

Kurzreport zur modellbasierten Evaluierung unterschiedlicher SARS-CoV-2 Screeningstrategien für Wien

07.01.2021

Claire Rippinger, Martin Bicher, Christoph Urach, Dominik Brunmeir, Melanie Zechmeister, Niki Popper - TU Wien, dwh GmbH, DEXHELPP

Julius Brennecke - IMBA - Institute of Molecular Biotechnology

Johannes Zuber – IMP - Research Institute of Molecular Pathology

Set-Up

Die berechneten Modellszenarien beziehen sich auf ein mögliches Screening Programm, in dem über den betrachteten Zeitraum täglich eine bestimmte Anzahl an Haushalten in Form eines Pooltests auf SARS-CoV-2 getestet wird. Ist der Test positiv, wird der Haushalt unter Quarantäne gestellt. Die Annahmen der Szenarien wurden gemeinsam von den Autoren festgelegt. Zur Modellierung wurde das agentenbasierte Netzwerkmodell [1] genutzt, das auch bei der Prognoserechnung für das Gesundheitsministerium durch die TU Wien und dwh genutzt wird.

Ziel der Studie ist der prioritär qualitative Vergleich unterschiedlicher Screening Strategien, die sich in folgenden Punkten unterscheiden:

- **Rekrutierungsstrategie der Haushalte:** Zufällige Auswahl im Vergleich mit einer Beobachtungskohorte die wiederholt entweder 1x oder 2x pro Woche getestet wird.
- **Priorisierungsstrategie der Haushalte:** Zufällige Auswahl im Vergleich mit Fokussierung auf Haushalte mit Schulkindern
- **Testqualität:** PCR Test (95% Sensitivität) im Vergleich mit Antigentest (50% Sensitivität). Für die PCR Tests wird 1 Tag bis zum Erhalt des Testergebnisses gerechnet, womit dieser zwar sensitiver ist, jedoch langsamer detektiert.
- **Teilnahmerate:** es wird eine Kapazitätsobergrenze der Labore/Tests von 150.000 getestete Haushalte pro Tag angenommen. Gerechnet werden auch 112 500 Haushalte (75%), 75 000 Haushalte (50%) und 37 500 Haushalte (25%).

Als Referenz dient ein GrundszENARIO, in welchem der ab 26.12. festgelegte Lockdown am 18. Jänner 2021 aufgehoben wird und in ein Wachstum übergeht, wie es im Oktober 2020 zu beobachten war. Um die Strategien zu vergleichen geht in der Simulation das Screening Programm in der jeweiligen Ausprägung (s.o.) jeweils gleichzeitig mit dem Aufheben des Lockdowns am 18.1. in Betrieb.

Interpretation des Grundszenarios: Das hier beschriebene GrundszENARIO dient als Vergleichsbasis und hat **keinen Prognosecharakter**. Der Anstieg im Februar/März wird im Szenario nicht durch Maßnahmen abgefangen, was in der Realität unrealistisch ist. Dies ist jedoch kein limitierender Faktor für die Aussagekraft der Vergleiche zwischen den jeweiligen Strategien, da der Vergleich untereinander nicht durch die Inzidenz/Prävalenz beeinflusst wird.

Basierend auf früheren Modellierungen [2] und den Erkenntnissen der im Dezember in Österreich durchgeführten Massentests stellt die Teilnahmebereitschaft der Bevölkerung einen stark limitierenden Faktor zur Wirksamkeit des Screenings dar. Aus diesem Grund wurden auch hierfür in der Simulation unterschiedliche Varianten verglichen

Für weitere Details zu systemischen und strategischen Modellannahmen verweisen wir auf das entsprechende Kapitel am Ende.

Summary

Routinemäßiges Monitoring mittels pool-basierter PCR-Tests kann die Pandemieausbreitung substantiell verlangsamen. Für eine deutliche Reduktion wäre in Wien die Testung von ca. 100.000 Haushalten pro Tag erforderlich. Zentrale Maßnahme: positive Haushaltsprobe bedingt die Isolierung des gesamten Haushalts. Bei Testung von weniger als 50.000 Haushalten pro Tag ist der bremsende Effekt auf die exponentielle Ausbreitung und daher der generelle Nutzen deutlich geringer (Abbildung 1). Testen der doppelten Haushaltsanzahl einmal pro Woche ist zweimaligen Testen der Hälfte pro Woche überlegen (s.u. Abb. 5).

