eine der drei abgebildeten Kohorten dem gleichen Infektionsrisiko aussetzt wie eine gleich große, immunologische naive, so würde man um 70% weniger Infektionen beobachten. Ein weiterer Vorteil dieser Interpretation ist, dass sich auch das Immunitätslevel der Bevölkerung gegen Ereignisse definieren lässt, die auf Individuenebene schwer zu interpretieren wären: z.B. das „Immunitätslevel gegen Hospitalisierung“.

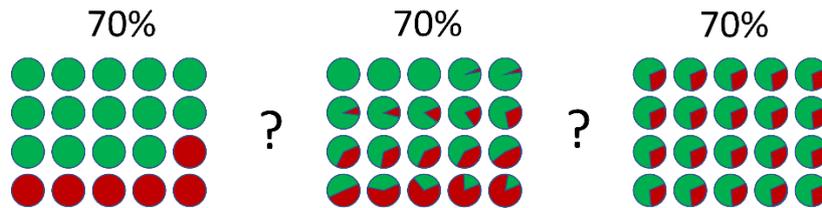


Abbildung 1 Links: 14 von 20 Menschen sind vollständig immun (grün), 6 Menschen sind vollständig suszeptibel (rot); rechts: jeder hat ein um 70% reduziertes Risiko für eine Infektion; Mitte: Mischform. In allen drei abgebildeten Fällen ist das Immunitätslevel der Bevölkerung 70%: wenn man auftretende Ereignisse (z.B. Infektionen) in der Beobachteten Kohorte zählt, wäre die Anzahl im Vergleich mit einer immunologisch naiven Kohorte um 70% reduziert.

Egal, wie die Immunität der Individuen im Modell abgebildet wird, das Gesamtsystem verhält sich auf Bevölkerungsebene also stets gleich. Im agentenbasierten Modell verwenden wir also jene der drei Strategien, die sich am direktesten modellieren und parametrisieren lässt: die binäre Strategie aus Abbildung 1, links. In dieser sind Individuen entweder vollständig immunisiert oder vollständig suszeptibel. Nach einem Immunisierungsevent, also nach einer Genesung oder Impfung, wird mit gewisser Wahrscheinlichkeit Immunität aufgebaut. Je nach modelliertem Immunitätsabfall, kann diese dann nach gewisser Zeit wieder verloren werden.

Learning: Das Immunitätslevel einer Populationsgruppe kann unterschiedlich auf Einzelpersonenebene interpretiert werden, in der Mikrosimulation stellt das aber keinen Unterschied dar und ist deshalb jeweils austauschbar.

Definition und Modellierung des Varianten-Spezifischen Immunitätslevels gegen verschiedene Krankheitsverläufe

Wenn man das Immunitätslevel als den Schutz vor einer Krankheit darstellen will, stellt man schnell fest, dass man diese Aussage noch weiter präzisieren muss. Bezeichnet „Krankheit“ bereits eine Infektion mit dem Virus oder erst eine symptomatische Erkrankung? Außerdem existieren momentan bereits eine Vielzahl von unterschiedlichen Virusvarianten, die für dieselbe Krankheit verantwortlich sind.

Mit der Etablierung (Dominanz) einer neuen Variante, die über Immune-Escape-Mutationen verfügt, werden schlagartig viele Menschen, die gegen die vorhergehende Variante immun waren, wieder für eine Infektion empfänglich. Dieser Prozess ist jedoch nicht auf einen Immunitätsverlust (im Sinne von „Waning of Immunity“) zurückzuführen, sondern die Menschen werden mit einer neuen Virusvariante konfrontiert, gegen die noch keine Immunität vorhanden war. Dementsprechend muss man das Schutzniveau gegen die alte und die neue Variante getrennt betrachten.

Learning: Eine Definition von Immunität bzw. dem Immunitätslevel ist für jede Populationsgruppe nur gegen eine bestimmte (Sub)-Variante sinnvoll anzugeben und im Modell abzubilden.

Das Immunitätslevel kann darüber hinaus nicht als eindimensionale Größe modelliert werden, sondern muss als Vektor abgebildet werden: je ein Immunitätslevel pro **Beobachtungskriterium**. Mit diesem Begriff vereinen wir Ereignisse wie „Infektion mit Variante X“, „Schweren Verlauf nach Infektion mit Variante Y“, oder „Hospitalisierung nach Infektion mit Variante Z“. Das Immunitätslevel kann also nicht nur spezifisch für Infektion mit unterschiedlichen Varianten, sondern auch im Hinblick auf

Schweregrade und Krankheitsverlauf betrachtet werden. Für ein Infektionsausbreitungsmodell ist die Abbildung des Infektionsprozesses jedenfalls die Mindestvoraussetzung¹.

Learning: Eine Definition von Immunität bzw. dem Immunitätslevel ist für jede Populationsgruppe bezüglich des Beobachungskriterium zu differenzieren (Infektion, symptomatische Erkrankung, Hospitalisierung).

Für den Aufbau dieses Immunitätsvektors sind **Immunsierungsereignisse** notwendig. Mit diesem Begriff bezeichnen wir jedes Ereignis, das zur Immunisierung eines Menschen beitragen kann. Diese sind, Genesung nach bestätigter Infektion mit Variante X, Genesung nach unbestätigter Infektion mit Variante Y, sowie Impfung, je nach Dosis und Impfstoff mit aus Daten und Studien angenommenen Wirksamkeiten.

Im Modell wollen wir nun die **Wirkung**, also die Effektivität („wird überhaupt ein Schutz aufgebaut?“) und die Dauer der Immunisierung („wie lange ist mein aufgebauter Schutz aufrecht?“), einschätzen die mit einem Immunisierungsevent einhergeht (siehe 2Abbildung 2). Diese ist nicht zu verwechseln mit Studien zur Anzahl geimpfter Personen (z.B. „so viele Menschen sind bereits immunisiert“), sondern dient der Abschätzung des Potentials für die Gesamtdynamik. Die Modellierung benötigt hierbei jedenfalls die Wirkung für alle Kombinationen aus Immunisierungsevent und Beobachungskriterium.

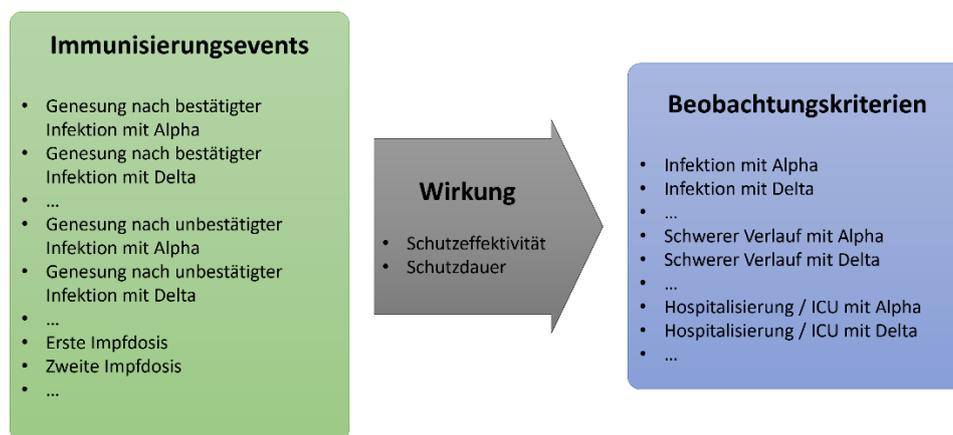


Abbildung 2 Der Aufbau des Immunitätslevels für jedes Beobachungskriterium ist abhängig vom Immunisierungsevent und dessen Wirkung.

