

# MODELLBESCHREIBUNG

## Dokumentation des Simulationsmodells *EpiVaccMarkov*

### Projekt Priorisierungsliste für Impfungen

Stand: 4.11.2025

## Kurzdokumentation

EpiVaccMarkov ist ein Simulationsmodell zur Analyse von Impfinterventionen, die in Form einer PICO-Frage spezifiziert sind, und kann im erweiterten Sinne der Klasse der Markov-Modelle zugeordnet werden. Die **Inputs** des Modells sind ein **Comparator-** und ein **Interventions-Impfplan**, in welchen beschrieben wird, wie viele Menschen (Adherence) in welchem Alter in den beiden Szenarien eine Impfung gegen ein bestimmtes Pathogen erhalten. Ein Comparator-Plan könnte also wie folgt aussehen: im Alter von 6 Monaten nehmen 95% eine Grundimmunisierung in Anspruch, 92% der 5-Jährigen nehmen auch eine Boosterimpfung in Anspruch. Ein Interventions-Impfplan könnte den Comparatorplan beispielsweise um eine weitere Boosterimpfung für 60-Jährige erweitern.

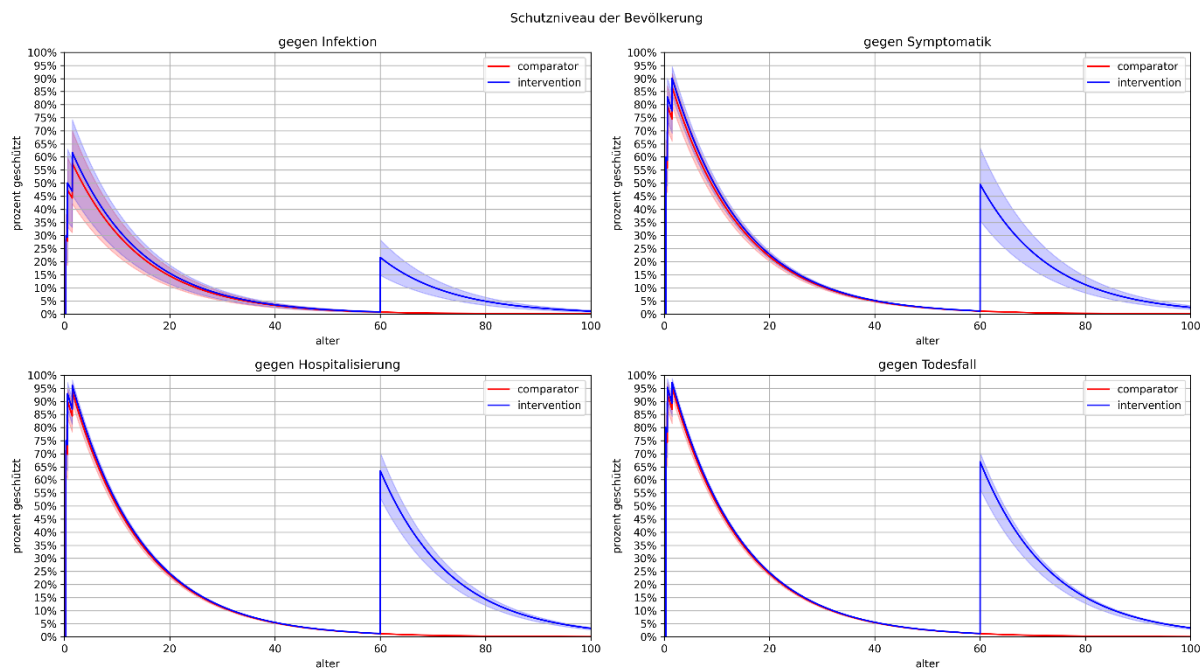
Im dynamischen Modell werden beide Impfpläne so evaluiert, als wäre sie bereits vollständig in der Bevölkerung etabliert und als wären Effekte der Einführung bereits abgeebbt. Diese grundlegende Modellannahme – wir bezeichnen diese in Folge als **Steady-State-Annahme** – stellt zwar eine wesentliche Limitation dar (siehe Kapitel Modelllimitationen), erlaubt aber auf der anderen Seite ein sehr elegantes und schlankes Modellkonzept. Für jeden Impfplan errechnet das Modell Outputs, die sich in zwei Kategorien einteilen lassen:

- **Jährliche Fallzahlen für milde, hospitalisierte und verstorbene**, errechnet das Modell direkt aus der Immunitätsdynamik mithilfe von kalibrierten Raten und werden deshalb als **direkte Modellergebnisse** bezeichnet.
- Abgeleitet aus den Fallzahlen erfolgt eine ökonomische Bewertung. Diese umfasst direkte jährliche **intra- und extramurale Kosten, Impfkosten**, sowie volkswirtschaftliche Kosten in Form von **Krankenstandskosten** und **Kosten durch vorzeitige Mortalität**. Nachdem diese Ergebnisse multiplikativ aus den Fallzahlen abgeleitet werden, werden sie als **abgeleitete Modellergebnisse** bezeichnet.

Man beachte, dass die errechneten Zahlen durch die Steady-State-Annahme den Erwartungswert für ein beliebiges Referenzjahr nach der Etablierung des Impfplans darstellen.

