

Dynamik des Immunitätsverlaufes der Österreichischen Bevölkerung gegen SARS-CoV-2 und COVID-19

AuthorInnen:

Martin Bicher, Claire Rippinger, Niki Popper
dwh GmbH, TU Wien, DEXHELPP

Epidemiologische Analysen zur Modellannahme:

Susanne Strohmaier, Magda Zebrowska, Claudia Zimmermann
Medizinische Universität Wien

2022-03-02

Kurzzusammenfassung

In dieser Studie wurde auf Basis eines Immunity-Waning Modells der Zeitverlauf des Immunisierungsgrad der österreichischen Bevölkerung evaluiert. Das Modell erlaubt hierbei auch einen Blick in die Zukunft, in dem es den aktuellen Immunstatus mit Verteilungen fortschreibt, die anhand Beobachtungsdaten und Studien parametrisiert wurden (es werden also keine Annahmen zu zukünftigen Immunisierungsevent getroffen).

Die Ergebnisse legen nahe, dass das gegenwärtige Immunitätslevel gegen Infektion (aktuell zwischen 60% und 65%) bis zum 1. Oktober ohne zusätzliche Immunisierungen auf mindestens ein Fünftel des aktuellen Wertes, also etwa 12% absinkt. Das bedeutet, dass bis zum 1. Oktober etwa 4.3 Millionen immune Österreicherinnen und Österreicher fehlen um das momentane Niveau, welches aktuell zum Peak der Omikron Welle ausreichend ist, zu erreichen. Das Schutzniveau gegen Hospitalisierung ist weitaus persistenter. Dieses fällt von aktuell etwas mehr als 80% nur auf etwa 30-45% ab.

Methodenbeschreibung

Die Analysen bauen auf Modellierung sowie nationalen und internationalen Datenerhebungen auf. Der Prozess verläuft hierbei wie folgt:

1. Zunächst wird der Immunisierungsprozess eines Menschen modelliert und entsprechend den Ergebnissen von Studien bzw. Datenerhebungen parametrisiert. Dieser Immunisierungsprozess beinhaltet sowohl den Basisschutz der Immunisierung als auch den anschließenden Immunverlust.
2. Des Weiteren wird ein individuenbasiertes Immunity-Waning Modell simuliert, in welchem der modellierte Immunisierungsprozess auf alle Österreicherinnen und Österreicher angewandt wird.

Immunisierungsprozess-Modellierung

Die in dieser Analyse untersuchte Immunität (gegen Infektion/ Hospitalisierung) wird als boolesche Eigenschaft modelliert – d.h. die Eigenschaft „immun“ einer Person ist zu jedem beobachtetem Zeitpunkt entweder wahr oder falsch.

Diese Abstraktion ist vom medizinischen Standpunkt aus sicherlich stark vereinfacht, jedoch statistisch nicht von einer Modellierung mit graduellen Immunisierungszustand zu unterscheiden, da

die Auswertungen der Modelle stets auf Populations-, jedoch nie auf Individuen-Ebene gemacht werden. In beispielhaften Zahlen ausgedrückt: In einer Bevölkerung, in der alle zu 70% immun sind, wird man dieselbe Anzahl an positiven Fällen finden, wie in einer Bevölkerung, in der 70% der Bevölkerung vollständig immun sind.

Entsprechend können und müssen auch die Ergebnisse des Modells interpretiert werden.

Im Modell des Immunisierungsprozess kann eine Immunität als Folge einer Impfung oder einer bestätigten/unbestätigten Genesung, fortan als *Immunisierungseignis* bezeichnet, gewonnen werden. Hat eine Person ein solches Event, wird nach einer entsprechenden Verzögerung (14 Tage bei Impfungen, 0 Tage bei Genesungen) entschieden, ob das Event zu einer Immunisierung führt. Die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten wollen wir als *Basisschutz* bezeichnen. Führt das Event zur Immunisierung, wird in weiterer Folge der Zeitpunkt des Immunverlusts generiert. Der Zeitabstand des Immunverlust wird aus einer kontinuierlichen *Wahrscheinlichkeitsverteilung* gezogen.

Immunisierungsprozess -Parametrisierung

In Anbetracht der gegenwärtigen epidemiologischen Situation, ist vor allem die Immunität gegen die aktuell vorherrschende Omikron Variante relevant. Ein Survey durchgeführt von Frau Drⁱⁿ.

Schernhammer und ihrem Team lieferte die Erkenntnis, dass es zwar Studienergebnisse zum Schutz gegen diese Variante gibt, jedoch (a) keine Unterscheidungen zwischen BA.1 und BA.2 möglich sind, und (b) belastbares Zahlenmaterial nur für den Schutz nach zweifacher bzw. dreifacher Impfung verfügbar ist. Für den Schutz nach einfacher Impfung und den Schutz nach bestätigter/unbestätigter Infektion wurde auf entsprechende Auswertungen aus dem Epidemiologischen Meldesystem (EMS) und dem e-Impfpass zurückgegriffen.