Voraussetzungen für die Parametrisierung und Validierung kausaler Modelle

Nachdem nun genau festgelegt wurde, welche Aussagen getroffen werden sollen, muss man sich als Nächstes Gedanken drüber machen, welche Informationen benötigt werden, um diese Aussagen treffen zu können. Dazu sind umfangreiche Studien zur Einschätzung der Modellparameter notwendig.

¹ Um die Bevölkerung in Immunitäts- bzw. Suszeptibilitätscompartments einzuteilen, wie das in klassischen makroskopischen Differentialgleichungsmodellen wie SIR oder SEIR gemacht wird, würde man bei n Beobachungskriterien bis zu 2^n Compartments benötigen. Allein mit den 6 Varianten, die bislang in Österreich dominant waren, würde man für ein vollständiges Abbild ein Modell mit $2^6 = 64$ Immunitäts- bzw. Suszeptibilitätscompartments benötigen. Jede Reduktion dieser Anzahl ist eine Vereinfachung die mit zusätzlichen kausalen Überlegungen (z.B. „wer immun gegen Delta ist, ist auch immun gegen Alpha“) oder Aggregationsargumenten (z.B. „immun gegen die Durchschnittsvariante“) zu rechtfertigen wäre. Im Individuen-basierten Modell führt die Feststellung auf einen n -Dimensionalen Parameterraum für den Immunitätsstatus. Dieser ist zwar groß, jedoch gut beherrschbar.

Dies betrifft unter anderem die Einschätzung der Wirksamkeit der Immunisierungsevents, ist jedoch nicht darauf beschränkt.

Insgesamt müssen zur Parametrisierung eines entsprechenden Modells folgende drei Fragen quantitativ beantwortet werden:

1. **Wie viele und welche Immunisierungsevents gab es bislang in Österreich und welche Menschen haben diese erlebt?**

Klar ersichtlich steht hierbei die Schätzung der Dunkelziffer, also die Anzahl der unbestätigt Erkrankten und Genesenen, im Vordergrund. Jedoch darf man den Einfluss der Größe der Überlappungsbereiche auf das Immunitätslevel nicht unterschätzen (z.B. wie viele Österreicherinnen und Österreicher sind sowohl dreimal geimpft als auch genesen, wie viele sind mehrfach bestätigt/unbestätigt genesen, etc.). Auch diese Mischgruppen müssen also entweder bekannt oder gut geschätzt sein.

2. **Mit welcher Wahrscheinlichkeit² führt ein Immunisierungsevent zu Immunität gegen ein Beobachtungskriterium?**

Diese Wahrscheinlichkeit entspricht, in der Sprache von medizinischen Interventionen, der Effektivität des Events. Die Schwierigkeit liegt hierbei darin, dass dieser Parameter für jede mögliche Kombination und zeitliche Abfolge von Immunisierungsevents geschätzt werden muss. Auch soziodemographische Merkmale wie Alter und Geschlecht oder Impfstoffe können relevant sein. Also z.B.: *Mann, Alter 53, erste Impfung mit Spikevax am 1. März, zweite Dosis mit Comirnaty am 8. April, Genesung von der Alpha Variante am 3. Mai* → wie wahrscheinlich ist es, dass die Person nach dem Genesungsevent Immunität gegen Infektion mit der Deltavariante aufgebaut hat?

3. **Wie lange hält nach Immunisierung die Immunität gegen ein Beobachtungskriterium an?**

Natürlich ist der Schutzverlust eine höchst individuelle Angelegenheit und genauso wie der Immunitätsstatus nur auf Populationsebene messbar. Diese Messungen deuten darauf hin, dass sich die Dauer zwischen Immunitätsaufbau und Immunitätsverlust über spezielle Wahrscheinlichkeitsverteilungen modellieren lässt. Zur Parametrisierung müssen also die Eigenschaften dieser Verteilungen richtig eingestellt werden, allen voran Mittelwert, also die durchschnittliche Zeit bis zum Immunitätsverlust, und die Streuung.

Parametrisierungs- und Validierungskonzepte

Zur Beantwortung der oben genannten Fragen müssen Informationen gesammelt, sowie Ansätze zur Darstellung der Systemgrößen, die in Realität nicht oder nur sehr verzerrt messbar sind, gefunden werden. Im Laufe der aktuellen Covid-19-Pandemie haben wir vier unterschiedliche Strategien verfolgt, um das Immunitätslevel zu bestimmen. Diese wurden abhängig von den verfügbaren Daten und Herausforderungen der unterschiedlichen Pandemiephasen eingesetzt und werden im Folgenden kurz beschrieben.

- Strategie 1. Direkte Messung des Immunitätslevels über das nationale Surveillance System
- Strategie 2. Parametrisierung mithilfe von publizierten, internationalen Kohortenstudien
- Strategie 3. Kalibrierung mithilfe von epidemiologischen Überlegungen
- Strategie 4. Kalibrierung mithilfe von Daten zu bestätigten Reinfektionen

² Bemerkung: Dieser Begriff macht nur in der gewählten binären Modellierungsstrategie Sinn.

Strategie 1. Direkte Messung des Immunitätslevels über das nationale Surveillance System

Die Interpretation des bevölkerungsweiten Immunitätslevels lieferte zu Beginn der Pandemie nicht nur die Basis für die Immunitätsschätzung, sondern auch die Grundlage zu deren Validierung: Der Vergleich (Quotient) der Inzidenz der Gesamtbevölkerung mit jener der immunologisch naiven Kohorte. Die entsprechende Analyse war äquivalent zur Berechnung der Impfeffektivität (vgl. https://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine_efficacy) wenn man diese auf andere Immunisierungsgründe ausdehnt. Informationen des E-Impfpasses in Kombination mit den Daten des Epidemiologischen Meldesystems (EMS) liefern das Bild in Abbildung 3. Das Immunitätslevel der Bevölkerung kann über den Quotienten der Fälle, die in der immunologisch naiven Kohorte auftreten und jene der Gesamtbevölkerung berechnet werden, sobald man die Fälle über die Kohortengröße normiert, also die Inzidenz pro 100 000 berechnet.

