

Modell & (gemessene) Wirklichkeit: Aktuelle Inzidenz nach Immunisierungsgrad und was wir daraus lernen können.

20.08.2020

Martin Bicher, Melanie Zechmeister, Niki Popper; TU Wien, dwh GmbH, DEXHELPP

in Kooperation mit

Lukas Rainer, Martin Zuba, Florian Bachner; Gesundheit Österreich GmbH

Hintergrund

Seit eineinhalb Jahren ist das agentenbasierte COVID-19 Simulationsmodell im Bereich der Entscheidungsunterstützung im COVID-19 Policy-Making im Einsatz. Innerhalb dieser Zeit war es ein zentrales Tool für eine Vielzahl an unterschiedlichen Analysen zu Contact-Tracing [1], Dunkelziffer [2], Herdeneffekt [3], Massentestungen (<https://www.dwh.at/blog/covid-19-evaluierung-einmaliger-tests/>), Impfungen (<https://www.dwh.at/news/herausforderung-in-2-monaten-6-millionen-dosen-verimpfen/>) sowie Kurzfristprognosen [4]). Im Laufe der Zeit wurde es außerdem kontinuierlich erweitert, verbessert und mit zusätzlichen Datenquellen ausgestattet, um das sich ständig verändernde Realsystem immer besser abbilden zu können.

Ein wichtiger Aspekt dieser Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung liegt in der sogenannten Modellvalidierung, d.h. dem Abgleich zwischen verfügbaren Informationen aus dem Realsystem und den entsprechenden Ergebnissen des Modells. Je besser ein Modell validiert ist, umso besser bildet es das Realsystem ab und umso genauere Aussagen lassen sich zur Entscheidungsunterstützung damit treffen. Umgekehrt können durch „Differenzen“ bei den Simulationsergebnissen sehr schnell auch falsche oder nicht mehr aktuelle Annahmen identifiziert werden.

Daher werden im Rahmen dieses Prozesses bei der Modellierung mit kausalen Modellen nicht nur Erkenntnisse zur Modellierung gesammelt, sondern auch Einsichten zu Systemannahmen und notwendigen Änderungen gewonnen. Durch den Abgleich der modellierten Prozesse sowie deren Ergebnisse mit der gemessenen Realität können so in Abstimmung mit aktuellen Studien bessere Hypothesen z.B. zu Dunkelziffer, Infektiosität der aktuell vorherrschenden Mutation oder Dauer der Immunisierungsschutzes entwickelt werden.

Bei der Modellierung des Immunisierungsschutzes gehen wir auf Basis der Studien davon aus, dass die Immunisierung von Menschen nach überstandener SARS-CoV-2 Infektion nur eine bestimmte Zeit besteht. Zum anderen bietet nach aktuellen Studien eine Impfung nicht in allen Fällen einen vollständigen Schutz gegen Infektionen. Dauer und Wirkungsgrad sind entscheidende Parameter, die wir in diesem Modell mit Hilfe jetzt zur Verfügung stehender Daten analysieren. So können nun Realdaten und Modell verglichen werden, um die „Überschneidungsmengen“ von Geimpften und Genesenen, sowie mehrfach Genesenen besser zu verstehen.

Daten

Den Auswertungen liegen Daten des Epidemiologischen Meldesystems (EMS) sowie der elektronische Impfpass zugrunde. In dieser Analyse werden Auszüge aus den beiden Datenbanken sowie Informationen zur Überschneidung der beiden Datenbanken (z.B. Impfdurchbrüchen) verwendet.

Ergebnisse

Um die Modellergebnisse segregiert zu betrachten, wurden im Hinblick auf den Immunisierungsgrad Personengruppen definiert, mit denen sowohl die gruppenspezifische Inzidenz als auch die Größe der jeweiligen Gruppe zu einem gewissen Zeitpunkt mit den Simulationsergebnissen verglichen wurden.

Jede Österreicherin und jeder Österreicher lässt sich einer der folgenden Personengruppen zuordnen:

- nicht geimpft, nicht bestätigt genesen
- teilgeimpft, nicht bestätigt genesen
- vollgeimpft, nicht bestätigt genesen
- nicht geimpft, vor über 180 Tagen bestätigt genesen
- nicht geimpft, innerhalb der letzten 180 Tage bestätigt genesen
- teilgeimpft, vor über 180 Tagen bestätigt genesen
- teilgeimpft, innerhalb der letzten 180 Tage bestätigt genesen
- vollgeimpft, vor über 180 Tagen bestätigt genesen
- vollgeimpft, innerhalb der letzten 180 Tage bestätigt genesen