Die Berechnung der Modellergebnisse erfolgt intern in drei Schritten. Im ersten Berechnungsschritt werden, auf Basis des Impfplans, der mit den Impfungen verbundenen Adhärenz, Annahmen zur Impfeffektivität, und Annahmen zum zeitlichen Schutzabfall (Immunity-Waning), vier Immunitätskurven für die Bevölkerung bzw. vordefinierte Sub-Bevölkerungen aufgebaut, je eine gegen Infektion und Transmission, symptomatischen Verlauf (extra- oder intramurale Behandlung), schweren Verlauf (intramurale Behandlung) und Tod. Das Ergebnis dieser Berechnung sind Kurven, wie sie in Abbildung 1 zu sehen sind. Diese sollten keinesfalls z.B. als Antikörpertiter interpretiert werden, sondern eher im Sinne der Wirkung auf den Outcome: Ein Immunitätsniveau von 40% bedeutet, dass in dieser Kohorte im Durchschnitt um 40% weniger Fälle auftreten als in einer mit Immunitätsniveau 0% (vgl. mit der Definition von

Effektivität von Impfungen).



**ABBILDUNG 1. BEISPIELKURVEN FÜR DAS IM MODELL BERECHNETE IMMUNITÄTSNIVEAU DER BEVÖLKERUNG GEGEN UNTERSCHIEDLICHE OUTCOMES. DER COMPARATOR IST HIERBEI EINE GRUNDIMMUNISIERUNG AUS DREI DOSEN IM DEN ERSTEN BEIDEN LEBENSJAHREN. IN DER INTERVENTION WERDEN DIESE LEICHT BESSER VON DER BEVÖLKERUNG ANGENOMMEN UND UM EINE AUFRISCHUNG IM ALTER VON 60 JAHREN ERGÄNZT.**

Im zweiten Schritt werden auf Basis der Immunitätskurven die direkten Modellergebnisse berechnet. Hierzu verwendet das Modell Raten für milde, schwere und verstorbene Fälle in der Bevölkerung ohne Impfung. Diese werden zunächst mit der altersabhängigen Bevölkerungsgröße hochskaliert, danach wird der mitigierende Selbstschutzeffekt der Impfung – d.h. die Impfung den Geimpften selbst gegen das Outcome – über die Impfmunitätskurven eingerechnet. Im besonderen Fall des Immunitätsschutzes gegen Infektion und Transmission, welcher bei einigen Impfungen gegen Infektionskrankheiten gegeben ist, wird zusätzlich zum Selbstschutz auch der Fremdschutzeffekt – d.h. der Geimpfte kann auch sein Umfeld nicht mehr gefährden – berücksichtigt und mit Berechnungen aus einem SIRVS-Compartmentmodell (Susceptible-Infectious-Recovered-Vaccinated-Susceptible) quantifiziert.

Die Raten (z.B. Hospitalisierungsrate, Sterberate, ...), auf denen die Berechnungen fußen, sind ad-hoc natürlich nicht bekannt. Um dieses Problem zu lösen, wird für jede PICO-Fragestellung einmalig mithilfe eines dritten Impfplans, der als Kalibrierungs-Impfplan bezeichnet wird und den Status-Quo in der Bevölkerung darstellt, ein Fitting-Prozess durchgeführt. In diesem wird sichergestellt, dass die Modellergebnisse für den Kalibrierungs-Impfplan mit bekannten aktuell gemessenen oder geschätzten Fallzahlen (Erkrankte, Hospitalisierungen, Todesfälle, ...) übereinstimmen.

Im dritten und letzten Schritt werden auf die berechneten direkten Modellergebnisse teilweise altersabhängige Faktoren aufmultipliziert, beispielsweise durchschnittliche extramurale Kosten pro mildem Fall oder intramurale Kosten pro Spitalsaufenthaltstag, um die abgeleiteten Modellergebnisse zu errechnen.

Unsicherheiten (Konfidenz der Ergebnisse) werden via Parameter-Unsicherheiten in der Modellauswertung berücksichtigt. Siehe Abbildung 1 für ein Beispiel eines Konfidenzbandes, welches durch Unsicherheiten bei der Impfeffektivität entsteht.

# Modelllimitationen

Das Modell ist mit unterschiedlichen Limitationen verbunden, die die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen.

**Allgemeine Limitationen von Modellbildungs und Simulationsstudien.** Ein Modell ist stets ein vereinfachtes Abbild der Realität und kann und soll nicht mit dieser gleichgesetzt werden. Modellergebnisse sind entsprechend stets im Lichte dieser Vereinfachungen und unter Berücksichtigung der mit der Modellierung, den Parametern und den Daten verbundenen Unsicherheiten zu interpretieren.

**Steady-State-Annahme.** Die größte Limitation für das Modell ist die beschriebene Grundannahme, dass das Modell ein Impfprogramm stets so auswertet, als wäre es bereits seit Langem in der Bevölkerung etabliert. Mit dieser Einschränkung bildet das Modell keine Effekte ab, die bei der Einführung eines neuen Impfprogramms auftreten. Beispiele für solche Effekte wären

- das notwendige Nachimpfen von einzelnen Jahrgängen,
- die erst langsam anwachsende Adhärenz gegenüber dem neuen Impfprogramm,
- der erst verzögernd eintretende Effekt des zusätzlichen Schutzaufbaus in der Bevölkerung, z.B. Effekt von zusätzlich aufgebauter Immunität als Kind auf den Schutz gegen die Krankheit als Erwachsener, oder
- das irreguläre Auf und Abspringen der Erkrankungswellen durch den Eingriff in die sensible epidemiologische Dynamik (vgl. Influenzawellen während und nach der COVID-19 Krise).