Der Verlauf der Immunisierung sieht zunächst plausibel aus. Die Kurve wächst zunächst langsam, da es nur eine vergleichsweise geringe Anzahl an Immunisierungsevents gab. Vor allem in der Zeit mit den meisten Impfungen und der darauffolgenden Delta Welle kann ein starker Anstieg beobachtet werden. In den Zeiten in denen neue Varianten dominant werden sieht man stets einen leichten Knick nach unten, welcher eine Immune-Escape Eigenschaft andeutet. Dieser Knick ist bei der Übernahme der Omikronvarianten am stärksten ausgeprägt.

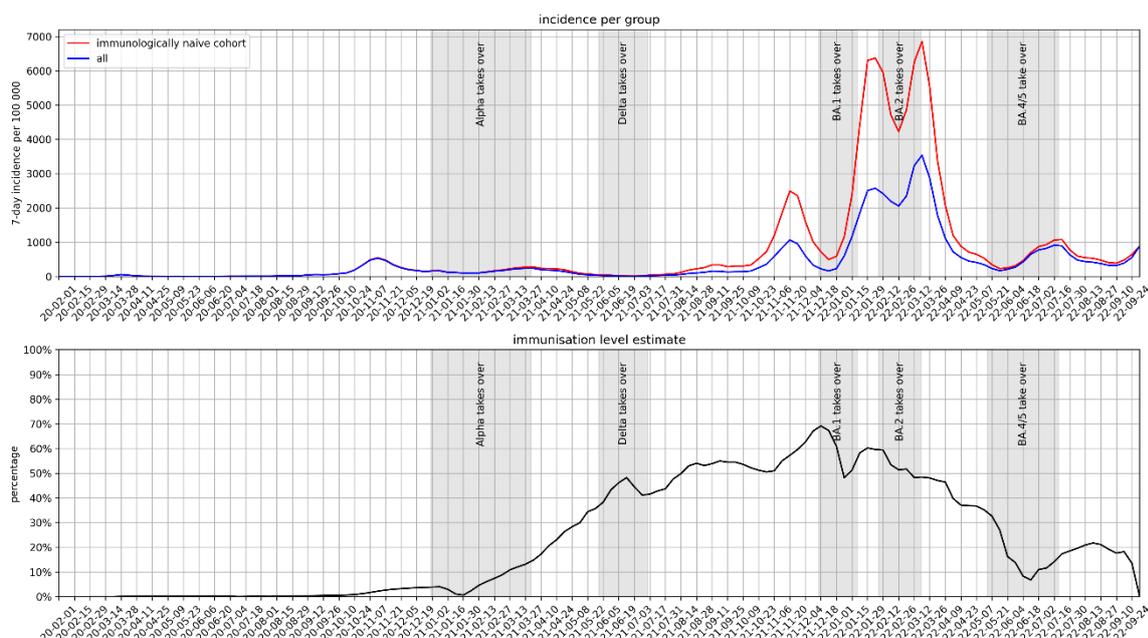


Abbildung 3 Vergleich der Inzidenz der immunologisch naiven Kohorte (rot) und der Gesamtinzidenz (blau) über den Zeitverlauf. Das gemessene Immunitätslevel, welches sich aus dem Quotienten der beiden berechnet, kann dem unteren Plot entnommen werden.

Interessanterweise erkennt man ab dem Frühjahr 2022 einen klaren Abwärtstrend des Immunisierungslevels. Dieser kann vor allem in dieser Hinsicht angezweifelt werden, als dass sowohl Omikron BA.1 als auch BA.2 Welle nicht auf Basis von Maßnahmen, sondern eben genau auf Grund der Immunisierungsgrades der Bevölkerung wieder abschwangen. Man würde also erwarten, dass gerade nach der BA.1 und BA.2 Welle das Immunisierungslevel am höchsten sein müsste. Die Ursache für dieses Unerwartete Ergebnis liegt in der Dunkelziffer:

Learning: Unerkannten Fälle verschleiern das Immunitätslevel, da die vermeintlich immunologisch naive Kohorte durch unentdeckte Infektionen „verfälscht“ wird.

Seit Anbeginn der Pandemie war der Anteil der unbestätigten SARS-CoV-2 Fälle, d.h. jene die nicht durch einen Test bestätigt und entsprechend auch nicht im offiziellen Surveillance System zu finden sind, eine kritische Größe in der Modellierung. Die Schätzungen zur Detektionsrate einer Infektion bewegten sich, je nach Pandemiephase, zwischen 20% und 65%. Mit den ersten zwei Omikron-Wellen im Frühjahr 2022 mit knapp drei Millionen bestätigten Fällen stieg auch der Anteil Genesener mit einer unentdeckten Infektion. Diese finden sich in allen Populationsgruppen, insbesondere auch in der offiziell vollständig immunologisch naiven Kohorte. Da diese Menschen aber auch über einen gewissen Immunschutz verfügen, ist die Kohorte damit nicht mehr tatsächlich naiv: Das führt dazu, dass die Immunitätslevel-Messungen verfälscht und populationsweite Effektivitätsmessungen stark verzerrt sind.

Insofern ist das Immunitätslevel seit 2022 nicht mehr direkt über das Surveillance System messbar. Man muss also auf Modelle zurückgreifen, die auf eine solide Schätzung der Dunkelziffer und auf eine kausale Modellierung der Immunisierungsevents angewiesen sind, siehe [1], [2]. Die entsprechenden Methoden werden regelmäßig reevaluiert. Die weiteren drei Strategien zur Parametrisierung und Validierung sind Ergebnisse dieser Reevaluierungsprozesse.

Strategie 2. Parametrisierung mithilfe von publizierten, internationalen Kohortenstudien

Seit 17. Jänner 2020 veröffentlicht das Imperial College in London regelmäßige Reports zur pandemischen Lage. Neben Modellierungsarbeiten und Analysen der nationalen Surveillance Daten wurden in den Reports regelmäßig Kohortenstudien zur Impfeffektivität bzw. zur Effektivität nach Genesung publiziert (vgl. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-omicron/>). In diesen Studien werden jeweils randomisiert selektierte immunisierte Gruppen (beispielsweise „nur Genesene“, „3x Geimpfte“) über einen längeren Zeitraum verfolgt und mit einer nicht immunisierten Vergleichsgruppe verglichen. Über denselben Prozess wie in Strategie 1 lässt sich eine Effektivitätsrechnung anstellen – mehr noch – die Effektivität kann über die Zeit hinweg beobachtet werden, womit Schätzungen zum Immunitätsabfall möglich werden.

Das Imperial College war hierbei eine von vielen Institutionen, die bis ins Frühjahr 2022 diese Berechnungen veröffentlicht haben und mit diesen einen Teilbereich der großen Matrix abdecken, die zum Bewerten der Wirksamkeit der Immunisierungsevents gegen die Beobachtungskriterien notwendig sind. In einer Literaturrecherche wurden im März 2022 eine große Anzahl an unterschiedlichen Literaturquellen zusammengetragen und zum parametrisieren des Modells verwendet

(https://www.dwh.at/news/modellerweiterung_dynamik_des_immunitaetsverlaufes_abschaetzbar/Dynamik_des_Immunit%C3%A4tsverlaufes_der_%C3%96sterreichischen_Bev%C3%B6lkerung-2022-03-02.pdf).