Alle Auswertungen haben gemein, dass die beobachtete Schutzwirkung des Events für gewisse Zeiträume nach dem Immunisierungsevent angegeben ist. Um diese Logik mit dem definierten Immunitätsmodell abzubilden, wurde ein Fitting-Algorithmus definiert, der sowohl den Basisschutz als auch die optimalen Verteilungsparameter auf die Beobachtungsdaten kalibriert. Dieser ist formal im Appendix erklärt.

Für die gegenwärtigen Studie wurden zwei Szenarien definiert, welche sich in der Shape-Parametrisierung der Verteilung und damit in der Gewichtung der „langen Immunitätszeiten“ unterscheiden. Szenario 1 entspricht einer Weibull-Verteilung mit Shape Parameter 1.5, Szenario 2 entspricht einer Weibull-Verteilung mit Shape Parameter 1.0, also einer Exponentialverteilung.

Die Ergebnisse der entsprechenden Verteilungs-Fits für den Immunitätsverlust gegen Infektion sind in Abbildungen 1 und 2 sowie Tabelle 1 ersichtlich. Es zeigt sich gut, dass Szenario 2 das optimistischere der beiden ist, da der Immunschutz dort länger auf einem höheren Niveau bleibt.

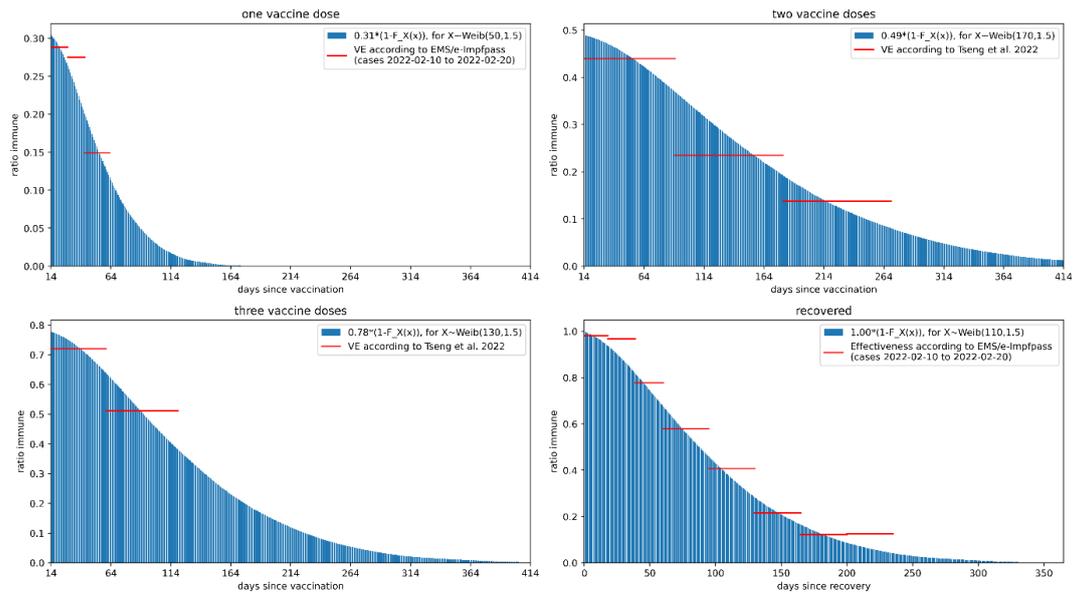


Abbildung 1. Verteilungsfitt der Beobachtungsdaten mithilfe einer Weibull-Verteilung mit Shape-Parameter 1.5 (Szenario 1). Die blauen Balken entsprechen der gefitteten Verteilung, die roten Levels entsprechen den Beobachtungs-/Studiendaten zur Effektivität gegen Infektion.