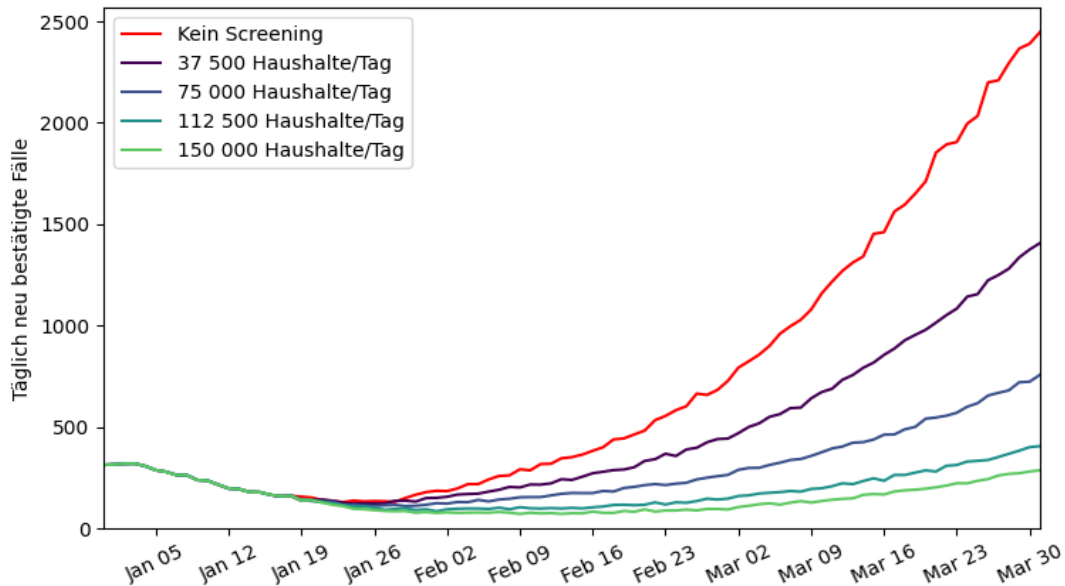


Abbildung 1: Modellergebnisse für unterschiedliche Teilnehmeraten, bei zufälliger Rekrutierung ohne Priorisierung mit PCR.

Pool-basiertes PCR-Monitoring ist einer vergleichbaren Strategie mittels Antigen-Tests bei gleicher Teilnehmerzahl und v.a. Testfrequenz trotz längerer Wartezeit überlegen. (Abbildung 2).

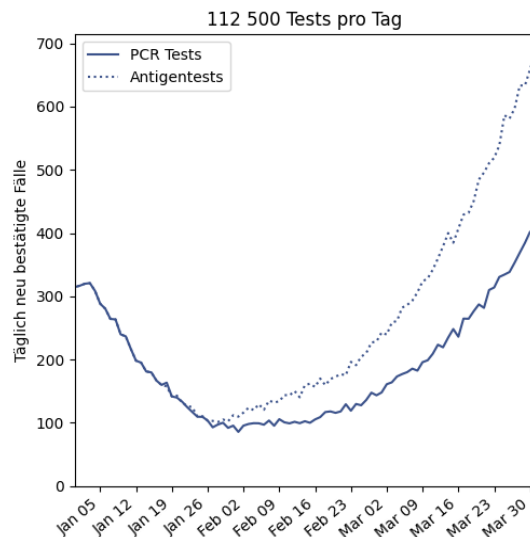


Abbildung 2: Modellergebnisse für die unterschiedliche Testgenauigkeit (Antigen-Schnelltests und PCR-Tests) bei einer Ausnutzung von 75% der Testkapazitäten (112.500 Tests/Tag).

Bei geringeren Teilnehmerzahlen kann durch Priorisierung von Schul-Haushalten (Haushalte, in denen mindestens ein(e) Schüler(in) lebt) der bremsende Effekt auf die Pandemie-Ausbreitung deutlich gesteigert werden. Dies kann durch Personen pro Haushalt (3.3 versus 1.5 Personen/Haushalt) und durch die erhöhte „Kontaktfreudigkeit“ (Kinder in der Schule, Eltern im berufsfähigen Alter) erklärt werden. Eine Priorisierung von Schulhaushalten scheint auch im Hinblick auf derzeitige Impfprogramme (in denen

Schulhaushalte und vor allem Kinder nicht priorisiert sind) und für eine rasche Ausrollung des Monitoring-Programms (Rekrutierung und Probenabgabe an den Schulen) äußerst sinnvoll (Abbildung 3).