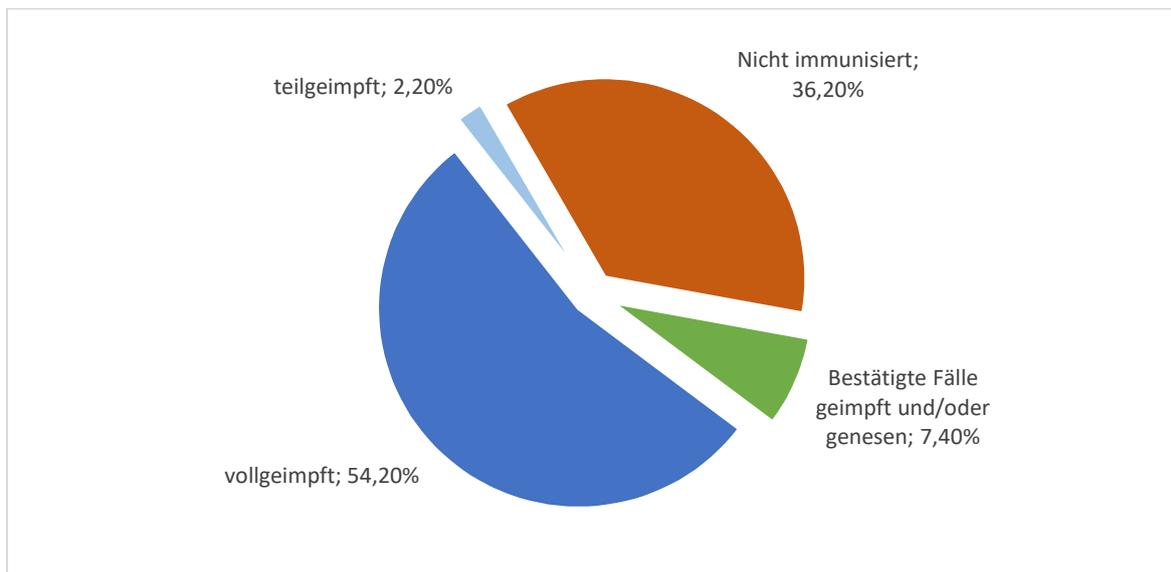
Hierbei werden folgende Definitionen verwendet:

- *vollgeimpft*: ab dem Datum des zweiten Impfstichs oder bei Johnson & Johnson ab dem 22. Tag nach dem ersten*
- *teilgeimpft*: ab dem 15. Tag nach dem ersten Impfstich und bis zum Erreichen des Status *vollgeimpft* (siehe dort)
- *vor über 180 Tagen bestätigt genesen*: es liegt mindestens ein positiver Corona Test vor. Der letzte bestätigte positive Test liegt mindestens 181 Tage zurück
- *innerhalb der letzten 180 Tage bestätigt genesen*: es liegt mindestens ein positiver Corona Test vor. Der letzte bestätigte positive Test liegt maximal 180 Tage zurück

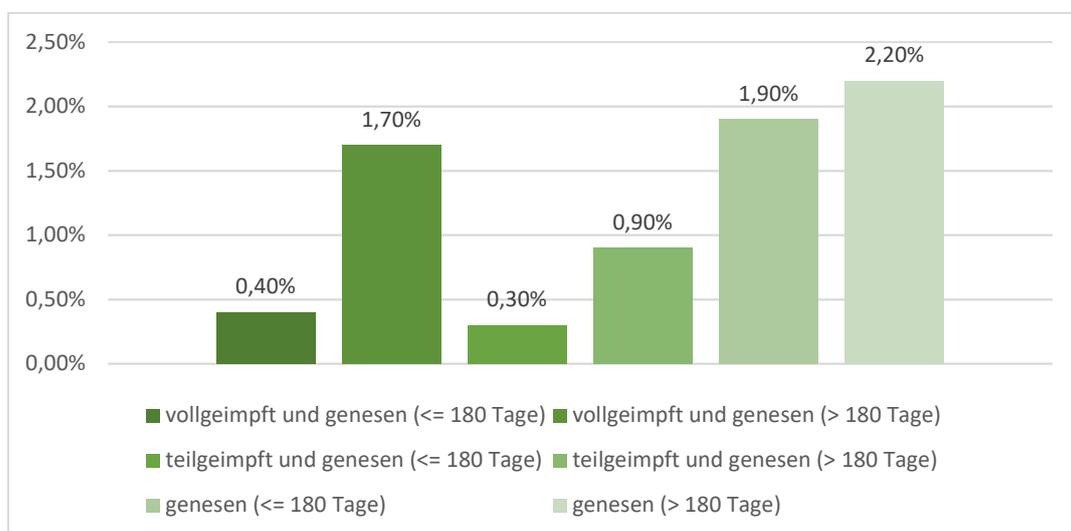
* AGES verwendet für Ihre Analysen einen Zeitraum von 2 Wochen nach dem zweiten Stich bzw. 4 Wochen nach Johnson-Stich. Entsprechende Auswertungen bzw. Modellierungen folgen.

Datenauswertung

Mit dieser Definition der Gruppen stellt sich, gemäß der Datenlage, die Situation in Österreich mit Stichtag 20.08.2021 wie in der nachstehenden Grafik dar.