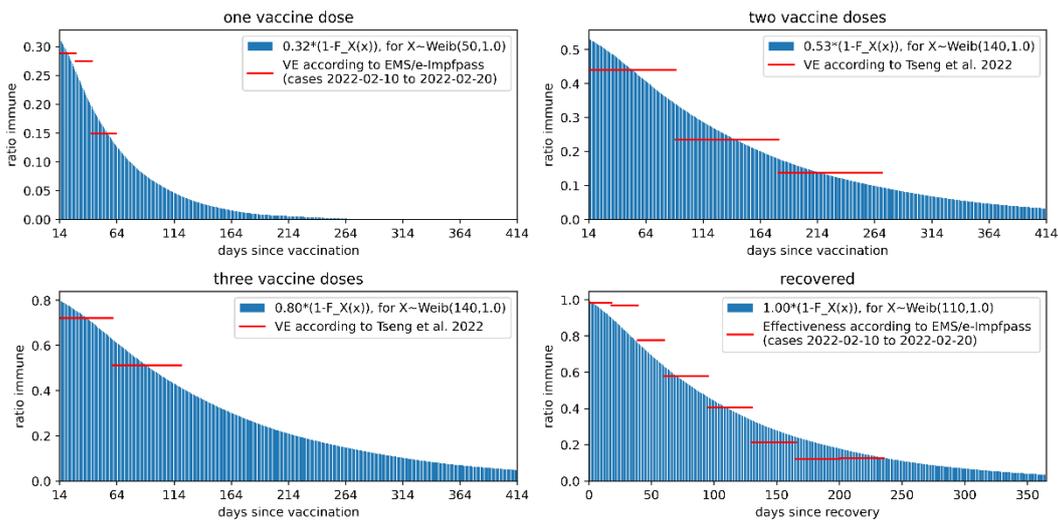


Abbildung 2. Verteilungsfitt der Beobachtungsdaten mithilfe einer Weibull-Verteilung mit Shape-Parameter 1.0 (Szenario 2). Die blauen Balken entsprechen der gefitteten Verteilung, die roten Levels entsprechen den Beobachtungs-/Studiendaten zur Effektivität gegen Infektion.

Parameter	Datenquelle	Beobachtungsdaten	Basis schutz	Weibull Scale Szenario 1/2	Weibull Shape Szenario 1/2
Schutz nach einer Dosis	EMS und e-Impfpass Auswertung von Fällen zwischen Feb 10 bis Feb 20, 2022	Tag 14-28: 29% Tag 29-42: 27% Tag 43-63: 15%	31/32%	50/50	1.5/1.0
Schutz nach zwei Dosen	Tseng et al.	Tag 14-90: 44% Tag 91-180: 24% Tag 181-270: 14%	49/53%	170/140	1.5/1.0
Schutz nach drei Dosen	Tseng et al.	Tag 14-60: 72% Tag 61-120: 51%	78/80%	130/140	1.5/1.0
Schutz nach Genesung	EMS Auswertung von Fällen zwischen Feb 10 bis Feb 20, 2022	Tag 0-18: 98% Tag 18-39: 97% Tag 39-60: 78% Tag 60-95: 58% Tag 95-130: 41% Tag 130-165: 22%	100/100%	110/110	1.5/1.0

		Tag 165-200: 12%			
		Tag 200-235: 13%			

Tabelle 1. Verwendete Datenquellen für den Schutz gegen Infektion sowie die gefitteten Parameter der Weibull-Verteilung für die beiden vorgegeben Shape Parameter.

Immunity-Waning Modell

Im nächsten Schritt wird der modellierte Immunisierungsprozess in ein Immunity-Waning-Modell integriert. In diesem individuenbasierten Modell wird für jede bisher bekannte geimpfte (e-Impfpass) bzw. genesene Person (EMS) in Österreich zum entsprechenden Zeitpunkt ein Immunisierungsevent mit entsprechender Parametrisierung gesetzt. Das Modell arbeitet chronologisch von Tag zu Tag. Es wird mit einer vollnaiven initialen Agenten-Bevölkerung in der Größe der Population Österreichs initialisiert und führt, startend mit dem 25.02.2020 täglich folgende Schritte aus:

- Es wird die Anzahl der vor 10 Tagen neu gemeldeten EMS Fälle erhoben. Danach werden für entsprechend viele zufällige, zu diesem Zeitpunkt nicht-immune Agenten Genesungsevents ausgeführt.
- Es wird die Anzahl der vor 14 Tagen gemeldeten Erstimpfungen erhoben. Danach werden für entsprechend viele, noch nicht geimpfte Agenten Erstimpfungs-Events ausgeführt.
- Es wird die Anzahl der vor 14 Tagen gemeldeten Zweit und Drittimpfungen erhoben. Danach werden für entsprechend viele, auf Basis ihres Impfstatus in Frage kommende Agenten (mind. 28 bzw. 120 Tage Delay) Zweit- und Drittimpfungs-Events ausgeführt.
- Immunitäten wirken additiv. D.h. hat eine Person mehrere Immunisierungsevents erlebt, so genügt ein erfolgreiches zur Immunität. Auch zählt bei zwei erfolgreichen Immunisierungsevents stets das spätere Immunitätsverlustdatum.

Um den Immunschutz der Dunkelziffer abzudecken, werden zusätzlich zu den bestätigten EMS Fällen auch unentdeckte Fälle generiert. Hierfür wird ein über den gesamten Epidemieverlauf angenommene Dunkelzifferanteil von 65% angenommen. Diese Fälle werden jedoch teilweise mit anderen Immunisierungsraten berechnet als gemeldete Fälle (siehe Resultate).

Sobald die Simulation das aktuelle Datum überschreitet, kommen klarerweise keine zusätzlichen Immunisierungsevents zur Modellpopulation hinzu. Entsprechend fällt der in die Zukunft gerechnete Immunschutz ausschließlich ab.

Resultate

Immunität gegen Infektion

Abbildung 3 zeigt den Verlauf der Immunität gegen Infektion mit Omikron, wie er sich rein auf Basis der Studienlage und der gemeldeten Fälle (d.h. ohne Dunkelziffer) präsentiert (Verteilungsparameter aus Szenario 1).