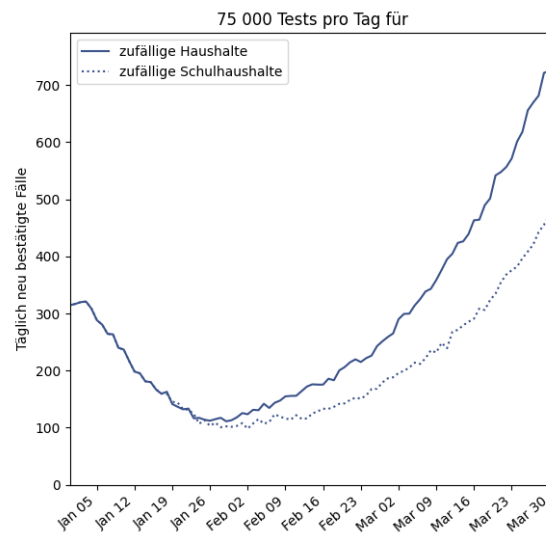


Abbildung 3: Vergleich von Screening mit PCR-Tests bei zufälliger Rekrutierung von Haushalten sowie der zufälligen Rekrutierung von ausschließlich Schulhaushalten bei einer Ausnutzung von 50% der Testkapazität (75.000 Tests/Tag).

Ergebnisse

In Abbildung 4 ist die im Modell abgebildete Dynamik des Basisszenarios ohne Screening Programm zusammengefasst. Man sieht Simulationsergebnisse für den betrachteten Zeitraum zwischen 1.1.2021 und 1.4.2021.

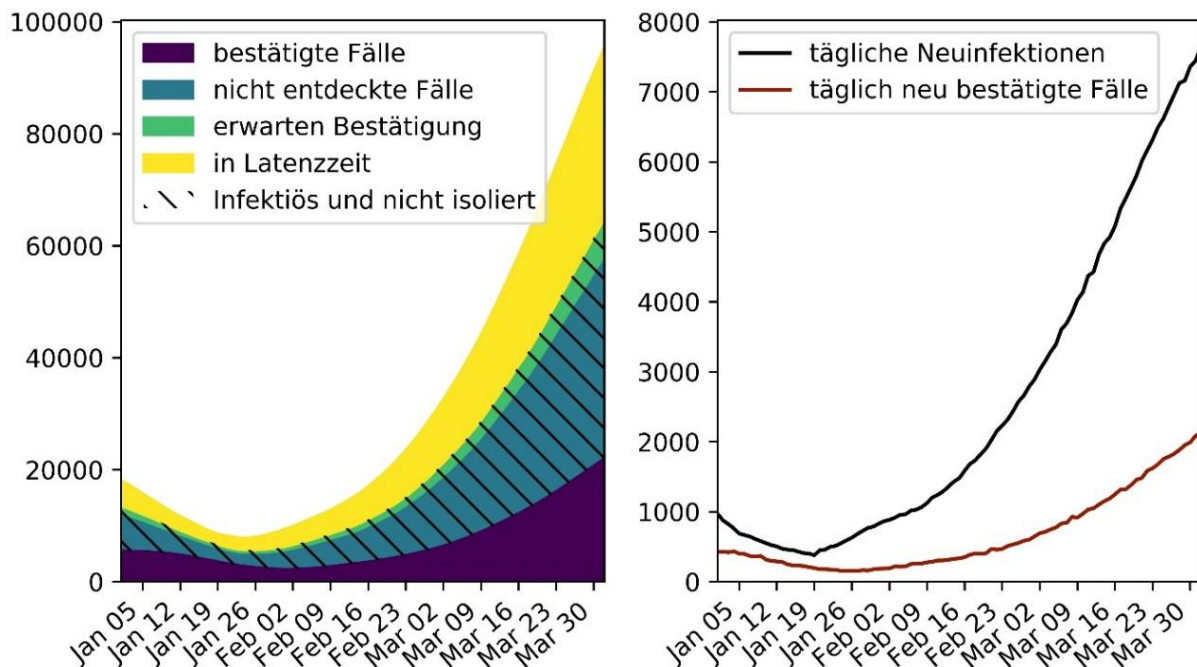


Abbildung 4: Modellergebnisse für das definierte Basisszenario ohne Screeningprogramm. Der linke Plot zeigt aktive Fälle in unterschiedlichen Krankheitsstadien, der rechte tägliche neu Infektionen und gemeldete positive Tests.