**Vernachlässigen von Pathogenvarianten/mutanten/stämmen/serotypen.** Im Modell wird jeweils von einem Durchschnittspathogen ausgegangen, welches als Kombination/Mittelwert aller Subvarianten angesehen werden muss. Auf der einen Seite ist diese Modellvereinfachung gerechtfertigt, da eine plausible Prognose der prävalenten Varianten ohnedies nichtmöglich ist. Auf der anderen Seite ist der impfinduzierte Serotypenshift eine wesentliche Konsequenz durch die im Impfprogramm verwendeten Impfstoffe und deren Valenzen. Das Modell bzw. dessen Ergebnisse erlauben also **keine Aussagen über den Effekt der Kombination von unterschiedlich valenten Impfstoffen** sondern kann lediglich eine Durchschnittseffektivität der Impfung gegenüber allen existierenden Stämmen evaluieren.

**Vereinfachtes Immunitätsbild.** Das im Modell gewählte Bild der Immunität, des Immunitätsaufbaus und des Immunitätsabbaus ist im Vergleich zu den komplexen Wirkmechanismen des menschlichen Immunsystems stark vereinfacht. Eine Auffrischungsimpfung wird beispielsweise mit einer „oder“-Verknüpfung modelliert: Immun nach der Auffrischungsimpfung = die Auffrischungsimpfung *oder* sie wirkt nicht aber die Person ist noch immun von der vorhergehenden Impfung. Der Immunitätsabfall wird stets mit einem exponentiellen Zerfallsgesetz modelliert und vereint sowohl den Immune-Escape durch die Veränderung des Pathogens als auch den tatsächlichen körpereigenen Rückgang des Immunschutzes (Antikörper, T-Zellen, B-Zellen, ...).

**Überlappung von Impfpopulationen.** Einfache Überlegungen zeigen, dass es vor allem bei saisonalen Impfungen für das Schutzniveau der Bevölkerung hoch relevant ist, welche Bevölkerungsgruppe die Impfungen in Anspruch nimmt. Teilt man beispielsweise die Bevölkerung in zwei gleich große Gruppen 1 und 2, so sind bei einer saisonalen Impfung mit 50% Impfbereitschaft u.a. folgende zwei Szenarien möglich:

- a. Gruppe 1 lässt sich jährlich auffrischen, Gruppe 2 gar nicht,
- b. Gruppen 1 und 2 lassen sich abwechselnd jedes zweite Jahr auffrischen.

Klarerweise ist für beide Szenarien ein stark unterschiedliches Immunitätsprofil der Gesamtbevölkerung zu erwarten – das Modell zeigt für (a) das klar schlechtere Ergebnis als für (b). Generell können Szenarien wie diese mit dem Modell zwar untersucht werden, eine entsprechende Parametrisierung ist jedoch mangels Evidenz nahezu unmöglich. Somit wird bei saisonalen Impfungen stets von Unabhängigkeit der Impfungen ausgegangen, d.h. eine Person nimmt, unabhängig von ihrer Impfvorgeschichte, eine saisonale Auffrischung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in Anspruch. Diese Lösung kann als Option (c) betrachtet werden und liegt in ihrer Effektivität zwischen (a) und (b).

## Technische Modellbeschreibung

Wir betrachten den Steady-State einer Bevölkerung mit konstant großen Altersgruppen  $N_a, a \in \{0, 1, \dots\}$ . Zudem betrachten wir ein Impfprogramm mit  $M$  Impfungen  $v_i, i = \{1, \dots, M\}$ , wobei

$$v_i = (t_i, r_i, \vec{e}_i, c_i) \in \mathbb{R}^+ \times [0, 1] \times [0, 1]^4.$$

Das bedeutet, dass Impfung  $v_i$  an Menschen mit Alter  $t_i$  [Jahren] verabreicht wird, wobei die Impfung von  $100r_i\%$  der Altersgruppe angenommen wird. Der Vektor  $\vec{e}_i$  mit  $\vec{e}_i = (e_i^i, e_i^s, e_i^h, e_i^d) \in [0, 1]^4$  beschreibt die die Schutzwirkung (Effektivität) der Impfung gegenüber

- $i$  ... Infektion + Transmission (sterilisierender Schutz),
- $s$  ... Symptomatischen Verlauf,
- $h$  ... Hospitalisierung (schwerem Verlauf),
- $d$  ... Tod als Krankheitsfolge.

Wir verlangen,  $e_i^i \leq e_i^s \leq e_i^h \leq e_i^d$  und dass die entsprechende Liste  $v_i, i = \{1, \dots, M\}$  nach Alter sortiert ist. Zudem werden Immunitäts-Abfallsrate  $\vec{\alpha} = (\alpha^i, \alpha^s, \alpha^h, \alpha^d)$  mit  $\alpha^i \geq \alpha^s \geq \alpha^h \geq \alpha^d$  betrachtet. Schlussendlich bezeichnet  $c_i$  einen Kosten(faktor) der quantifiziert, wieviel die entsprechende Impfung für das Gesundheitssystem kostet.