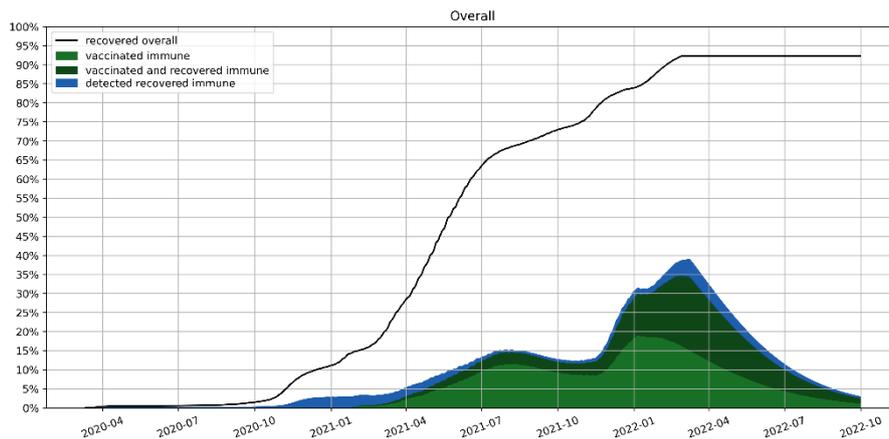


Abbildung 3. Immunität der österreichischen Bevölkerung gegen Infektion mit der Omikron Variante auf Basis der gefitteten Verteilungen ohne Berücksichtigung der Immunität der Dunkelziffer

Der in dieser Auswertung simulierte Immunschutz der Bevölkerung ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt (28.02.) mit etwa 38% fragwürdig niedrig. Diese Zahl darf insbesondere in dem Licht bezweifelt werden, als dass die Immunkompetenz der Bevölkerung allein ja erst rezent zum Peak der Omikron Welle geführt hatte. Ursachen für diesen niedrigen Wert finden man jedoch nicht im Modell, sondern im Design den Studien bzw. Datenauswertungen: In der klassischen Bewertung einer Intervention wird mit einer vollständig naiven Kontrollgruppe verglichen. Spätestens jedoch seit der Omikron Welle kann man jedoch die klassische Vergleichskohorte der „nicht bestätigt geimpften oder genesenen“ nicht mehr als naiv bezeichnen, da es hierin einen nicht mehr vernachlässigbaren Anteil an unbestätigten Fällen gab. Man vergleicht also nicht mehr „geschützt vs. naiv“, sondern „geschützt vs. schlechter geschützt“.

Man bildet also die Realität deutlich besser ab, wenn man auch dem Dunkelzifferanteil eine gewisse Immunkompetenz zuschreibt. Mit der Annahme, ein Genesungsereignis eines unbestätigten Falles wäre gleich effektiv, wie jenes eines bestätigten, erhält man das (aus epidemiologischer Sicht) wesentlich realistischere Bild in den Abbildungen 4 und 5 für die beiden definierten Verteilungs-Szenarien. Auch wenn das dort abgebildete aktuelle Immunitätslevel im Lichte von epidemiologischen Überlegungen weiterhin sehr konservativ erscheint, zählt im Endeffekt der Fakt, dass dieses aktuell hinreichend ist, um die aktuelle Variante (Omikron BA.1 und BA.2) ohne zusätzliche einschränkende Maßnahmen zumindest stabil zu halten.

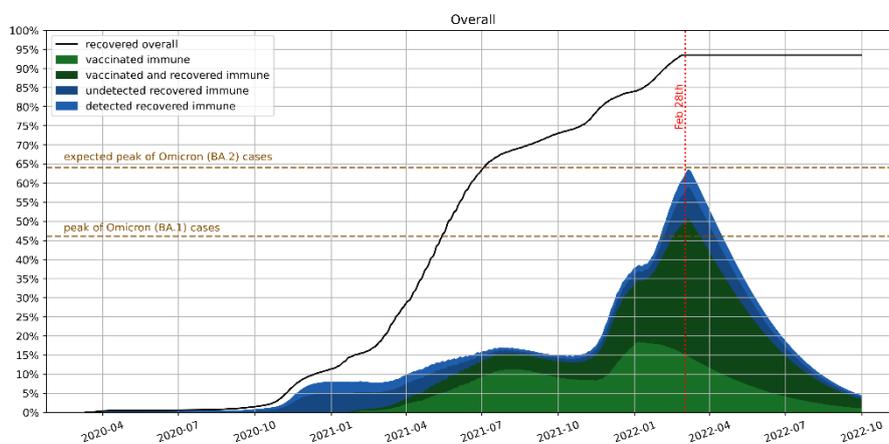


Abbildung 4. Immunität der österreichischen Bevölkerung gegen Infektion mit der Omikron Variante auf Basis der gefitteten Verteilungen mit Berücksichtigung der Immunität der Dunkelziffer und Szenario 1. Die waagerechten Linien deuten an, bei welchem Immunitätsniveau die jeweilige Welle ihren Peak erreicht (hat). Die eingezeichnete Linie für BA.2 ist mithilfe von Epidemiemodellen geschätzt.