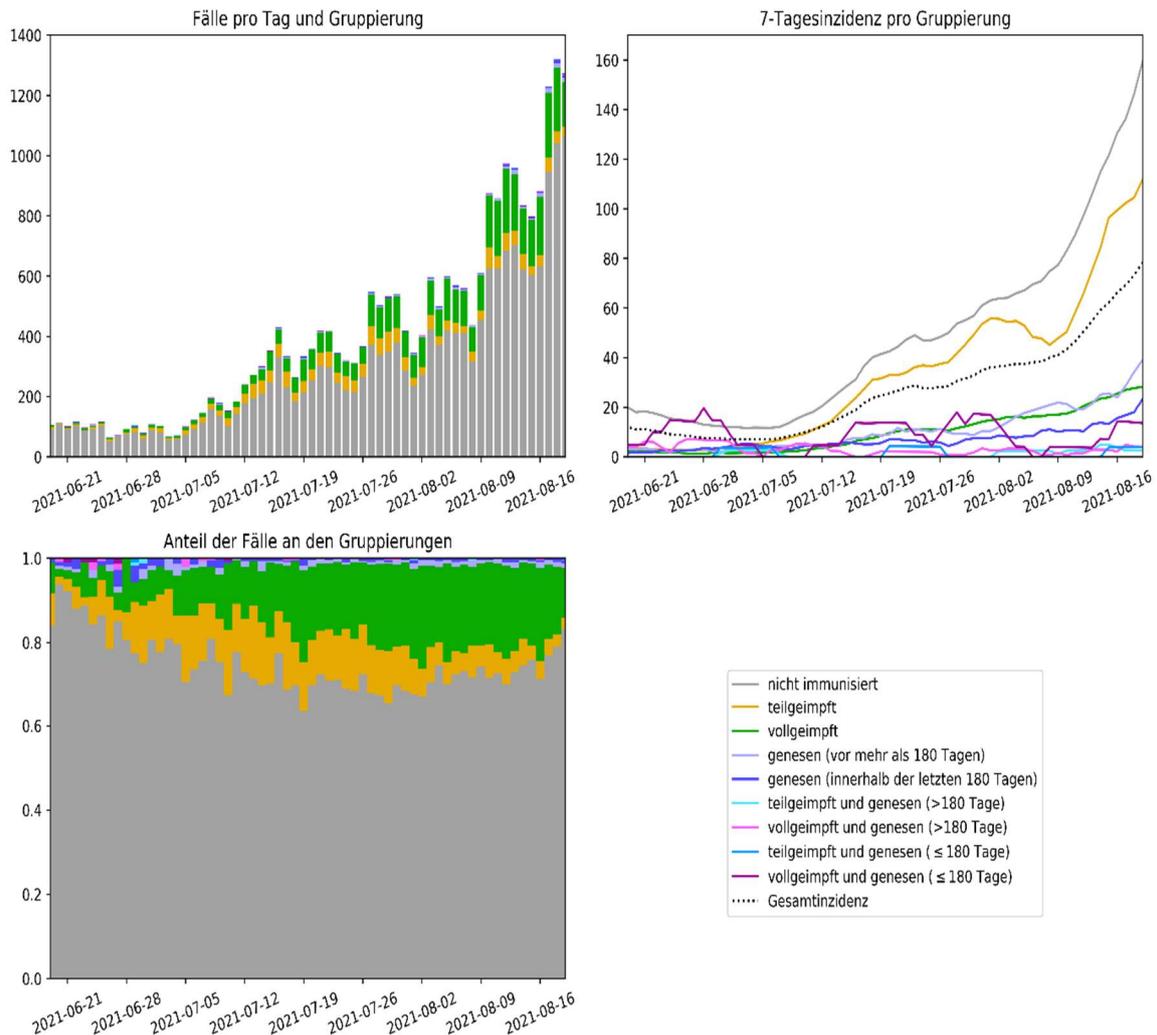
Mittlerweile stellen in diesem Diagramm die Vollgeimpften (2x geimpft) den größten Teil der Bevölkerung dar, leider folgen diesen bereits die nicht-Immunisierten mit weiterhin etwa 36% der Bevölkerung. In grün sind alle Personen zusammengefasst, die bereits erkrankt und genesen sind. Innerhalb dieser Gruppe stellt sich die Situation wie folgt dar:



Die zwei Gruppen der Geimpften (Voll- und Teilgeimpfte), die innerhalb der letzten 180 Tage genesen sind, stellen die beiden kleinsten Anteile. Die Impfquote, also der Anteil der Geimpften (Summe der ersten vier Balken) aller jemals Genesenen (Summe aller Balken), ist unter den Genesenen geringer als in der Gesamtbevölkerung. Das mag möglicherweise daran liegen, dass sich Genesene ohne zusätzlichen Impfschutz sicherer fühlen als nicht Genesene.