Kern dieses Modellprinzips ist die grundlegende Eigenschaft, dass das Immunitätsprofil des Bevölkerungsquerschnitts im Steady-State mit dem Längsschnitt übereinstimmt. D.h. verfolgt man das Immunitätsprofil eines zufälligen Menschen im Zeitverlauf von Geburt zum Tod ist die Kurve äquivalent mit jenem der Gesamtbevölkerung im Altersprofil.

### Immunitätsaufbau

Im ersten Schritt wird das erwartete Immunitätslevel  $\vec{i}(t) = (i^i(t), i^s(t), i^h(t), i^d(t))$  einer repräsentativen Person als linksstetige Funktion der Zeit  $t \in [0, \infty]$  definiert, welches analog zur Effektivität aufgelöst nach den vier Outcomes ist.

Die vektorwertige Funktion hat  $M$  Unstetigkeitsstellen, die sich genau zu den Zeitpunkten  $t_i$  der Impfungen befinden, zu welchen sich der Immunitätsverlauf unstetig erhöht. Wir beschreiben diese in Folge für alle  $k \in \{i, s, h, d\}$  und definieren zur vereinfachten Darstellung,  $t_0 := 0$ , und die entsprechenden Werte  $i_i^{k+} := \lim_{t \rightarrow t_i^+} i^k(t_i) = i^k(t_i)$  und  $i_i^{k-} := \lim_{t \rightarrow t_i^-} i^k(t_i)$  wobei  $i_0^+ = 0$ , weil zu Geburt von immunologischer Naivität ausgegangen wird. Mit diesen Begriffen definiert sich die Funktion stückweise wie folgt,

$$i^k(a) = \begin{cases} i_{i-1}^{k+} \exp(-\alpha^k(t - t_{i-1})), & t \in [t_{i-1}, t_i], i \leq M \\ i_M^{k+} \exp(-\alpha^k(t - t_M)), & t \geq t_M, \end{cases}$$

wobei  $i_i^{k-} := i_{i-1}^{k+} \exp(-\alpha^k(t_i - t_{i-1}))$  und

$$i_i^{k+} := i_i^{k-} + (1 - i_i^{k-})r_i e_i^k.$$

Die letzte Formel beschreibt das Update der Immunität durch die Impfung und lässt sich wie folgt begründen: Mit Wahrscheinlichkeit  $i_i^{k-}$  ist die Person bereits immunisiert und die Impfung ändert an diesem Zustand nichts. Mit Wahrscheinlichkeit  $1 - i_i^{k-}$  ist die Person nicht immunisiert und die Impfung könnte einen Effekt haben. Da die Teilnahmerate  $r_i$  als unabhängig vom Immunstatus angenommen wird, und die Impfung mit Wahrscheinlichkeit  $e_i^k$  immunisiert, erhält man aus dem nicht-immunen Anteil im Erwartungswert das Upgrade von  $(1 - i_i^{k-})e_i^k r_i$ .

Im nächsten Schritt wird die eben berechnete Immunitätskurve in durchschnittliche Immunitäts-Anteile pro Alter übersetzt. Diese berechnen sich aus

$$\forall a \in \{0, 1, \dots\}, k \in \{i, s, h, d\}: i_a^{k, avg} := \int_a^{a+1} i^k(t) dt,$$

was durch die Wahl der Abfalls-Funktion sogar analytisch berechnet werden kann. Diese Werte können nun als durchschnittliche Immunitätswahrscheinlichkeit einer repräsentativen Person mit Alter  $a$  gegenüber  $k$  interpretiert werden:

$$\forall k \in \{i, s, h, d\}: P(\text{Immun gegen } k | \text{Person hat Alter } a) = i_a^{k, avg}.$$

Macht man sich die angesprochene Eigenschaft des Steady-States zu Nutze, so ist diese Wahrscheinlichkeit sowohl für eine einzelne Person zu interpretieren als auch für die gesamte Bevölkerungskohorte mit Alter  $a$ . Somit beschreibt

$$i^{k, avg} := \frac{\sum_{a=0}^{\infty} i_a^{k, avg} N_a}{\sum_{a=0}^{\infty} N_a}$$

das durchschnittliche Immunitätsniveau der Bevölkerung und damit

$$\forall k \in \{i, s, h, d\}: P(\text{Immun gegen } k) = i^{k, avg}.$$

### Sub-Bevölkerungen

Mit der definierten Updatefunktion ist der Impfprozess gedächtnislos. D.h. die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person eine Impfung erhält, ist unabhängig von ihrer Vorgeschichte. Diese Annahme ist bei manchen Impfprogrammen (z.B. Saisonalen Impfprogrammen) gerechtfertigt, in anderen Fällen jedoch nicht, beispielsweise bei aufeinander aufbauenden Grundimmunisierungen.

Um dieses Problem zu lösen, wurde das Prinzip von Sub-Bevölkerungen definiert. Es sei  $\lambda_l, l \in \{1, \dots, L\}$  mit  $\sum \lambda_l = 1$  die Wahrscheinlichkeit, dass eine beliebige Person einer Sub-Bevölkerung  $l$  angehört. Im Impfplan wird das Modell nun um eine Sub-Bevölkerungsabhängige Teilnahmequote erweitert. Für jede Impfung  $i$  bezeichne nun

$$\vec{r}_i = (r_{i,1}, \dots, r_{i,L})$$

die Teilnahmequote in jeder der  $L$  Subbevölkerungen. Für jede dieser Quoten wird dann wie im Kapitel *Immunitätsaufbau* via beschrieben  $v_{i,l} = (t_i, r_{i,l}, \vec{e}_i, c_i)$  ein durchschnittliches Immunitätsniveau  $i_{a,l}^{k,avg}$  der Sub-Bevölkerung berechnet, welches Schlussendlich via

$$i_a^{k,avg} = \sum \lambda_l i_{a,l}^{k,avg}$$

auf die Gesamtbevölkerung umgerechnet wird.