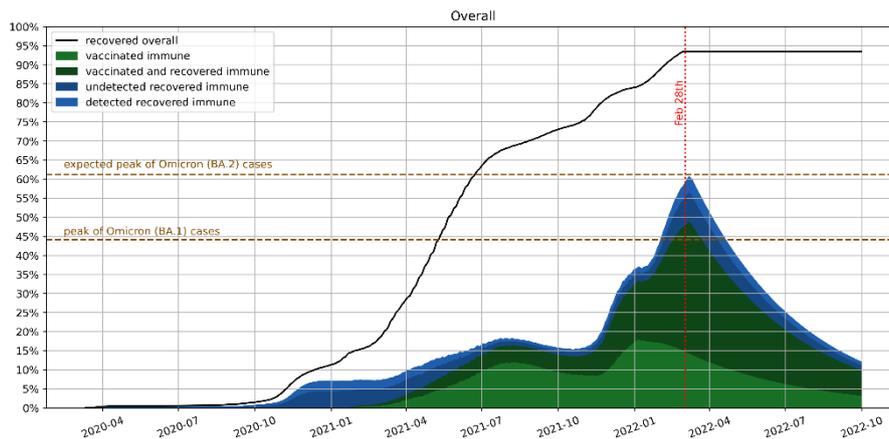


Abbildung 5. Immunität der österreichischen Bevölkerung gegen Infektion mit der Omikron Variante auf Basis der gefitteten Verteilungen mit Berücksichtigung der Immunität der Dunkelziffer und Szenario 2. Die waagerechten Linien deuten an, bei welchem Immunitätsniveau die jeweilige Welle ihren Peak erreicht (hat). Die eingezeichnete Linie für BA.2 ist mithilfe von Epidemiemodellen geschätzt.

In der Prognose bis zum 1. Oktober ergibt sich für beide gerechneten Szenarien eine stark reduzierte Immunkompetenz der Bevölkerung. Selbst im optimistischen Szenario fällt das aktuelle Immunitätslevel bis 1. Oktober auf etwa 1/5 des aktuellen Werts. In der Auswertung mit Dunkelziffer entspricht das dem Immunitätsverlust von etwa 4.3 Millionen Österreicherinnen und Österreicher. Hierbei ist noch einmal anzumerken, dass diese ausschließlich den Fortschritt der bislang aufgebauten Immunkompetenz auswerten, jedoch keine Annahmen zu weiteren Immunisierungen (Genesungen/Impfungen) beinhalten!

In den Detailauswertungen (Abbildungen 6 und 7) zeigt sich, dass gegenwärtig etwa 66% der Geimpften (50% der Gesamtpopulation bei einer Durchimpfungsrate von 76%) immun gegen Infektion sind. Dieser Wert fällt bis 1. Oktober schätzungsweise auf bis zu 5% hinunter. Entsprechend der Überlegungen aus dem Kapitel *Immunisierungsprozess-Modellierung* kann man das auch so interpretieren, dass der durchschnittliche Schutz der geimpften Österreicherinnen und Österreicher von etwa 66% auf 5% abfallen wird, sofern keine neuerlichen Boosterimpfungen erfolgen. Sehr ähnlich sieht die Situation bei den Genesenen aus, die v.a. durch die gewählte Annahme zur Dunkelziffer einen nahezu genauso hohen Anteil am Immunisierungslevel haben, wie die Geimpften.

Der Vergleich der beiden Szenarien zeigt auch, wie stark diese Ergebnisse von der gewählten Verteilung bzw. den gewählten Parametern abhängen. Leider gibt es gegenwärtig noch keine wissenschaftliche Evidenz, welche Verteilung zur Modellierung des Immunitätsabfalls am besten geeignet ist, da Langzeitstudien hierzu einfach aus zeitlichen Gründen noch nicht erfolgen konnten. Szenario 2 kann jedoch durchaus als optimistisch eingeschätzt werden.