Über die Definition der Gruppen lässt sich nun auch eine gruppenspezifische Inzidenz bestimmen. Teilt man die täglichen Neuinfektionen auf die neun Gruppen auf (untenstehendes Bild, Subgrafik oben-links und unten-links) und rechnet diese Zahl auf die Größe der Gruppe innerhalb der Gesamtbevölkerung (siehe oben) hoch, lässt sich analog zur klassischen 7-Tages Inzidenz der Epidemie diese gruppenspezifische 7-Tages Inzidenz bestimmen (untenstehendes Bild, Subgrafik oben-rechts).

Diese Auswertung zeigt nun wie viele neu bestätigte SARS-CoV-2 Infektionen es innerhalb der letzten sieben Tage pro 100 000 in der jeweiligen Gruppe gibt.



Im Vergleich mit der klassischen 7-Tages Inzidenz, die mit Stand 20.08. etwa bei 81 steht, ist die gruppenspezifische Inzidenz in der Gruppe der „nicht Genesenen und nicht Geimpften“ fast doppelt so hoch. Das bedeutet, von 100 000 Personen dieser Gruppe steckten sich innerhalb der letzten Woche in Summe etwa 160 mit dem Virus an. Im Vergleich dazu liegt die Inzidenz der Vollgeimpften etwa bei 27, also bei in etwa einem Sechstel der Inzidenz der ersten Gruppe. Obwohl die Gruppe der Vollimmunisierten derzeit die größte in der Gesamtpopulation darstellt, weist sie selbst in absoluten Zahlen (siehe Grafik links oben) nur einen geringen Anteil der Neuinfektionen aus. Genesene haben einen vergleichbar guten Schutz vor einer Reinfektion, wobei der Schutzeffekt leicht besser ist, wenn die vorhergehende Infektion kürzer zurückliegt.

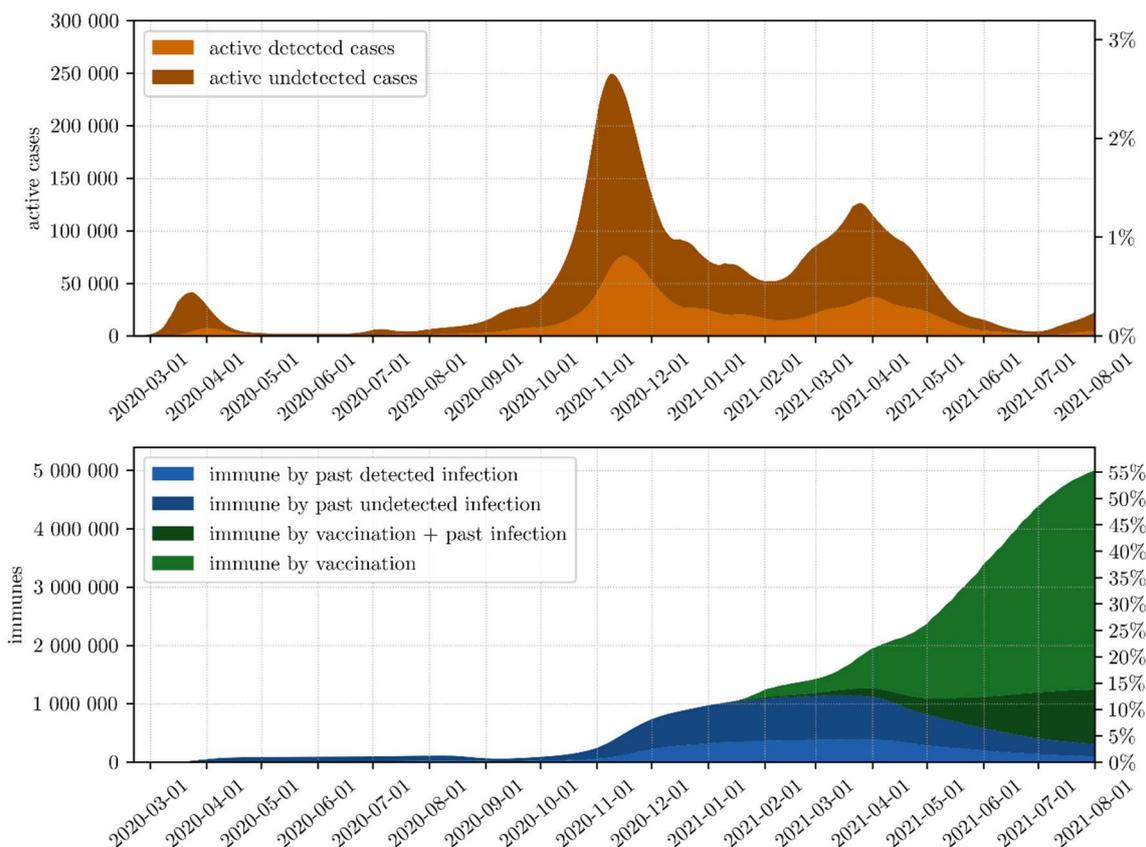
Teilgeimpfte haben den Auswertungen zu Folge mit einer Inzidenz von etwa 110 einen vergleichsweise geringen Impfschutz. Die Kombination aus Genesung und Impfung bietet der Auswertung zufolge den besten Schutz. Die Kurven der Voll- und Teilgeimpften mit Genesung innerhalb der letzten 180 Tage sind durch die kleinen Fallzahlen und die geringe Gruppengröße verwaschen, wodurch die „Sprünge“ im zeitlichen Verlauf entstehen und keine exakten Aussagen möglich sind. Es dürfte aber wohl so sein, dass Genesung und Impfung die mit Abstand die beste Wirksamkeit haben.