In der aktuellen Parametrisierung (siehe Abbildung 9 am Ende des Dokuments) beziffert das Modell für den 01.10.2022 den Immunitätsstatus der Bevölkerung gegen die aktuell dominanten BA.4/5 Varianten mit etwa 49%. Die rot strichlierte Linie zeigt das Niveau der Immunität zum Peak-Zeitpunkt im August.

Die rot punktierte Linie versucht diesen Wert im Lichte der Saisonalität einzustufen. Hierbei wird eine einfache Sinuswelle so durch den Wert am Fallzahlpeak gelegt, dass (a) das Minimum am 1.7. ist, (b) das Maximum am 1.1. ist, und (c) das Maximum im Winter um 40% höher ist als das Minimum im Sommer. Mit dieser Kurve wird also eine Saisonalität von 40% angedeutet, was Schätzungen aus der Literatur entspricht (z.B. [3]).

Die Sinuskurve würde also darauf hinweisen, dass im Winter bei gleichen Voraussetzungen (Maßnahmen) ein Peak bei einem Immunisierungsgrad von etwa 70% zu erwarten wäre. Da die

entsprechende Welle in der Realität auf Grund von Sättigungseffekten abgeschwungen war, würde dieser Wert auf ein $R_0 = \frac{1}{1-0.7} \approx 3.33$ der BA.4/5 Varianten hindeuten – ein Wert, der nur knapp über den meisten Schätzungen zum Wildtyp von SARS-CoV-2 aus dem Frühjahr 2020 liegt.

Learning: Parametrisierung mithilfe von publizierten Kohortenstudien liefern im Vergleich zu anderen Methoden niedrige Immunitätslevel.

Insbesondere frühe serologische Studien liefern meist sehr hohe Schätzungen zum Immune-Escape von neuen Varianten. Kohortenstudien liefern dann zwar üblicherweise ein wenig optimistischere Einschätzungen zur Immunflucht, doch, wie das angeführte Beispiel zeigt, sind auch diese eher im höheren Bereich. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre ein „Publication-Bias“, also dass vorrangig Studien mit spannenden oder alarmierenden Ergebnissen veröffentlicht und verbreitet (geteilt, zitiert) werden. Ein wahrscheinlicherer Grund ist jedoch das Problem aus Strategie 1, nämlich dass auch die Kontrollkohorte bei Kohortenstudien unbestätigte Genesene beinhaltet, die das Ergebnis verfälschen. Möglicherweise ist letzteres auch ein Mitgrund, warum kaum rezente Kohortenstudien zu neuen Varianten zu finden sind. Jedenfalls wird es für uns zunehmend schwieriger, Strategie 2 zur Schätzung des Immunitätslevels anzuwenden.

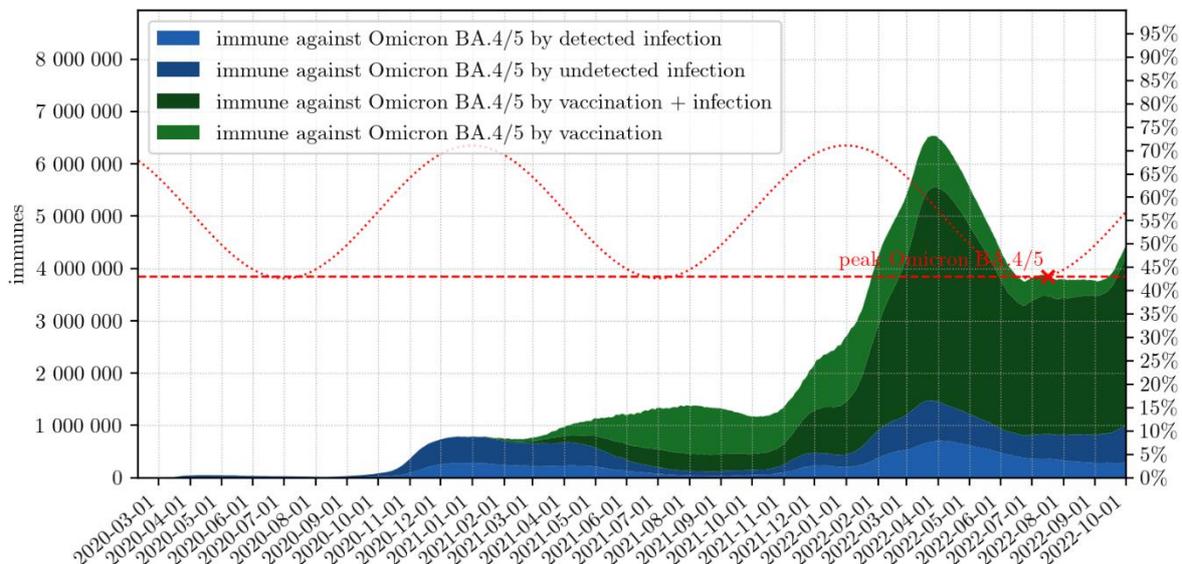


Abbildung 4 Immunitätslevel gegen Omikron BA.4/5. Modellparametrisierung mit publizierten Kohortenstudien (für Werte und Studien siehe http://www.dexhapp.at/site/assets/files/2311/distribution_fit.pdf). Die rot gestrichelte Kurve zeigt den Wert am Peak im Sommer, die gepunktete versucht diese Kurve im Lichte der Saisonalität abzubilden.

Strategie 3. Kalibrierung mithilfe von epidemiologischen Überlegungen

Die dritte Strategie bezieht sich rein auf epidemiologische Überlegungen. Hierbei steht die Funktionsweise des agentenbasierten Epidemiemodells, welches in [4] definiert wurde, im Vordergrund. In diesem Simulationsmodell entstehen die Infektionen mithilfe von Kontaktnetzwerken. Modellparameter und Modellinputs entscheiden darüber, wie kontaktfreudig die Agenten im Modell sind und wie infektiös die Kontakte sind.

Das Modell wird im COVID Prognosekonsortium verwendet und eignet sich zu Szenarienrechnungen für die Zukunft. Gleichzeitig ermöglicht es auch einen Blick hinter die Kulissen der Gegenwart, da Größen wie das Immunitätslevel implizit im Modell mitgehalten sind.

Zur Umsetzung ist ein Kalibrierungsprozess notwendig: dabei werden die Modellparameter und Modellinput so aneinander angepasst, dass z.B. Fallzahlen im Modell mit jenen aus der Realität

zusammenpassen oder dass der prozentuelle Anteil einer neuen Variante im Übernahmeprozess mit den Sequenzierungsergebnissen übereinstimmen. Dieser Prozess ist, in seiner Gesamtheit, hoch komplex und umfangreich zu beschreiben, enthält aber im wesentlichen folgenden Kern: Passen die Werte nicht zusammen, muss einer der *freien Parameter* ungenau sein und dementsprechend verändert werden.