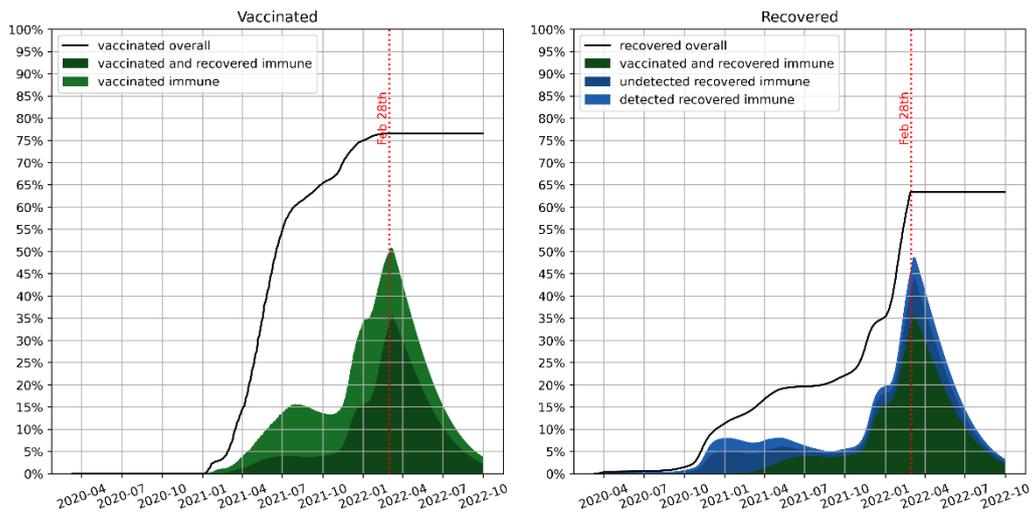


Abbildung 6. Die in Abbildung 4 dargestellten Ergebnisse (Szenario 1) aufgelöst nach Status geimpft und/oder genesen.

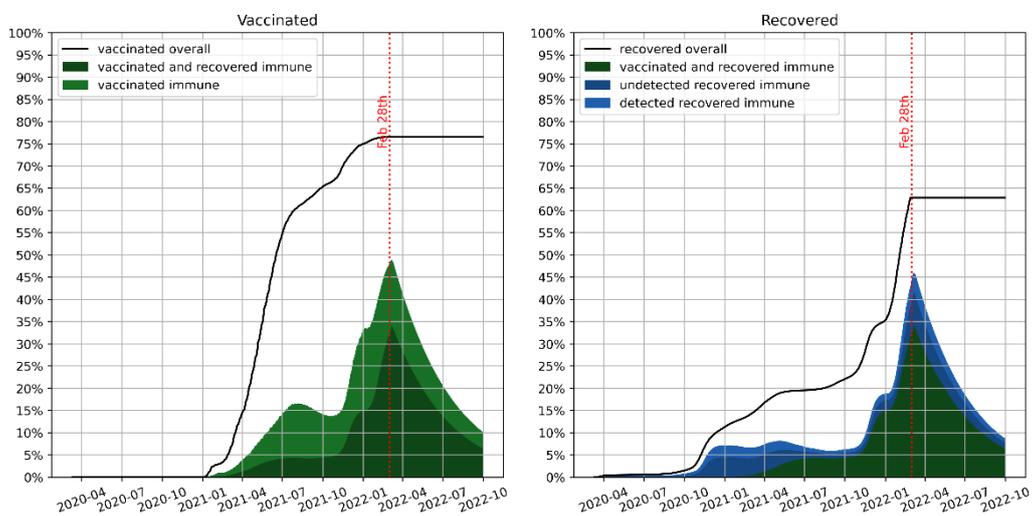


Abbildung 7. Die in Abbildung 5 dargestellten Ergebnisse (Szenario 2) aufgelöst nach Status geimpft und/oder genesen.

„Immunität“ gegen Hospitalisierung

Auch für den Schutz gegen Hospitalisierung lassen sich mit dem Modell Prognosen generieren. Diese sind jedoch in der Interpretation noch schwieriger, da man hier im genaueren Sinne nicht von „immun“ sprechen kann. Eine bessere Interpretation wäre, den Schutz im Vergleich mit einer immunologisch naiven Person zu quantifizieren.

Abbildungen 8 und 9 zeigt die Entwicklung des Schutzes gegen Hospitalisierung für die beiden gewählten Immunitätsverlustszenarien. Da es hierbei insbesondere für den Schutz durch vorangegangene Infektionen kaum Daten gibt, ist der Verlauf des Schutzes für Genesene sehr unsicher. Für die Detailauswertungen wurde hier auf die Darstellung der Genesenen verzichtet. Sie ist in Abbildung 10 zu sehen.

Auch wenn für den Schutz gegen Hospitalisierung ebenfalls ein starker Rückgang beobachtbar ist, ist dieser erheblich langsamer als beim Schutz gegen Infektion. So sind auch, im Sinne des oben beschriebenen „Schutzbegriffs“, mit 1. Oktober noch zwischen 35% und 50% der Geimpften gegen Hospitalisierung geschützt (bzw. ist der durchschnittliche Geimpfte noch zu 35-50% vor einer COVID-19 bedingten Hospitalisierung geschützt).

Der simulierte Rückgang liegt natürlich an der Natur der gewählten Verteilung. Sollte es sich beispielsweise bestätigen, dass der Immunschutz zwar in den ersten Monaten nach dem Immunisierungsevent abnimmt, jedoch dann rasch in ein Plateau auf höherem Niveau übergeht, würde das die Prognose deutlich begünstigen.