Mit dieser Mechanik lässt sich beispielsweise via  $\lambda = (0.5, 0.5)$  und mit

- $\vec{r}_1 = (0.5, 0.5), \vec{r}_2 = (0.5, 0.5)$ , ein Modell parametrisieren, in dem beide Impfungen unabhängig voneinander mit 50% Adhärenz in Anspruch genommen werden, mit
- $\vec{r}_1 = (1.0, 0.0), \vec{r}_2 = (1.0, 0.0)$ , ein Modell parametrisieren, in dem die Impfungen ausschließlich von Sub-Bevölkerung 1 in Anspruch genommen wird, und mit
- $\vec{r}_1 = (1.0, 0.0), \vec{r}_2 = (0.0, 1.0)$ , ein Modell parametrisieren, in dem die erste Impfung von Sub-Bevölkerung 1 und die zweite von Sub-Bevölkerung 2 in Anspruch genommen wird.

Mit dieser Mechanik lässt sich also (limitiert) ein gewisses Gedächtnis implementieren.

### Schutz vor Übertragung

Ist eine Impfung nicht sterilisierend oder wird die Krankheit nicht über Kontakte übertragen, so wirkt sich die durchschnittliche Immunitätswahrscheinlichkeit stets linear auf den beobachteten Outcome aus. Bezeichne z.B.  $O_{0,a}^h$  die Anzahl der Hospitalisierten in einem Szenario komplett ohne Impfung und ohne sterilisierende Immunität, so wären  $O_a = (1 - i_a^{h,avg}) O_{0,a}^h$  Hospitalisierte mit dem Impfprogramm zu erwarten – der Faktor  $(1 - i_a^{h,avg})$  quantifiziert also den Selbstschutzeffekt der Impfung. Wirkt die Impfung sterilisierend, erhält die Reduktion zusätzlich einen Booster durch ihren Fremdschutz. Um diesen zu quantifizieren wird ein Metamodell betrachtet.

Das SIRVS-Modell ist ein epidemiologisches Compartmentmodell, welches aufbauend auf dem berühmten SIR-Modell von Kermack und McKendrick (siehe [1]) das Konzept des SIRS Modells (siehe [2]) und des SIRV Modells (siehe [3]) vereint. Es zeichnet sich durch die Berücksichtigung von

- Herdenimmunitätseffekten,
- Immunity-Waning und
- Impfungen bzw. Geimpften

aus. Das Modell ist als System von vier gekoppelten Differentialgleichungen definiert:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\beta S(t)I(t) + \delta_1 R(t) - \kappa S(t), \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \\ \dot{R}(t) &= \gamma I(t) - \delta_1 R(t), \\ \dot{V}(t) &= \kappa S(t) - \delta_2 V(t)\end{aligned}$$

Hierbei bezeichnen  $S, I, R, V$  den suszeptiblen (S), infizierten (I), immunen (R, immun durch Genesung) und immunen (V, immun durch Impfung) Anteil der Gesamtbevölkerung. Immunität ist in diesem Modell stets im Sinne von immun gegenüber Ansteckung und Weitergabe der Krankheit zu verstehen. Als Anteile der Bevölkerung erfüllen die Funktionen stets die Erhaltungsgleichung  $S + I + R + V = 1$ . Weiters beschreibt  $\beta$  die Infektions-,  $\gamma$  die Genesungs-,  $\delta_1$  und  $\delta_2$  die jeweilige Immunity-Waning- und  $\kappa$  die Impf-Rate pro Tag. Nachdem der Steady-State eine der Grundannahmen in EpiVaccMarkov ist, muss zur Modellsynthese auch der

Steady-State des SIRVS-Modells berücksichtigt werden. Ein nicht-Krankheitsfreies Equilibrium ( $I > 0$ ) berechnet sich zu

$$S(\infty) = \frac{\gamma}{\beta}, \quad I(\infty) = \frac{\delta_1}{\gamma + \delta_1} \left( \left( 1 - \frac{\gamma}{\beta} \right) - \frac{\kappa\gamma}{\beta\delta_2} \right),$$

$$R(\infty) = \frac{\gamma}{\gamma + \delta_1} \left( \left( 1 - \frac{\gamma}{\beta} \right) - \frac{\kappa\gamma}{\beta\delta_2} \right), \quad V(\infty) = \frac{\kappa\gamma}{\beta\delta_2}.$$

Mit der Basisreproduktionsrate  $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$ , und den Definitionen

$$A := \frac{\delta_1}{\gamma + \delta_1}, \quad B := \frac{R_0}{R_0 - 1},$$

lässt sich ein direkter Zusammenhang zwischen  $I(\infty)$  und  $V(\infty)$  angeben:

$$I(\infty) = A \left( \frac{1}{B} - V(\infty) \right)$$

Die Impfungen senken also die Prävalenz um einen festen Wert  $AV(\infty)$ . Gemäß Differenzialgleichung entsprechen die täglichen Neuinfektionen (Tagesinzidenz)

$$n(\infty) := \beta S(\infty) I(\infty) = \beta \frac{\gamma}{\beta} I(\infty) = \gamma I(\infty) = \gamma A \left( \frac{1}{B} - V(\infty) \right).$$