In den Szenarien zur Immunitätsschätzung sind die Wirksamkeiten (Effektivität und Verlustgeschwindigkeit) der Immunisierungsevents die freien Parameter des Modells. Als Referenzgrößen werden für die Kalibrierung neu bestätigte Fälle pro Variante sowie deren Zeitverlauf herangezogen. Die Ergebnisse sind generell zwar ähnlich, wie jene aus Strategie 2, finden sich jedoch auf einem höheren Level wieder (in etwa 63%, siehe Abbildung 5). Die angedeutete Saisonalitätskurve (rot punktiert) würde auf einen Peak im Winter bei einem Immunitätslevel von 80-85% hindeuten, was einem R_0 zwischen 5.0 und 6.7 entspricht. Diese Schätzung entspricht eher der Erwartung der Basisreproduktionszahl der gegenwärtigen Variante (in [5] wird beispielsweise ein R_0 von 8.2 geschätzt).

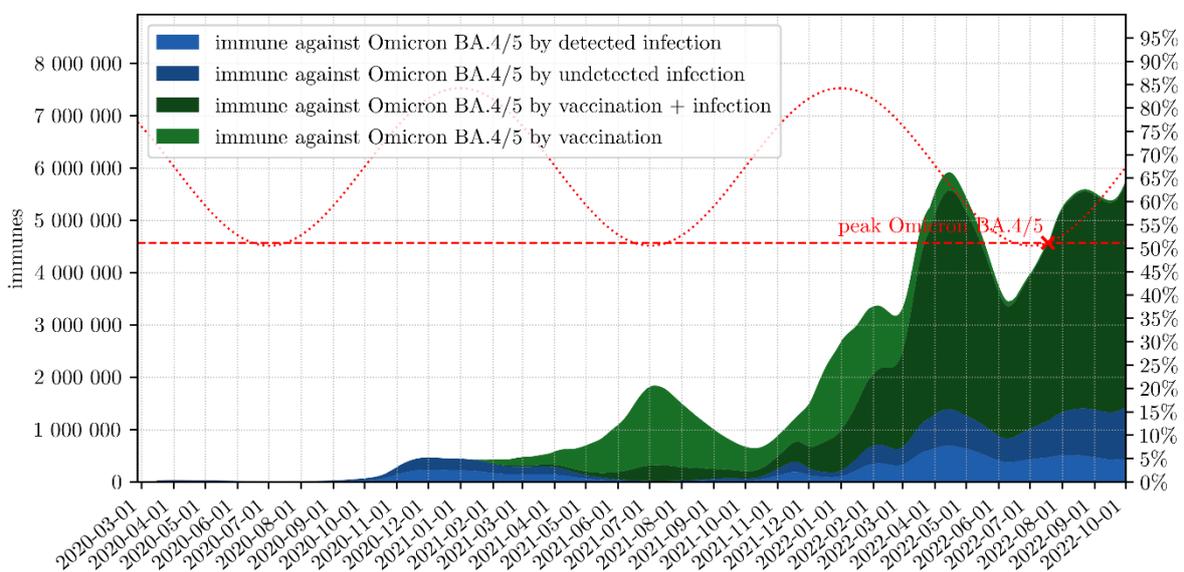


Abbildung 5 Immunitätslevel gegen Infektion mit BA.4/5 kalibriert über die Infektionen im agentenbasierten Modell. Die rot gestrichelte Kurve zeigt den Wert am Peak im Sommer, die gepunktete versucht diese Kurve im Lichte der Saisonalität abzubilden.

Dabei kommt es zu Limitierungen, v.a. zeichnet sich das Kalibrierungsproblem in diesem Fall dadurch aus, dass eine große Anzahl an freien und teilweise voneinander abhängigen Parameter (vgl. Kapitel Definition und Modellierung des Varianten-Spezifischen Immunitätslevels für verschiedene Krankheitsverläufe) über eine vergleichsweise kleine Anzahl an Referenzwerten bestimmt werden müssen und damit technisch gesehen keine eindeutige Lösung, sondern ein gesamter „Lösungsraum“ entsteht. Damit kommt es zu Problemen mit der Eindeutigkeit der „optimalen“ Parametrisierung. Beispielsweise führen sowohl (a) eine höhere Dunkelziffer (d.h. in Summe mehr Genesungen) als auch (b) ein besserer Schutz nach Genesung (d.h. schnellerer Aufbau von Immunität) im Modell dazu, dass in einer Infektionswelle ein gewisses Immunitätslevel aufgebaut wird und diese dann auf Grund von temporärer Sättigung wieder abschwingt.

Bezüglich der Dynamik des Immunitätslevels sind (a) und (b) jedoch nicht gleichbedeutend und führen zu einem anderen Langzeitverhalten: (a) führt zu einem schnelleren Abfall der Immunität nach der Welle als (b). Zudem ist das System leider sehr sensitiv, sodass bereits kleine Änderungen in der Parametrisierung teilweise signifikante Änderungen im Immunitätslevel bedeuten.

Learning: Die Schätzung des Immunitätslevels rein mithilfe kalibrierter epidemiologischer Modelle ist schwer möglich, da das System zu viele Freiheitsgrade hat.

Anwendung von Strategie 3 bedarf also stets zusätzlichen Input, z.B. über Strategie 2 oder 4.

Strategie 4. Kalibrierung mithilfe von Daten zu bestätigten Reinfektionen

Mitte 2022 konnte in einem Evaluierungsprozess mit der Analyse der Reinfektionen eine weitere Strategie entwickelt werden, um Parameter von Immunisierungsevents mithilfe des Epidemiologischen Meldesystems zu bestimmen. Eine Analyse von bestätigten Reinfektionen im EMS aufgeschlüsselt nach Variante der Infektion und Reinfektion liefert Anfang Oktober 2022 das Bild aus Abbildung 6. Im Verlauf der Pandemie gab es etwa 669 Tausend Infektionen mit der Delta Variante, von denen sich etwa 87 Tausend erneut mit der Omikron BA.2 Variante angesteckt haben. Auswertungen wie diese helfen, die Immunität, die nach der Genesung mit einer Variante gegen die Infektion mit einer Nachfolgervariante aufgebaut wird – die Kreuzresistenz – besser zu quantifizieren.