Die linke Seite des Plots zeigt die aktiven infizierten Fälle, die sich in unterschiedliche Subklassen unterteilen lassen. Das violette Compartment zeigt jene Fälle, die durch einen Test bekannt sind und demnach bereits isoliert sind. Sekundärinfektionen dieser Fälle sind auf Haushaltsinfektionen beschränkt. Das blaue Compartment beinhaltet Fälle die auf Grund ihrer fehlenden/geringen Symptome nicht

gefunden werden und demnach unwissend zur Übertragung beitragen. Das grüne Compartment beinhaltet Fälle, die infektiös sind und später noch bestätigt werden. Diesen Zustand kann ein Mensch temporär haben, wenn er (1) sich zwischen Ablauf der Latenz- und Inkubationszeit befindet, (2) bereits einen Test initiiert hat, diesen jedoch noch nicht gemacht hat oder (3) auf sein Testergebnis wartet. Das gelbe Compartment beinhaltet schlussendlich alle Infizierten, die sich innerhalb der Latenzperiode befinden und noch nicht ansteckend sind. Die schraffierte Fläche bezeichnet somit den Anteil der infektiösen Bevölkerung, die nicht isoliert ist, also für die Ausbreitung der Krankheit verantwortlich ist.

Die rechte Seite des Plots zeigt den Vergleich zwischen den täglichen Neuinfektionen und den täglichen neu bestätigten Fällen. Die Kurven der aktiven Fälle legen in Abbildung 4 nahe, dass die Kohorte, die momentan für das Infektionsgeschehen verantwortlich ist, in etwa der 1-1.5-Fachen Anzahl der aktiv gemeldeten Fälle entspricht. Dieser Wert ist je nach Dynamik nicht gleich hoch und entspricht nicht (!) der „Dunkelziffer“.

Die Anzahl derer die sich innerhalb der Latenzzeit befinden ist in etwa halb bis ähnlich groß wie jene der gemeldeten Fälle. Diese Richtwerte sind einerseits abhängig von der generellen Identifikationswahrscheinlichkeit eines Falles, die im Hinblick auf die Dunkelzifferstudie der Statistik Austria mit 65% gewählt wurde. Zum anderen sind diese nicht konstant, sondern hängen wesentlich vom epidemiologischen Geschehen ab – im Aufschwngen ist die Dunkelziffer vergleichsweise höher, im Abschwngen niedriger (siehe auch [3]).