Zur Zahl der so genannten Impfdurchbrüche¹ hat die AGES zuletzt eine Analyse veröffentlicht, zu finden unter

https://www.ages.at/download/0/0/dc4fcfaa5365ce54f70b9d877a98940c4ac088a1/fileadmin/AGES_2015/Themen/Krankheitserreger_Dateien/Coronavirus/Impfdurchbruch/Impfdurchbr%C3%BCche_2021-08-19.pdf.

Simulationsergebnisse im Vergleich mit den Daten

Um das Modell mit den Echtzahlen zu vergleichen, wurde zunächst ein voller Simulationslauf seit Pandemiebeginn kalibriert. Das bedeutet, dass die gesamten zur Verfügung stehenden Daten so gut als möglich mit der virtuellen Bevölkerung nachsimuliert werden. Dieses Modell ist in der unterstehenden Grafik zu sehen (siehe auch http://www.dexhelp.at/en/immunization_level/)



Das Simulationsmodell bildet dabei nicht nur bestätigte Fälle, sondern auch basierend auf Studien und Modellhypothesen die Dunkelziffer ab. Im Modell werden so auch jene Infektionen berücksichtigt, die in der Realität unentdeckt bleiben. Im Modell können wir zwischen „Immunisierungsprozessen“ und tatsächlicher „Immunität“ unterscheiden: nicht jede Vollimpfung führt zur Immunität und Immunität, die man durch Infektion erlangt hat, verliert man nach gewisser Zeit wieder. Mit diesen Annahmen waren im März 2021 etwa 10% der Bevölkerung aufgrund vorheriger COVID-Erkrankung immun. (Die Zahl der insgesamt durch eine COVID Erkrankung immunisierten Menschen liegt lt. Modell bei über 20% - siehe auch den nächsten Abschnitt). Das sind weit mehr als es jemals bestätigte Fälle gab.

In der aktuellen Parametrisierung des Modells gehen wir davon aus, dass die Immunität nach Genesung nur 150 Tage andauert. Damit wäre der Immunsierungsgrad der Bevölkerung mittlerweile auf 2–3% gesunken. Im Weiteren werden wir sehen, dass auf Grund der neuen Daten identifiziert

¹ symptomatische Erkrankungsfälle unter Geimpften nach Abschluss der Impfserie plus 14 bzw. 22 Tage (bei 2- bzw. 1-Dosis Regimes)

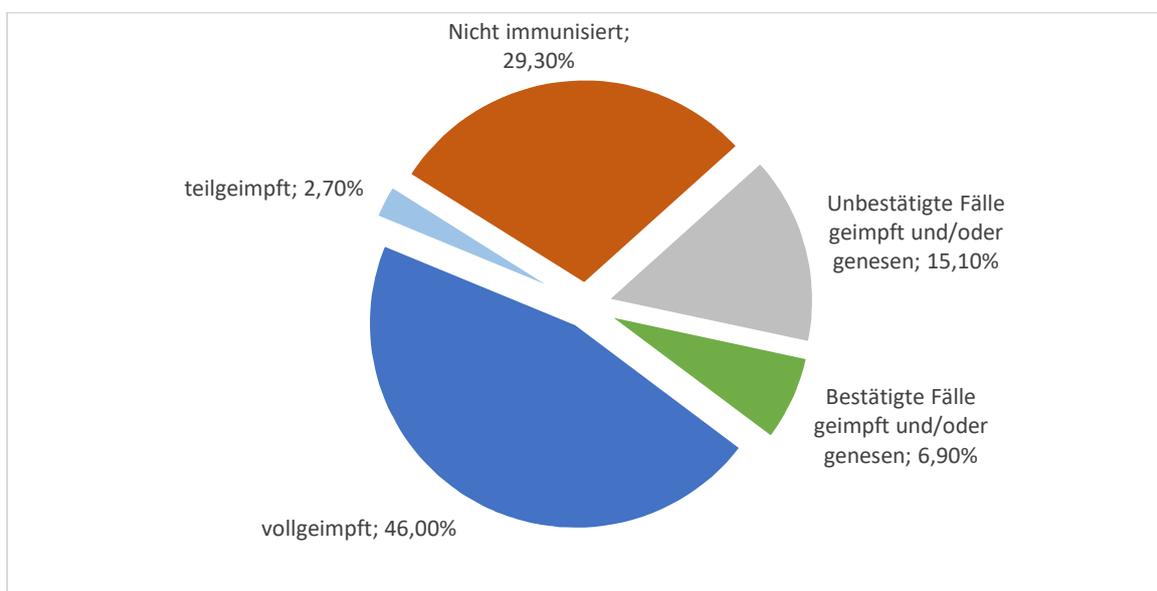
werden kann, dass die Annahme für den Zeitraum des Immunisierungsverlustes zu kurz angenommen wurde. Dies kann nun in der neuen Parametrisierung für die monatliche „Model Based Estimation of the Immunization Level in Austria²“ zum 1. September adaptiert und weiter verbessert werden. Dennoch hat die natürliche Immunisierung Anfang 2021 die Ausbreitungsdynamik gebremst. Der Rückgang dieser Immunisierung wird im Herbst eine weitere Herausforderung darstellen.