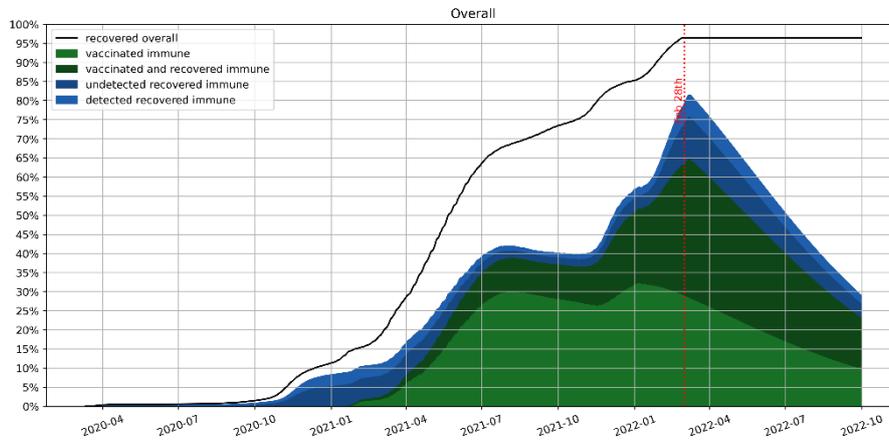


Abbildung 8. Entwicklung des Schutzes der Bevölkerung gegen Hospitalisierung mit Berücksichtigung der Immunität der Dunkelziffer (Szenario 1). Daten und somit auch Simulationsergebnisse zum Verlauf des Immunitätslevel der genesenen Kohorte sind sehr unsicher.

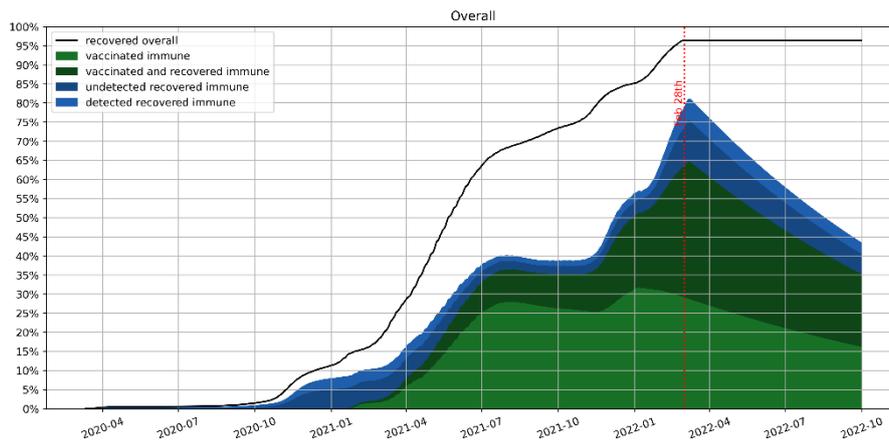


Abbildung 9. Entwicklung des Schutzes der Bevölkerung gegen Hospitalisierung mit Berücksichtigung der Immunität der Dunkelziffer (Szenario 2). Daten und somit auch Simulationsergebnisse zum Verlauf des Immunitätslevel der genesenen Kohorte sind sehr unsicher.

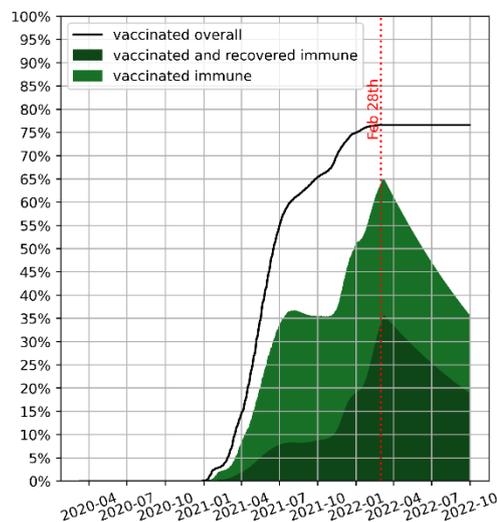
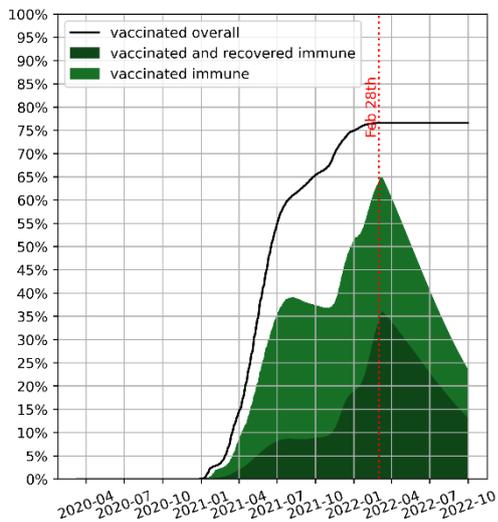


Abbildung 10. Detailansicht der geimpften Kohorte für die Ergebnisse in Abbildung 8 und 9. Links, Szenario 1, rechts, Szenario 2.