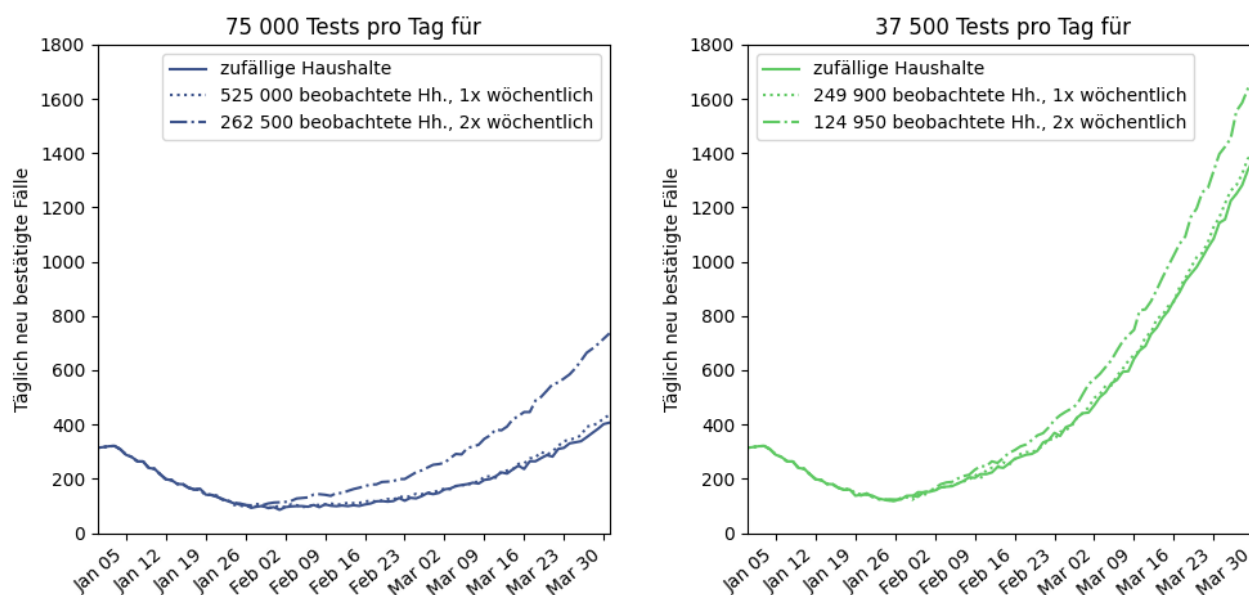


Abbildung 5: Unterschiedliche Wirksamkeit des Screenings bei zufälliger Rekrutierung von Haushalten im Vergleich mit fester Beobachtungskohorte mit wöchentlichem bzw. 2x wöchentlichem Screening. Rekrutierung erfolgt ohne Priorisierung, es werden PCR Tests verwendet.

Links: 50%-Nutzung der Testkapazität (75.000 Tests/d), rechts: 25%-Nutzung. Auswirkung auf Größe der Monitoringkohorte:
 $7 \times 75.000 = 525.000$ Haushalte bei 1 Test wöchentlich, $7 \times 75.000 / 2 = 262.500$ Hh bei 2 Tests wöchentlich.

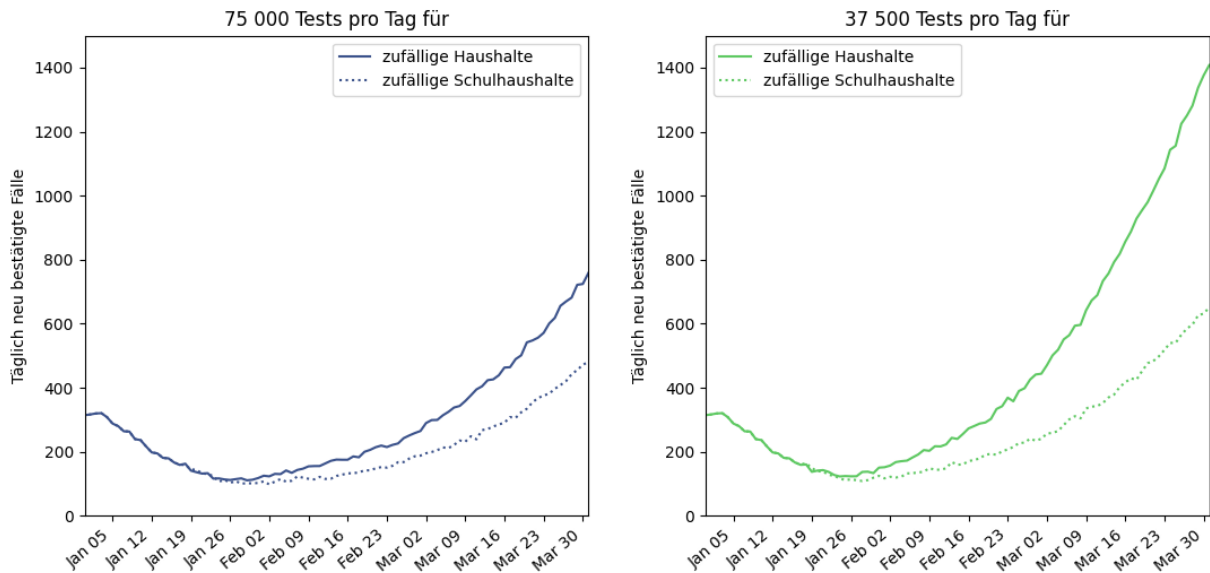


Abbildung 6: Unterschiedliche Wirksamkeit des Screenings für zufällige Rekrutierung von Haushalten im Vergleich mit zufälliger Rekrutierung von ausschließlich Schulhaushalten. Die Rekrutierung erfolgt in diesem Vergleich ohne Monitoring, es werden PCR Tests verwendet.