Modellierung mit Dunkelziffer

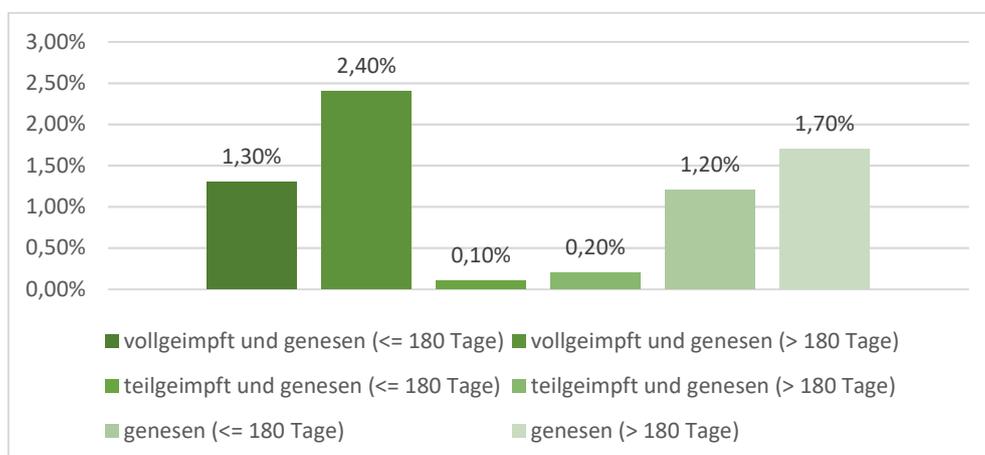
Das Modell ermöglicht nun einen Blick „hinter die Kulissen“ der Virusausbreitung. Den Personengruppen, die im letzten Kapitel eingeführt wurden, kann man nun folgende hinzufügen:

- (nicht geimpft / teilgeimpft / vollgeimpft) genesen jedoch nicht bestätigt (Dunkelziffer)

Erweitert man die Gruppen wie angegeben um alle unbestätigten Fälle, führt das zur in folgender Grafik aufgeschlüsselten Aufteilung.



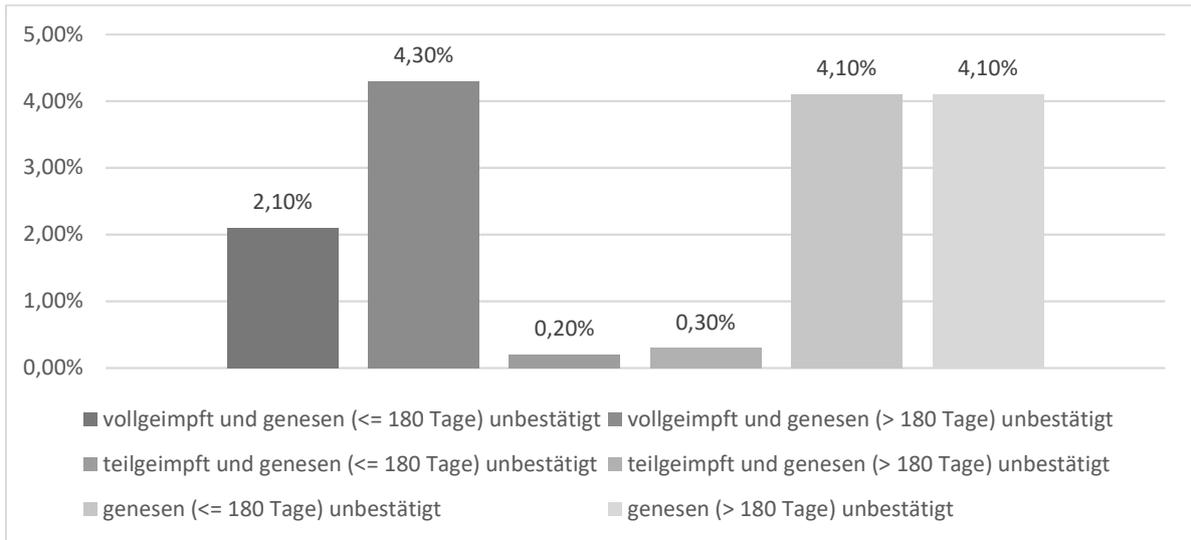
Etwa 15% aller ÖsterreicherInnen hatten dieser Modellauswertung (für Modellannahmen und Parameter siehe ebenfalls Fußnote 2) zufolge bereits unbestätigt Kontakt mit dem Virus. Die Berücksichtigung der unbestätigten Fälle verkleinert insbesondere die Gruppe der nicht Geimpft- und nicht Genesenen um fast ein Viertel.