Es ergibt sich also, im Vergleich mit den täglichen Neuinfektionen  $n_0(\infty) = \gamma \frac{A}{B}$  in einem Szenario ohne Impfung,

$$n(\infty) = \max(0, n_0(\infty) - \gamma AV(\infty)) = n_0(\infty) \max\left(0, 1 - \frac{\gamma AV(\infty)}{n_0(\infty)}\right) = n_0(\infty) \max(0, 1 - BV(\infty)).$$

Es sei angemerkt, dass  $1 - BV(\infty) < 0$  also  $V(\infty) > \frac{1}{B}$  zum Anstreben des krankheitsfreien Equilibriums

$$S(\infty) = \frac{\delta_2}{\delta_2 + \kappa}, \quad I(\infty) = 0, \quad R(\infty) = 0, \quad V(\infty) = \frac{\kappa}{\delta_2 + \kappa},$$

führt, womit generell im Steady-State keine Fälle mehr zu erwarten sind. Man beachte, zudem dass der Faktor  $B = \frac{R_0}{R_0 - 1}$  die Nichtlinearität des Systems widerspiegelt und dass ausschließlich  $B$  und nicht  $A$  in die Berechnung einfließt. Der Einflussfaktor der Impfung auf die Infektionen ist also beispielsweise unabhängig von  $\delta_1$ .

Um das Berechnete auf das Markov-Modell anzuwenden, muss nun auch berücksichtigt werden, dass die Impfrate in unterschiedlichen Altersstufen unterschiedlich groß ist. Eine detaillierte Betrachtung eines altersabhängigen SIRVS Modells führt leider auf nicht geschlossen berechenbare Steady-States und ist entsprechend für diese Analyse nicht geeignet. Als Alternative wählen wir einen anderen Zugang über Selbst- und Fremdschutz: Die täglichen Neuinfektionen sind ein Spiegel der Infektionswahrscheinlichkeit einer Person in der Bevölkerung. Betrachte die Infektionswahrscheinlichkeit einer zufällig gezogenen Person der Bevölkerung, so ist diese mit Wahrscheinlichkeit  $(1 - V(\infty))$  selbst immunisiert. Der Term  $(1 - V(\infty))$  quantifiziert also den Selbstschutzeffekt der Impfung auf die Bevölkerung, d.h. den Schutz der Impfung für die Person selbst. In einem Impfszenario ohne Fremdschutz, d.h. in dem die Impfung keinen sterilisierenden Effekt hätte, wären auch die täglichen Neuinfektionen um

ebendiesen Wert herabgesetzt. Im Vergleich mit den Ergebnissen aus dem Differenzialgleichungsmodell erhält man so

$$n(\infty) = n_0(\infty) \max(0, 1 - BV(\infty)) = n_0(\infty) (1 - V(\infty)) \frac{\max(0, 1 - BV(\infty))}{1 - V(\infty)}.$$

womit der Faktor  $\frac{1 - BV(\infty)}{1 - V(\infty)}$  den durch den sterilisierenden Effekt der Impfung erreichten Fremdschutz quantifiziert. Während der Selbstschutzeffekt, je nach Impfrate, in allen Altersklassen unterschiedlich hoch sein kann, kann man in einem idealisierten Modell annehmen, dass der Fremdschutzeffekt altersunabhängig gleich stark wirkt.

Sei also  $V_a(\infty)$  die Immunisierungsrate der Altersklasse  $a$  und  $n_a(\infty), n_{a,0}(\infty)$  der Anteil der täglichen Neuinfektionen mit und ohne Impfung, so erhält man mit dieser Annahme

$$n_a(\infty) = n_{a,0}(\infty) (1 - V_a(\infty)) \frac{\max(0, 1 - BV(\infty))}{1 - V(\infty)}$$

Um die Auswirkung auf einen spezifischen Outcome  $k \in \{s, h, d\}$  zu analysieren, differenzieren wir weiter. Bezeichne  $V_a^k(\infty)$  den Anteil der Altersklasse, die durch Impfung vor dem Outcome  $k$  geschützt ist, so überlappt dieser vollständig mit Anteil  $V_a(\infty)$ , da ein Impfinduzierter Schutz vor Ansteckung diesen impliziert. Der Rest, also  $V_a^k(\infty) - V_a(\infty)$  trägt linear zur Reduktion des Outcomes bei. Bezeichne  $o_a^k$  bzw.  $o_{a,0}^k$  der tägliche Anteil der Personen mit Outcome  $k$  im System mit bzw. ohne Impfung, und  $\phi_a$  die Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht gegen  $k$  geschützte, infizierte Person das Outcome entwickelt, dann erhält man

$$\begin{aligned} o_a^k &:= \phi_a n_a \left( 1 - (V_a^k(\infty) - V_a(\infty)) \right) \\ &= \phi_a n_a^0 (1 - V_a(\infty)) \frac{\max(0, 1 - BV(\infty))}{1 - V(\infty)} \left( 1 - (V_a^k(\infty) - V_a(\infty)) \right) \\ &= o_{a,0}^k (1 - V_a(\infty)) \frac{\max(0, 1 - BV(\infty))}{1 - V(\infty)} \left( 1 - (V_a^k(\infty) - V_a(\infty)) \right). \end{aligned}$$