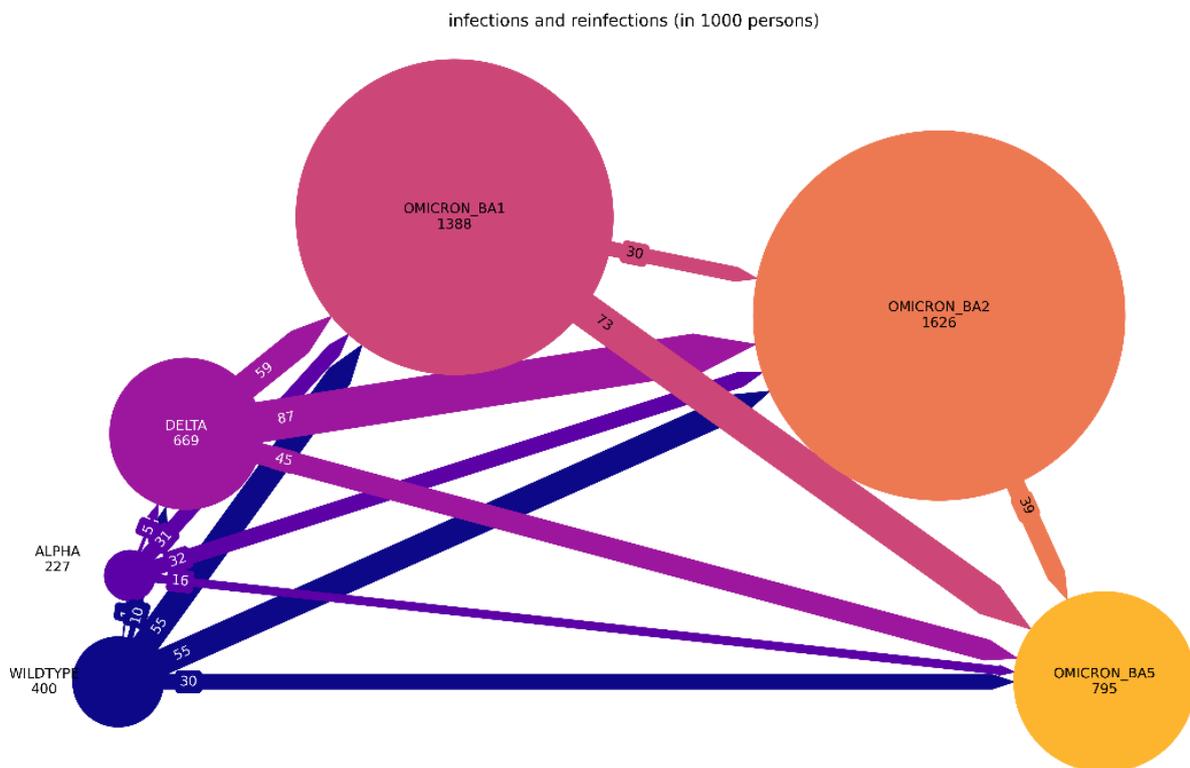


Abbildung 6 Gemeldete Reinfektionen nach Variante, Quelle EMS, Stand 03.10.2022.

Analog zur Strategie 1 ist die Realität durch unbestätigte Reinfektionen verfälscht. Hier bietet sich die umgekehrte Strategie an: anstatt gemeldete Reinfektionen in den Daten um eine Schätzung der unentdeckten zu ergänzen, werden im Simulationsergebnis unentdeckte Reinfektionen herausgefiltert.

In Abbildung 7 sieht man bestätigte Reinfektionen, die das Simulationsmodell, parametrisiert mithilfe von Strategie 2 (aus der Literatur), liefert. Im Vgl. mit Abbildung 6 zeigt die Parametrisierung deutlich mehr bestätigte Reinfektionen. Speziell zwischen den Omikronvarianten sind die Zahlen teilweise dreimal so hoch. Kreuzresistenz zwischen Delta und Omikron entsprechen jenen aus dem EMS.

Ähnlich wie in Strategie 3 kann man versuchen die Differenz mithilfe einer Kalibrierung zu verringern. Wählt man die durchschnittliche Immunitätsverlustdauer als freien Parameter und die Werte aus Abbildung 6 als Referenz, erhält man deutlich optimistischere Schätzungen für die Immunitätsdauern.

Beispielsweise würde die Kalibrierung bei der durchschnittlichen Schutzdauer einer Omikron BA.1 Genesung gegen eine Reinfektion mit BA.2 etwa 250 Tage nahelegen, was mehr als doppelt so hoch ist, wie die originale Schätzung aus Strategie 2 von etwa 110 Tagen (vgl. Abbildung 9).

Letzteres überträgt sich direkt auf das Immunitätslevel, welches hier gegen BA.4/5 auf etwa 77% ansteigt (siehe Abbildung 8). Die rot-punktierte Sinuskurve lässt jedoch berechtigt Zweifel an der Höhe der Schätzung aufkommen: damit (bei 40% Saisonalitätseinfluss) die Kurve im Sommer bei etwa 70% einen Peak erlebt müsste der Wert im Winter über 100% liegen.

Learning: Kalibrierung des Modells über bestätigte Reinfektionen liefert ein tendenziell sehr hohes Immunitätslevel.

Gründe für dieses Verhalten können entweder in der Datenerfassung oder in der systemischen Natur der Infektionskrankheit liegen. Die datenschutzkonforme und korrekte Erfassung von Reinfektionen im Epidemiologischen Meldesystem ist erfordert eine korrekte Zuordnung der neuen Infektion zum bestehenden Fall sowie eine korrekte Detektion, dass es sich bei der Positivtestung um eine tatsächliche neue Infektion und nicht um eine langanhaltende bestehende Infektion handelt. In Summe könnten durch solche Prozesse zu wenige Reinfektionen in den Daten erfasst sein.