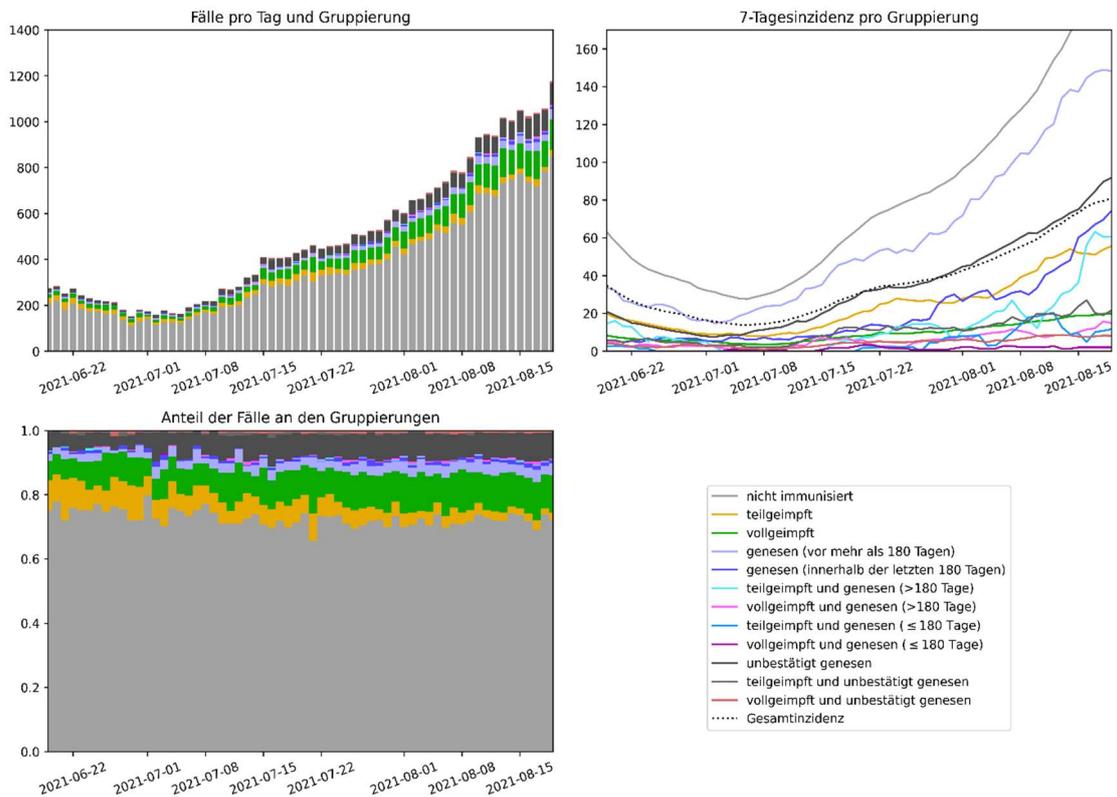
² Monatliches Update unter http://www.dexhelp.at/de/immunization_level/

Die Verteilung des Impfstatus bei den bestätigten Genesenen zeigt in der Detailbetrachtung eine Differenz bei der Gruppe der Vollgeimpften mit Genesung auf. Grund dafür ist, dass im Modell im Hinblick auf die Impfbereitschaft keine Unterscheidung getroffen wird, ob die Person zusätzlich genesen ist. In den Echtzahlen zeigt sich, dass sich Genesene, sofern ihre Erkrankungsstatus erfasst wurde, oft nur einfach oder gar nicht impfen lassen. Dies entspricht auch dem österreichischen Impfplan, der Genesene mit einer einmaligen Impfung als ausreichend immunisiert ansieht. Somit wird die entsprechende Schnittmenge der Genesenen und Geimpften im Modell überschätzt. Mithilfe dieser Information können nun die entsprechenden Modellmechanismen nachgeschärft werden.

Zusätzlich können wir nun auch die modellierte Verteilung der unbestätigten Fälle auswerten:



In weiterer Folge lässt sich auch die gruppenspezifische Inzidenz der Modellergebnisse evaluieren und mit jener der Daten vergleichen.