Legen wir schlussendlich die Ergebnisse der Analysen mit dem SIRVS-Modell auf das Markov Modell um, so gilt, schlicht,

$$V(\infty) = i^{i,avg}, \quad V_a(\infty) = i_a^{avg,i}, \text{ und } V_a^k(\infty) = i_a^{avg,k}.$$

Zur Berechnung von  $B = \frac{R_0}{R_0 - 1}$  ist ein Schätzer für  $R_0$  notwendig. Ist  $BV(\infty) > 0$  so führt die Impfung langfristig zur Ausrottung der Krankheit. Nachdem  $B$  mit wachsendem  $R_0$  fällt und gegen 1 strebt muss für ein größeres  $R_0$  also entsprechend mehr geimpft werden, um diesen Zustand zu erreichen.

### Berechnung der Primären Modellergebnisse

Sind die Werte  $o_{a,0}^k$  für  $k \in \{s, h, d\}$  bekannt, so lässt sich der Effekt der Impfung auf die jährlich zu erwarteten Infektionen mit dem entsprechenden zukünftigen Outcome (symptomatische Erkrankung, Hospitalisierung, Tod)  $O_a^{-,k}$  via

$$O_a^{-,k} = 365.25 N_a o_a^k = 365.25 N_a o_{a,0}^k (1 - i_a^{avg,i}) \frac{\max(0, 1 - B i_a^{avg,i})}{1 - i_a^{avg,i}} \left( 1 - (i_a^{avg,k} - i_a^{avg,i}) \right)$$

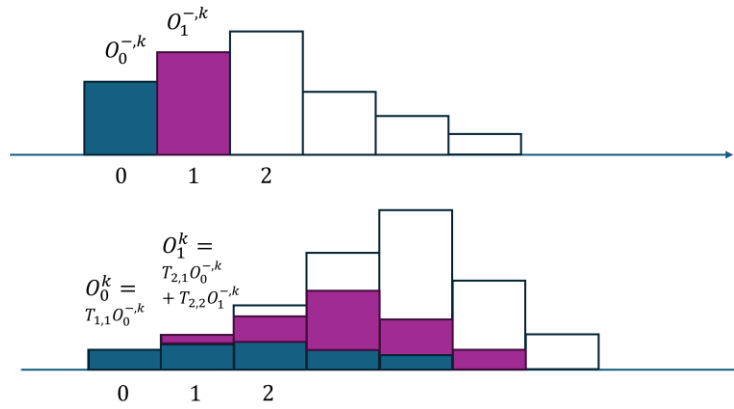
berechenbar. Ist  $i_a^{avg,i} = 0$  für alle  $a$ , d.h. hat die Impfung keinen sterilisierenden Effekt, so verbleibt die Multiplikation

$$O_a^{-,k} = 365.25 N_a o_{a,0}^k (1 - i_a^{avg,k}).$$

Es sei hervorgehoben, dass diese Werte noch nicht notwendigerweise den primären Modellergebnissen entsprechen, da z.B. zwischen der Infektion und dem Eintreten des Todes eine nicht vernachlässigbare Zeitspanne liegen kann oder eine Infektion zu mehreren Hospitalisierungen führen kann. Um dieses Problem zu lösen, wird eine obere reelle Dreiecksmatrix  $T$  mit positiven Einträgen definiert, sodass

$$\vec{O}^k := T \vec{O}^{-,k}$$

wobei  $\vec{O}^{-,k} := (O_a^{-,k})_{a=1,\dots}$  bzw.  $\vec{O}^k = (O_a^k)_{a=1,\dots}$ . Ist kein Zeitverzug zu erwarten und ist das zu beobachtendes Ereignis pro Person einmalig, so wird  $T = Id$  verwendet. Andernfalls sorgt die Gestalt der Matrix, dass die Infektion nur Auswirkungen auf die Zukunft und nicht auf die Vergangenheit hat. Diese Berechnung ist in Abbildung 2 visualisiert.



**ABBILDUNG 2. ANWENDUNG DER DREIECKSMATRIX  $T$  ALS TRANSITIONSKERN UM GRÖßEN ZUM ZEITPUNKT DER INFektion IN GRÖßEN ZUM ZEITPUNKT DES OUTCOMES (TOD ODER HOSPITALISIERUNG) UMZURECHNEN.**

Die Werte  $o_{a,0}^k$  sind Impfprogramm-unabhängige, jedoch ad-hoc nicht bekannte und damit freie Parameter. Somit müssen diese zunächst mit Informationen zum Status-Quo kalibriert werden (siehe Folgekapitel).