Limitierungen

Zunächst sei vorangestellt, dass es sich bei den dargestellten Ergebnissen nicht um Prognosen handelt, da man annehmen muss, dass sich die Immunkompetenz der Bevölkerung auch in Zukunft kontinuierlich weiter durch zusätzliche Genesungen und Impfungen erhöht. Die dargestellten Szenarien bieten jedoch eine gute Näherung dazu was eine mögliche Konsequenz einer Niedriginzidenz-Phase kombiniert mit einem stagnierenden Impfprogramm über den Sommer sein könnte.

Der größte Limitationspunkt der Studie ist die Datenlage zum zeitlichen Abfall der Immunität. Insbesondere Langzeitstudien zum Verhalten der Immunität gegen die aktuelle Variante sind schlicht noch nicht möglich gewesen. Entsprechend sind Annahmen zum „Tail“ der Verteilung, also zu sehr langen Immunitätszeiten, höchst unsicher.

Einen weiteren Limitationspunkt stellt die Annahme zur Dunkelziffer, sowie die Annahme zur Immunitätsantwort der Dunkelziffer dar. Diese ist über ein agentenbasiertes Modell geschätzt ([Rippinger et al.](#)) und wird regelmäßig reevaluiert.

Schlussendlich unterliegt die Studie üblichen Limitationen von modellbasierten Auswertungen, allen voran Ungenauigkeiten durch den Abstraktionsprozess bei der Modellierung.

Appendix

Algorithmus zum Fit von Verteilungsparametern und Basisschutz

Es bezeichne X die Zeit zwischen Immunisierung und Immunisierungsverlust. Hierbei ist $X \sim D(\alpha_1, \alpha_2, \dots)$ eine Zufallsvariable einer Verteilung mit skalaren Parametern $\alpha_1, \alpha_2, \dots$ und kumulativer Verteilungsfunktion $F_D(x)$. Des Weiteren bezeichne $0 \leq \beta \leq 1$ die Wahrscheinlichkeit, dass es zu beim Event überhaupt zu einer Immunisierung kommt. Es ergibt sich somit folgende Identität für die Wahrscheinlichkeit, eine gewisse Zeit dt nach dem Event (inkl. entsprechendem Delay) noch immun zu sein:

$$P(\text{Immun nach } dt) = \beta P(dt < X) = \beta(1 - P(X > dt)).$$

Entsprechend haben genau $\beta(1 - F_D(dt))$ derer, die das Event erhalten haben bis zum Zeitpunkt dt ihre Immunität noch. Die Funktion $\beta(1 - F_D(dt))$ entspricht, in einer bool'schen Auffassung des Immunitätsbegriffs, jedoch der Effektivität des Events. Unter der zusätzlichen Annahme, dass sich die Immunisierungsevents in der Population gleichmäßig über den beobachteten Zeitraum $[dt_1, dt_2]$ aufteilen, führt

$$G(dt_1, dt_2, \beta, \alpha_1, \alpha_2, \dots) := \frac{1}{dt_2 - dt_1} \int_{dt_1}^{dt_2} \beta(1 - F_D(dt)) dt$$

auf die durchschnittliche Effektivität des Events für den Beobachtungszeitraum.

Das Optimierungsproblem lässt sich also wie folgt definieren: Finde $\beta, \alpha_1, \alpha_2, \dots$ sodass für alle in den entsprechenden Studien/Beobachtungsdaten angegebenen Intervalle $dt_{i,1}, dt_{i,2}$ und Effektivitäten e_i , der Abstand

$$\sum_i e_i - G(dt_{i,1}, dt_{i,2}, \beta, \alpha_1, \alpha_2, \dots)$$

minimiert wird. In der gegenwärtigen Auswertung wurde dieses Minimierungsproblem mit numerischen Methoden gelöst.

Parameter	Datenquelle	Beobachtungsdaten	Basischutz	Weibull Scale Variante 1/2	Weibull Shape Variante 1/2
Schutz nach einer Dosis	Annahme: selber Abfall und Basisschutz wie nach zwei Dosen		73/74%	300/350	1.5/1.0
Schutz nach zwei Dosen	UKHSA Surveillance Week 8 02/24/22	Tag 14-28: 73% Tag 29-63: 71% Tag 64-98: 52% Tag 99-133: 60% Tag 134-168: 58%	73/74%	300/350	1.5/1.0
Schutz nach drei Dosen	UKHSA Surveillance Week 8 02/24/22	Tag 14-28: 88% Tag 29-63: 83% Tag 64-98: 75%	89/89%	210/260	1.5/1.0
Schutz nach Genesung	Schutz gem. Altarawneh et al. , Annahme: selber Abfall wie nach drei Impfdosen	Effectiveness against severe, critical, or fatal Covid-19: 87.8 (47.5 to 97.1)	88/88%	210/260	1.5/1.0

Tabelle A2. Verwendete Datenquellen für den Schutz gegen Hospitalisierung sowie die gefitteten Parameter der Weibull-Verteilung.

Hinweis: die zu optimistischen Annahmen für den Schutz nach einer Impfdosis fallen im Hinblick auf die Größe der Kohorte (aktuell <1% der Bevölkerung) nicht ins Gewicht.