Das Modell bildet die Beobachtungen der Echtzahlen in Summe gut ab. Interessant sind die Abweichungen für bestimmte Gruppen. Im Unterschied zu den Echtzahlen bietet im Modell eine (bestätigt) erlebte Infektion einen deutlich schlechteren Schutz. Für die innerhalb der letzten 180 Tage genesenen Menschen liegt die in den Beobachtungsdaten gemessene Inzidenz etwas über 20. Im Modell liegt der Wert bei knapp 80 und somit fast so hoch wie die Gesamtinzidenz. Für Menschen, bei denen die Genesung länger als 180 zurück liegt die Inzidenz in den Realdaten bei ca. 40, im Modell aber – entsprechend des modellierten raschen Verlustes der Immunität – fast bei 150 und somit nicht besonders weit unter dem Wert für nicht immunisierten Menschen.

Diese Beobachtung lässt es nun zu, den Verlust der Immunität nach erlebter Infektion – in der obigen Auswertung des Modells verliert man den Schutz im Schnitt 180 Tage nach Genesung – besser zu parametrisieren. Die Immunität nach Genesung hält also länger an als bisher in Studien angenommen. Das Modell wird nun so parametrisiert, dass die österreichischen Infektionsdaten gematcht werden. Der so kalibrierte Parameter wird dann wiederum anderen Forschungsgruppen zur Verfügung gestellt.

Ein zweiter interessanter Aspekt ist die Wirksamkeit einer Teilimpfung im Modell. Diese ist auf Basis der Studien im Modell verglichen mit den Echtzahlen deutlich zu gut. In den Realdaten liegt die Inzidenz für die Gruppe der Teilgeimpften bei über 100. Im Modell liegt der Vergleichswert bei nicht einmal 60. Dies liegt daran, dass die dem Modell hinterlegten Annahmen zur Impfwirksamkeit auf den zur Zulassung bzw. danach präsentierten Studien der verschiedenen Hersteller beruhen (siehe http://www.dexhelpp.at/site/assets/files/2311/vaccinemodel_2.png), die nun mit der Delta Variante offensichtlich nicht mehr in diesem Ausmaß gültig sind. Mit Hilfe des Modells werden nun aktualisierte Hypothesen simuliert und mit aktuellen Studien verglichen um Aussagen über die Impfwirksamkeit in der aktuellen österreichischen epidemiologischen Lage zu generieren.

Ähnlich wie bei der Erhebung der Größe der einzelnen Gruppen, lässt sich auch hier ein Blick „hinter die Kulissen“ wagen und man erhält auch eine Inzidenz für unbestätigt Genesene. Gut ersichtlich, hebt das Extrahieren der unbestätigt Genesenen die gruppenspezifische Inzidenz der nicht Geimpft- und nicht Genesenen sogar noch weiter nach oben, als sie es in den Beobachtungsdaten waren.

Zusammenfassung

Die zur Analyse herangezogenen Datensätze trugen einerseits stark zur Validierung des agentenbasierten Modells bei, andererseits geben sie über die Definition der gruppenspezifischen Inzidenzen ein neues Bild auf die aktuelle Situation der Pandemie. Diese unterstreicht die Wichtigkeit und Wirksamkeit der Impfung. Im Weiteren können mit Hilfe der virtuellen Bevölkerung neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit gegen Mutationen und zur Dauer der Immunisierung und deren Auswirkung auf weitere Maßnahmen modelliert werden um damit die Auswirkungen auf Inzidenzen sowie in Folge schwerer Verläufe abschätzen zu können.

- [1] M. R. Bicher, C. Rippinger, C. Urach, D. Brunmeir, U. Siebert, und N. Popper, „Agent-Based Simulation for Evaluation of Contact-Tracing Policies Against the Spread of SARS-CoV-2“, *Epidemiology*, preprint, Mai 2020. doi: 10.1101/2020.05.12.20098970.
- [2] C. Rippinger u. a., „Evaluation of undetected cases during the COVID-19 epidemic in Austria“, *BMC Infect. Dis.*, Bd. 21, Nr. 1, S. 70, Jan. 2021, doi: 10.1186/s12879-020-05737-6.
- [3] M. Bicher u. a., „Model Based Estimation of the SARS-CoV-2 Immunization Level in Austria and Consequences for Herd Immunity Effects“, preprint, 2021. doi: 10.1101/2021.03.10.21253251.
- [4] M. Bicher u. a., „Supporting Austria through the COVID-19 Epidemics with a Forecast-Based Early Warning System“, *Health Policy*, preprint, Okt. 2020. doi: 10.1101/2020.10.18.20214767.
- [5] C. Rippinger u. a., „Evaluation of Undetected Cases During the COVID-19 Epidemic in Austria“, *Social Science Research Network*, Rochester, NY, SSRN Scholarly Paper ID 3689596, Okt. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3689596.