### Kalibrierung auf bekannte Werte

Sind für ein Outcome  $k \in \{m, h, d\}$  Werte  $\hat{O}_a^{-,k}$  für das Status Quo Impfprogramm  $\hat{v}_i, i = \{1, \dots, \hat{M}\}$  bekannt, so können die zur Simulation für ein unbekanntes Impfprogramm benötigten Werte  $o_{a,0}^k$  über eine Inverse Rechnung bestimmt werden. Gem. Kapitel *Immunitätsaufbau* berechnen sich aus dem Impfprogramm die durchschnittlichen Immunitätswerte  $\hat{i}_a^{avg,k}$  bzw.  $\hat{i}^{avg,k}$ , womit  $o_{a,0}^k$  via

$$o_a^k = \frac{\hat{O}_a^{-,k}}{\hat{O}_a^{-,k}}.$$

errechnet wird. Es sei hierbei angemerkt, dass die Altersklassen von  $\hat{O}_a^{-,k}$  nicht notwendigerweise mit jenen von  $N_a$  übereinstimmen müssen, sondern auch größer sein können. Zudem entsprechen sie den Zielgrößen zum Zeitpunkt der Infektion, d.h. bevor ein Zeitverzug berücksichtigt wird.

Ist für ein Szenario die Verwendung eines Transitionskerns notwendig (also wird ein Zeitverzug berücksichtigt), so ist sowohl für die entsprechende Größe zum Zeitpunkt der Infektion als auch zum Zeitpunkt des Outcomes (Hospitalisierung, Tod) Referenzdaten notwendig, d.h.  $\hat{O}_a^{-,k}$  und  $\hat{O}_a^k$  bzw. als Vektoren geschrieben,  $\vec{\hat{O}}^-, \vec{\hat{O}}$ . Das System

$$\vec{\hat{O}}^- \cdot T = \vec{\hat{O}}$$

bietet für die Matrix  $T$  (z.B. bei 101 Altersklassen) gesamt  $\frac{101 \cdot 102}{2}$  Freiheitsgrade bei 101 Gleichungen und ist damit stark unterbestimmt. Wir verwenden zur Lösung die Moore-Penrose-Pseudoinverse, die auf die Minimum-Norm Lösung für  $T$  führt.

### Anwendung für eine PICO-Fragestellung

Nach erfolgter Kalibrierung werden die primären Resultate des Modells mit den bereits bestimmten Parameterwerten  $o_{a,0}^k$  jeweils zweimal berechnet, einmal für den Comparator Impfplan  $v_i^C, i \in \{1, \dots, M^C\}$  und einmal mit dem Interventions Impfplan  $v_i^I, i \in \{1, \dots, M^I\}$ . Die entsprechenden primären Modellergebnisse  $O_a^{k,C}$  und  $O_a^{k,I}$  für  $k \in \{s, h, d\}$  können, zum einen, direkt miteinander verglichen werden, zum anderen können weitere sekundäre Modellergebnisse berechnet werden.

### Berechnung der abgeleiteten Modellergebnisse

Als sekundäre Ergebnisse werden sowohl für Comparator als auch für Intervention folgende berechnet:

- Milde Fälle,  $O_a^m := O_a^s - O_a^{-,h}$ . Man beachte, dass hier die schweren Fälle zum Zeitpunkt der Infektion abgezogen werden und nicht die Hospitalisierungen  $O_a^h$ .
- Gesamt Spitalsaufenthaltstage,  $D_a^h := O_a^h \cdot d_a^{h,avg}$ , wobei  $d_a^{h,avg}$  die durchschnittliche Aufenthaltsdauer einer hospitalisierten Person mit Alter  $a$  ist,
- Intramurale Kosten  $C_a^h = D_a^h \cdot c_a^{h,avg}$ , wobei  $c_a^{h,avg}$  den durchschnittlichen Kosten pro Aufenthaltstag (LKF-Punkte mal Umrechnungsfaktor) entspricht,
- Extramurale Kosten  $C_a^m := O_a^m \cdot c_a^{m,avg}$ , wobei  $c_a^{m,avg}$  den durchschnittlichen extramuralen Kosten pro aufgetretenem milden Fall bezeichnet.
- Krankenstandstage  $D_a^s := O_a^s \cdot d_a^{s,avg} \cdot w_a$ , wobei  $d_a^{s,avg}$  die durchschnittliche Krankenstandsdauer eines symptomatischen Falls, und  $w_a$  die Erwerbstätigkeitsquote mit Alter  $a$  bezeichnet.
- Krankenstandskosten  $C_a^s = D_a^s \cdot c_a^{s,avg} \cdot \frac{5}{7}$ , wobei  $c_a^{s,avg}$  die durchschnittlichen volkswirtschaftlichen Kosten eines Krankenstandstags einer Person mit Alter  $a$  bezeichnet (geschätztes Tagesbrutto). Der Faktor  $5/7$  bezieht berücksichtigt, dass ein Krankenstandstag in etwa 5 von 7 Fällen auf einen Werktag fällt.
- Kosten durch vorzeitige Mortalität  $C_a^d = O_a^d \cdot c_a^{d,avg}$ , wobei  $c_a^{d,avg}$  die durchschnittlichen volkswirtschaftlichen Effekte eines Todesfalls mit Alter  $a$  darstellt.
- Verabreichte Impfdosen  $I_a^i = N_a \sum_{i \in \{1, \dots, M\}: t_{i \in [a, a+1)}} r_i$ .  
Es sei angemerkt, dass diese Zählung nach Impftypen (Interventionsimpfungen, privat gezahlte Impfungen, Kinderimpfprogramm, ...) separat durchgeführt wird.
- Impfkosten  $C_a^i = N_a \sum_{i \in \{1, \dots, M\}: t_{i \in [a, a+1)}} r_i \cdot c_i$