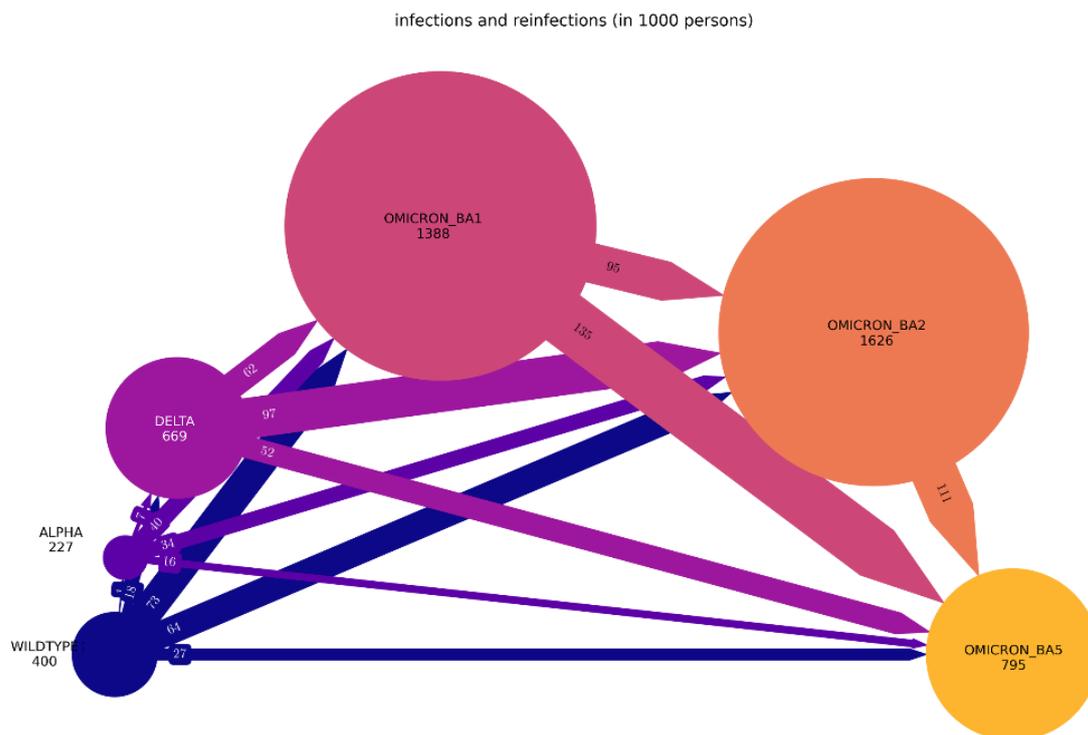


Abbildung 7 Gemeldeten Reinfektionen im Simulationsmodell mit Parametrisierung über wiss. Literatur (Strategie 2). Die Parametrisierung liefert deutlich mehr bestätigte Reinfektionen als im EMS erfasst.

Offen ist inwieweit sich eine Reinfektion ähnlich oder gleich verhält wie die Erstinfektion, v.a. in Bezug auf Symptomatik und Testverhalten. Wären Reinfektionen signifikant seltener symptomatisch, könnte man auch davon ausgehen, dass diese weniger oft durch einen Test bestätigt werden und ebenfalls weniger häufig im Meldesystem erfasst. Sollte sich das bestätigen und quantifizieren lassen, könnte man eine entsprechende Modellanpassung vornehmen, um diese Verzerrung zu korrigieren.

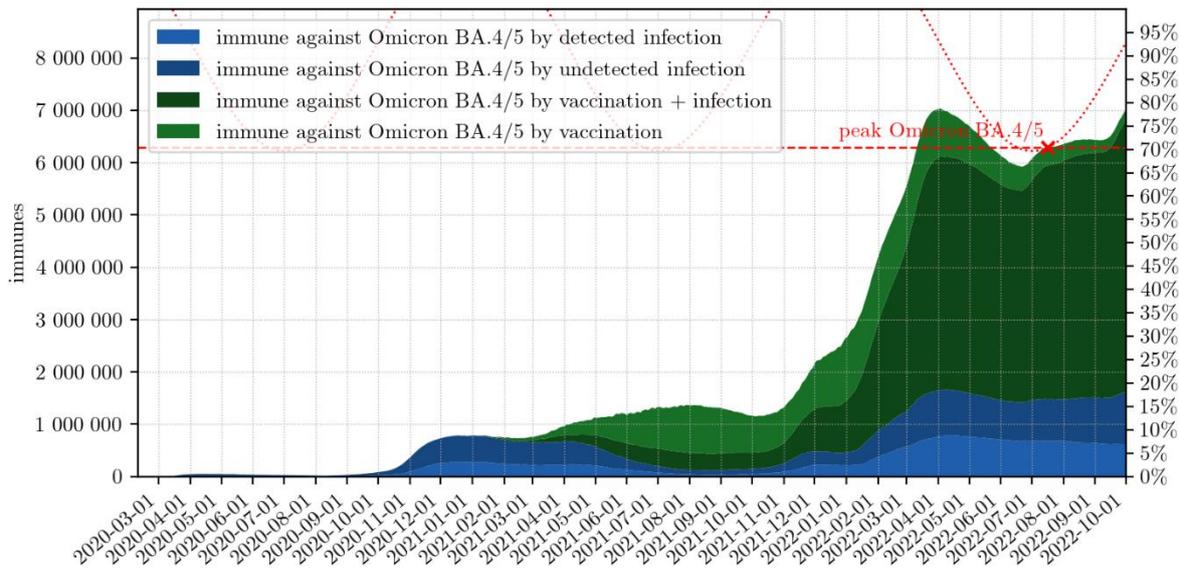


Abbildung 8 Immunitätslevel gegen Infektion mit BA.4/5 kalibriert über Reinfektionen im EMS (siehe Abbildung 6). Rot gestrichelte Kurve zeigt den Wert am Peak im Sommer, die gepunktete versucht diese Kurve im Lichte der Saisonalität abzubilden.

Zusammenfassung

Es wurden vier Strategien präsentiert, die zur Schätzung des variantenspezifischen Immunitätslevels verwendet werden von denen drei davon aktuell noch anwendbar sind. Jede hat Vor- und Nachteile und gewisse Charakteristika. Die direkte Parametrisierung mit Ergebnissen aus internationalen Kohortenstudien liefert z.B. tendenziell eher niedrige Ergebnisse, während die Kalibrierung auf erfasste Reinfektionen eher auf hohe Immunitätslevel schließen lässt. Eine epidemiologische Schätzung liefert sehr sensitive Ergebnisse.

Learning: Mit der regelmäßigen Ablöse neuer Immune Escape Varianten vergrößern sich die Unterschiede der Immunitätslevel-Schätzungen je nach Strategie. Um eine stabile Aussage zu bekommen, sollten alle die Strategien verwendet und harmonisiert werden.

Die Harmonisierung kann hierbei auf Seite der Parameter erfolgen (nicht jeder Parameter wird mit jeder Strategie gleich gut gemessen) als auch auf Seite des Ergebnisses (z.B. über Konfidenzintervalle).

Learning: Jede Schätzung des Immunisierungslevels muss epidemiologisch plausibilisiert werden.

Das betrifft insbesondere eine Analyse der bisherigen epidemiologischen Peaks, die auf Sättigung zurückzuführen sind, sowie eine Schätzung zur Auswirkung der Saisonalität.