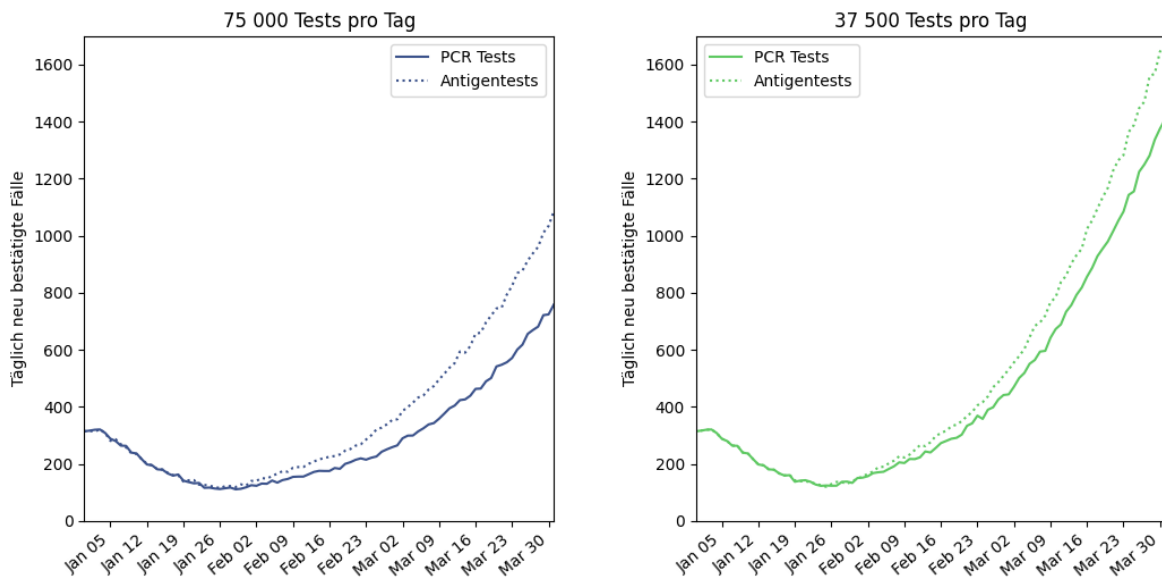


Abbildung 7: Unterschiedliche Wirksamkeit des Screenings bei Verwendung von unterschiedlicher Testgenauigkeit. Die Rekrutierung erfolgt in diesem Vergleich ohne Priorisierung und Monitoring.

Diskussion

Im Hinblick auf die hohen Fallzahlen Abbildung 4 ist nochmals anzumerken, dass es sich hierbei nicht um eine Prognose handelt, sondern ausschließlich um ein Referenzszenario zum Vergleich der Wirksamkeit der Strategien. In diesem Sinne lassen die Ergebnisse folgende Schlüsse zu, die sich unter Berücksichtigung der Modellvereinfachungen und der Modellunschärfe auf das Realsystem umlegen lassen:

Abbildung 1 zeigt, dass bereits die schwächste Variante mit 25% Auslastung (37 500 Tests pro Tag) der täglichen Kapazitäten einen epidemiologischen Mehrwert bietet. In der 100% Auslastungsvariante ist der Anstieg im gewählten Referenzszenario relativ gut mit Testungen unter Kontrolle zu halten – das würde jedoch im wesentlichen wöchentliches Testen aller Wiener Haushalte bedeuten. Selbst 100.000 Haushalte

bedeutet über 80% aller Haushalte zu erreichen. Der Effekt hängt auch vom Erreichen einer großen Varianz an Haushalten ab, d.h. es dürfen keine Bereiche ausgespart bleiben, wo sich die Epidemie „zurückziehen“ kann. Siehe dazu auch:

- Wiederholtes Monitoring gleicher Haushalte ist im Vergleich zu randomisiertem Rekrutieren weniger wirksam (siehe Abbildung 5). Dieses Modellergebnis lässt sich über die im Modell abgebildeten Netzwerke interpretieren: im der Monitoring-Strategie werden regelmäßig Tests in denselben Kontaktnetzwerken durchgeführt, während sich die Epidemie in den unbeobachteten Subnetzwerken weiter ungebremst ausbreitet bzw. von dort aus wieder in andere Bereiche eingetragen wird. Über ein Zufalls-Recruiting erhält man ein breiteres Bild. Dieser Outcome ist dahingehend limitiert, dass ein tatsächlich ungebiastes Zufalls Recruiting in der Realität wohl nicht möglich ist und man wahrscheinlich immer eine gewisse Kohorte an Menschen nicht erreicht. Diese zu minimieren sollte also Ziel der Teststrategie sein. Der Umstand, dass die gepunktete Linie (Test von gleichen Haushalten ein Mal pro Woche nahe an der zufälligen Auswahl liegt ist durch die grundsätzlich hohe, angenommene Testzahl bedingt, die bereits Nahe bei einer Durchtestung alle zwei bis drei Wochen liegt.
- Priorisierung von Schulhaushalten, also Haushalten, in denen mindestens ein Schüler bzw. eine Schülerin wohnt, erweist sich in den Simulationsergebnissen als äußerst wirksam (siehe Abbildung 6). Basis sind die etwa 1 Mio. Wiener Haushalte. In etwa einem Viertel dieser Haushalte leben Kinder (Statistik Austria, Familie in Zahlen 2020). Rechnet man mithilfe der Bevölkerungspyramide hoch verbleiben etwa 200 000 Haushalte in denen Schulkinder wohnen. Nicht nur, dass diese Haushalte über deren Zusammensetzung stark „kontaktfreudig“ sind (Eltern im Berufstätigem Alter, Kinder in der Schule, siehe zu Modellannahmen [1]), die fokussierten Haushalte sind auch noch im Schnitt um einiges größer als kinderlose Haushalte (3.3 Pax/Hh im Vergleich mit 1.5 Pax/Hh). Die Wahrscheinlichkeit, dass somit ein Pool-test positiv ausschlägt ist somit deutlich höher. Speziell in Zusammenhang mit möglichen Schulöffnungen ist hier ein guter Monitoring Effekt zu erwarten.
- Verwendung von Tests mit niedrigerer Sensitivität führt zu einer schwächeren Bremswirkung der Epidemie (siehe Abbildung 7). Eine Reduktion der Testsensitivität von x% gleicht (im Ergebnis der neu gefundenen Fälle) einer Reduktion der Teilnahmequote von x% auf Kosten von mehr benötigten Tests und Testdurchführungen. Dieser Effekt überwiegt in der Parametrisierung (50% statt 95% Sensitivität) deutlich das ein Tag früher erhaltene Testergebnis bei den Antigentests. Durch häufigere Wiederholungen können auch mit Antigentests gute Ergebnisse erzielt werden siehe Mina et al (COVID-19 testing: One size does not fit all, Michael J. Mina and Kristian G. Andersen, DOI: 10.1126/science.abe9187 originally published online December 21, 2020, Science 371 (6525), 126-127).

Zusätzliche Modellannahmen

Als Grundlage wird der aktuell für Prognosen im Rahmen des COVID-19 Prognosekonsortiums [5] bzw. [6] Parametrisierungsstand des TU Wien/dwh COVID-19 Modells verwendet. Die eingestellten epidemiologischen und demographischen Parameter sind der aktuellen Modelldokumentation zu entnehmen ([1] bzw. [4]), die Parameter zur Wirksamkeit der aktuell gesetzten Maßnahmen sind auf die aktuelle Fallzahlentwicklung kalibriert. Der Kalibrierungsalgorithmus ist ebenfalls der Dokumentation zu entnehmen.

Der Querschnittstest ist als Punktereignis im Modell implementiert, der in Abhängigkeit der Testsensitivität undetektierte, d.h. asymptomatische und präsymptomatische, infizierte Modellagenten detektiert und isoliert (siehe auch Abbildung 1). Gemäß Modellannahme gehören 65% aller Infizierten dieser Dunkelziffer-Kohorte an. Dieser Wert ist zwar mithilfe der Ergebnisse der Statistik Austria

Dunkelzifferstudie parametrisiert, hat jedoch ein ähnliches Maß an Unschärfe wie die dort veröffentlichten Ergebnisse.