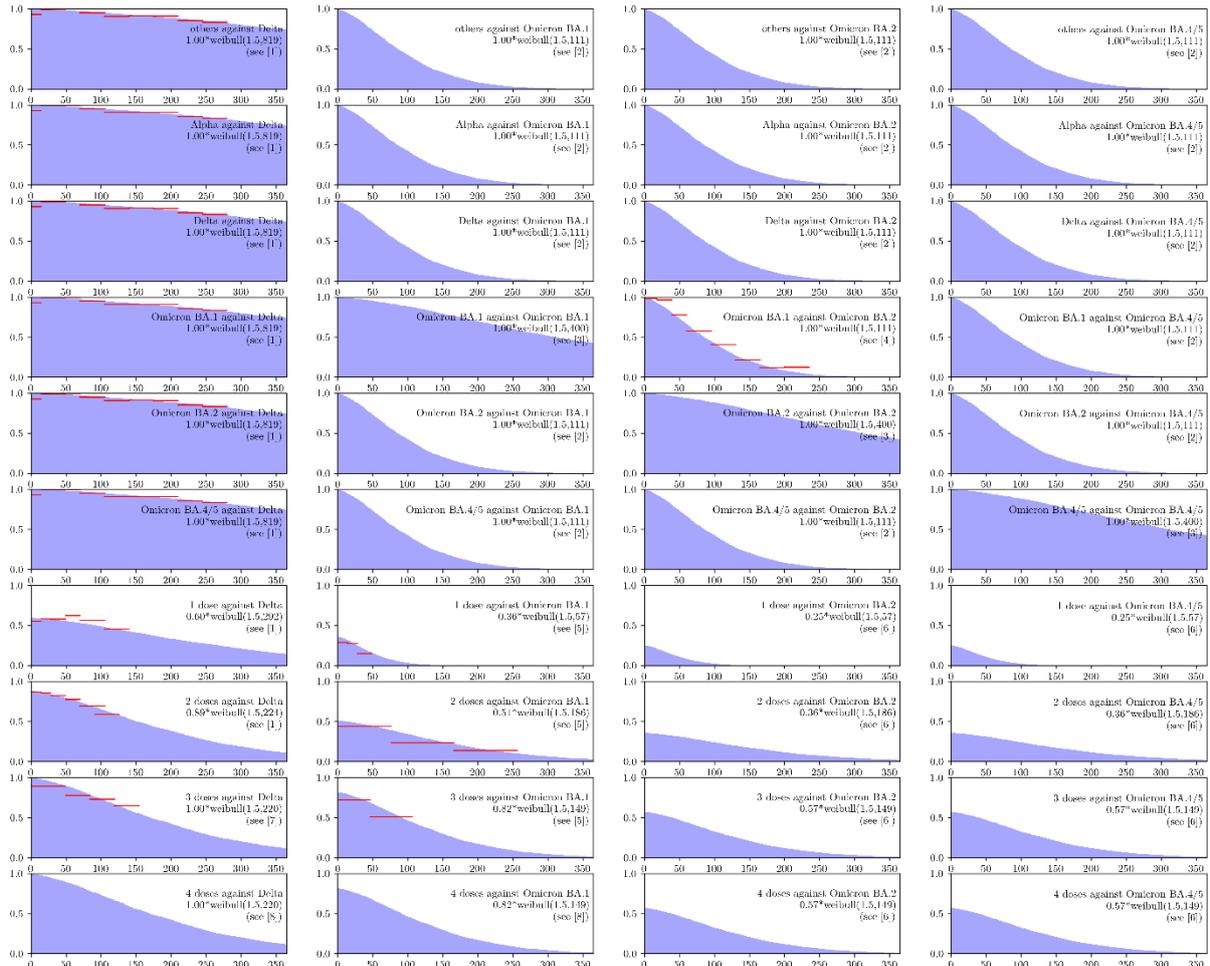
Die Ergebnisse der drei Strategien liefern für den 1.10. Ergebnisse von 49%, 63% und 77% Immunitätslevel gegen Infektion mit der BA.4/5 Variante. Von den Ergebnissen erscheint mithilfe der Überschlagsrechnung zum Einfluss der Saisonalität vor allem das mittlere als epidemiologisch plausibel. Die Bandbreite der Ergebnisse (28% Unterschied zwischen niedrigster und höchster Variante) muss natürlich kritisch hinterfragt werden. Noch nie zuvor gingen die Schätzungen derart auseinander, was auch auf die Komplexität der gegenwärtigen Situation hinweist.

Die weitere Umsetzung der quantitativen, monatliche Einschätzung des Immunitätslevels hängt von folgenden Faktoren ab: Verbesserung der Surveillance mittels Messung symptomatischer Infektionen und der Surveillance asymptomatischer Infizierter sowie Abwasseranalysen und der Analyse und Detektion neuer Varianten durch Sequenzierung. Darüber hinaus müssen für die Validierung neue Fixpunkte, also Zeitpunkte, an denen ein klares Signal auf das derzeitigen Immunitätslevel hinweist,



festgelegt werden. Diese können artifiziell herbeigeführt werden, z.B. eine randomisierte Antikörper- oder Prävalenzstudie, oder auch rein zufällig aus dem System entstehen, z.B. ein klarer Fallzahlenpeak im Winter. Auch die Rückkehr einer vergangenen Variante ist für das Immunity Waning ein potenziell wichtiger Analysepunkt. So könnten für weitere Analysen die Strategien zusammengeführt werden und auch für die modellunterstützte Surveillance anderer respiratorischer Infektionen genutzt werden.

- [1] C. Rippinger *et al.*, "Evaluation of undetected cases during the COVID-19 epidemic in Austria," *BMC Infectious Diseases*, vol. 21, no. 1, p. 70, Jan. 2021, doi: 10.1186/s12879-020-05737-6.
- [2] M. Bicher *et al.*, "Model based estimation of the SARS-CoV-2 immunization level in Austria and consequences for herd immunity effects," *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, pp. 1–15, 2022.
- [3] F. A. Engelbrecht and R. J. Scholes, "Test for Covid-19 seasonality and the risk of second waves," *One Health*, vol. 12, p. 100202, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100202.
- [4] M. Bicher, C. Rippinger, C. Urach, D. Brunmeir, U. Siebert, and N. Popper, "Evaluation of Contact-Tracing Policies against the Spread of SARS-CoV-2 in Austria: An Agent-Based Simulation," *Med Decis Making*, vol. 41, no. 8, pp. 1017–1032, May 2021, doi: 10.1177/0272989X211013306.
- [5] Y. Liu and J. Rocklöv, "The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta," *Journal of Travel Medicine*, vol. 29, no. 3, p. taac037, May 2022, doi: 10.1093/jtm/taac037.



[1]: Effectiveness calculated from all EMS registered cases/reinfections between Oct 1st to Nov 1st, 2021
 [2]: Assuming equal cross immunity against all Omicron subtypes (original data for BA.1 to BA.2)
 [3]: Calculated using the age-based epidemics model
 [4]: Effectiveness of recovery calculated from registered cases/reinfections between Feb 10 and Feb 20, 2022
 [5]: Tseng, Hung-Pu, Bradley K Ackerson, Yi-Lao, Lina S Sy, Carla Isarico, Yun Tian, Kaitis Bruvoort, et al. 2022. "Effectiveness of MCRNA 1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants." MedRxiv
 [6]: Vaccines estimated 30 percent less effective against BA.2 and BA.4/5 compared to BA.1
 [7]: SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing 31, UK Health Security Agency, 2021-12-10
 [8]: Estimated to be equally effective as 3rd dose

Abbildung 9 Parameterwerte zu Immunitätsaufbau und -verlust gemäß Strategie 2. Werte (Großteils) aus Literatur und Kohortenstudien. Die blaue Linie beschreibt das modellierten Schutzniveau und dessen Dynamik über ein Jahr. Quelldaten, sofern vorhanden, an denen die jeweilige Verteilung gefittet wurde, sind rot eingezeichnet.