Die Testspezifität ist bei den Modellrechnungen nicht inkludiert und war auch nicht Teil der Studie. D.h. jeder negative Haushalt wird im Modell auch tatsächlich als negativ erkannt. Diese Vereinfachung ist legitim, da falsch positive Tests i.A. keinen Einfluss auf das epidemiologische Geschehen haben. Man müsse jedoch folgende Effekte bedenken: Ist der verwendete Test leicht unspezifisch, wird sich das möglicherweise nach und nach negativ auf die Testbereitschaft auswirken. Ist er höher unspezifisch wird die Strategie das epidemische Wachstum bremsen, da schlicht sehr viele Haushalte in Quarantäne sind. Dies führt u.U. zu einem nicht akzeptablen Anwachsen der ungerechtfertigten Anzahl an Menschen in Quarantäne.

So wie beim modellierten TTI System für den „Normalbetrieb“, beträgt die Isolationszeit der neu gefundenen, positiven Fälle 10 Tage. Zudem werden gefährdete Personen im Umfeld der neu gefundenen Infizierten ebenfalls für 10 Tage isoliert (Haushaltsquarantäne sowie schwaches Contact Tracing mit 25% gefundenen Kontaktpartnern).

Das Zukunftsszenario ist mithilfe der im Herbst 2020 kalibrierten Werte für den harten Lockdown (17.11.2020-7.12.2020 -> 26.12.2020-18.1.2021) und den Wert vor dem 1. Soft Lockdown (1.10.2020-1.11.2020 -> 19.1.2021-1.4.2021) parametrisiert.

Die Modellergebnisse sind ohne Berücksichtigung von Contact Tracing für die durch Screening gefundenen Fälle berechnet. Es ist auf Grund von anderen bereits ausgewerteten Modellergebnissen jedoch zu erwarten, dass sich die Effizienz der Maßnahme mit erfolgreichem Contact-Tracing um bis zu 50% verbessert (siehe auch [1]).

Anmerkungen & Kontakt

Das in dieser Studie verwendete Simulationsmodell wurde von dwh GmbH, TU Wien und DEXHELPP entwickelt. Die getroffenen Simulationsannahmen wurden von den AutorInnen gemeinsam festgelegt.

Kontakt:

Niki Popper, TU Wien

nikolas.popper@tuwien.ac.at

Referenzen

- [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] <https://www.dwh.at/blog/covid-19-evaluierung-einmaliger-tests/>
- [3] C. Rippinger *u. a.*, „Evaluation of Undetected Cases During the COVID-19 Epidemic in Austria“, *Available SSRN 3689596*, 2020, *BMC Infectious Diseases* accepted
- [4] https://www.dwh.at/projects/covid-19/Covid19_Model_v20200929.pdf
- [5] [https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Neuartiges-Coronavirus-\(2019-nCov\)/COVID-Prognose-Konsortium.html](https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Neuartiges-Coronavirus-(2019-nCov)/COVID-Prognose-Konsortium.html)
- [6] M. Bicher, M. Zuba, L. Rainer, F. Bachner, C. Rippinger, H. Ostermann, N. Popper, S. Thurner, P. Klimek, “Supporting Austria through the COVID-19 Epidemics with a Forecast-Based Early Warning System”, doi: 10.1101/2020.10.18.20214767

- [7] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577–82.
- [8] SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) [Internet]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText7
- [9] Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e488–96.
- [10] Austrian Ministry of Health. Information about the Austrian COVID-19 reporting system [Internet]. Erläuterungen zum Amtlichen Dashboard COVID19. [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://info.gesundheitsministerium.at/BasisInformationen.pdf>

Anhang Parameter Excerpt from [3]

	Value	Reference
Incubation period	5.1 days (1.78)	Lauer et al. [7]
Latency period	2 days	Robert Koch Institute [8]
Time until infectious period	3.1 days (1.78)	Incubation period minus latency period
Infectious period	6.3 days (1.25)	Expert estimates in line with Robert Koch Institute [8]
Delay from symptom start to positive test result	3.8 days (2.38)	Hellewell et al. [9]
Time between positive test result and recovery for detected mild cases	13.3 days (2.46)	Based on reported COVID-19 data in Austria (Epidemiologisches Meldesystem [10])
Time between positive test result and recovery for detected severe cases	20.0 days (11.75)	Based on reported COVID-19 data in Austria (Epidemiologisches Meldesystem [10])
Time between positive test result and recovery for detected critical cases	25.0 days (9.09)	Based on reported COVID-19 data in Austria (Epidemiologisches Meldesystem [10])

Tabelle 1: Data are mean (standard deviation). The latency period is assumed to be a fixed value.