

14 Mathematische Modellierung von Impfprogrammen

Impfungen sind der beste Weg, um Virusepidemien zu verhindern. Aber eine falsche Strategie bei der Impfung der Bevölkerung kann katastrophale Folgen haben.



Prof. Dr. med. Helmut Brunner von der Universität Düsseldorf und dem Lehrstuhl Gesundheitsökonomie der Bergischen Universität Wuppertal und Prof. Dr. Matthias Ehrhardt von der Bergischen Universität Wuppertal beschreiben in diesem Kapitel ihre Erfahrungen mit der mathematischen Modellierung von Impfungen.

Impfprogramme gegen Pocken, Diphtherie, Kinderlähmung, Gehirnhautentzündung, Masern, Mumps, Röteln, Keuchhusten und Tetanus haben sich als sehr wirksam erwiesen. Trotzdem ist die Ausrottung der Zielkrankheit bisher nur bei Pocken gelungen. Die Impfung von Erwachsenen erweist sich oft als weniger erfolgreich, da der Wechsel auf andere Serotypen des Erregers (HPV-Impfung) oder Varianten (Mutanten) des Erregers (Antigen-Drift oder Shift bei Influenza) den Impfschutz schwächen können.

Immunologische Grundlagen

Zur Abwehr von Infektionskrankheiten stehen die angeborene (unspezifische) und die erworbene (spezifische) Immunität zur Verfügung. Das spezifische Immunsystem mit seiner Fähigkeit zum „immunologischen Gedächtnis“ bildet die Voraussetzung für eine Immunisierung durch Impfung. Hauptakteure der spezifischen Immunität sind B-Lymphozyten, die sich zu Plasmazellen differenzieren und Antikörper produzieren können, sowie T-Lymphozyten, die die zelluläre Abwehr repräsentieren. Beim ersten Kontakt der B-Zellen mit Antigenen von Infektionserregern werden vorwiegend Antikörper der Klasse IgM, beim zweiten Kontakt Antikörper der IgG-Klasse gebildet. Diese sind oft lebenslang nachweisbar und gewährleisten über B-Gedächtniszellen (memory cells) einen dauerhaften Schutz. Da viele Antigene die B-Zellen nicht direkt aktivieren können, ist eine Kooperation von Makrophagen und B-Lymphozyten mit den T-Lymphozyten (CD4, CD8-Zellen) notwendig.

Aktive Immunisierung

Bei der aktiven Immunisierung werden spezifische Antigene von Infektionserregern intramuskulär oder subkutan verabreicht, um die Produktion von Antikörpern zu induzieren. Meist wird mehrmals geimpft (Boosterung), um die Antikörpertiter anzuheben und einen lange-anhaltenden Schutz zu gewährleisten. Lebendimpfstoffe (abgeschwächte, noch vermehrungsfähige Infektionserreger) und Totimpfstoffe (Komponentenimpfstoffe und Ganzkeim-Impfstoffe) werden verwendet. Neue innovative Impfstoffe auf gentechnischer Basis (mRNA) werden erst seit wenigen Monaten eingesetzt und müssen in ihrer Praxistauglichkeit bei der Bekämpfung der SARS-Cov-2-Pandemie unter Routinebedingungen geprüft werden.

Durch Impfprogramme sollen Krankheits- und Todesfälle an Infektionskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen vermieden werden. Der erhebliche nationale und internationale Erfolg der Prävention durch aktive Immunisierung ist vielfach belegt. Abbildung 19 zeigt am Beispiel einer bakteriellen Krankheit, der eitrigen Meningitis (Gehirnhautentzündung) durch *Haemophilus influenzae* Typ b, und einer Viruskrankheit Poliomyelitis (Kinderlähmung) die Abnahme der Erkrankungshäufigkeit nach der Einführung von Impfprogrammen¹⁰.

Andererseits haben Impfskeptiker behauptet, dass die allgemeine Sterberate, Mortalität, durch Impfprogramme nur wenig gesenkt werden könne, da bereits andere Maßnahmen, wie bessere Behandlungsmethoden, Antiinfektiva, Hygiene, Ernährung und weitere sozioökonomische Faktoren den Rückgang der Mortalität an Infektionskrankheiten erklären. Die Sterblichkeit an den genannten Erkrankungen sei daher bereits vor Einführung der Impfungen zurückgegangen. Die Hinweise dafür, dass *Aktive Impfungen* zu den wichtigsten und wirksamsten Maßnahmen der Prävention vor Todesfällen bei Kindern und Jugendlichen gehören, sind erst vor einigen Jahren unter anderem durch Untersuchungen aus den Niederlanden belegt worden¹¹. Dabei wurden mathematische Modelle unter anderem zur Ermittlung der verlorenen Lebensjahre eingesetzt. Die Sterblichkeit von Kindern und jungen Erwachsenen bis zum Ende des 20. Lebensjahres ist in der Zeit von 1903 bis 1992 exponentiell gesunken (mit einer Halbwertszeit von 19 Jahren) und zwar auch in der Zeit vor der Einführung der ersten Impfung. Die Autoren kamen aber zu dem Ergebnis, dass Impfungen gegen Kinderkrankheiten im 20. Jahrhundert in den Niederlanden 6.000 bis 12.000 Kindern das Leben gerettet haben. Dabei wurden z.B. Regressionsmodelle und Zeitreihen folgender Form eingesetzt:¹²

Seien Y_t die beobachtete Anzahl gemeldeter Fälle im Monat t , $t = \{1, \dots, n\}$ und n

¹⁰U. Heininger, *Risiken von Infektionskrankheiten und der Nutzen von Impfungen*, Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 47 (2004), 1129-1135.

¹¹M. van Wijhe, S.A. McDonald, H.E. de Melker, et al., *Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis*, The Lancet Infectious Diseases 16 (2016), 592–598.

¹²M. van Wijhe, A.D. Tulen, H. Korthals Altes, et al., *Quantifying the impact of mass vaccination programmes on notified cases in the Netherlands*, Epidemiology and Infection 146 (2018), 716–722.

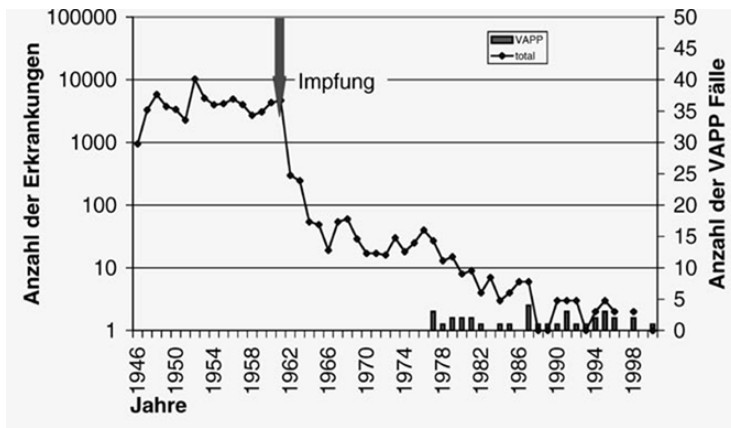
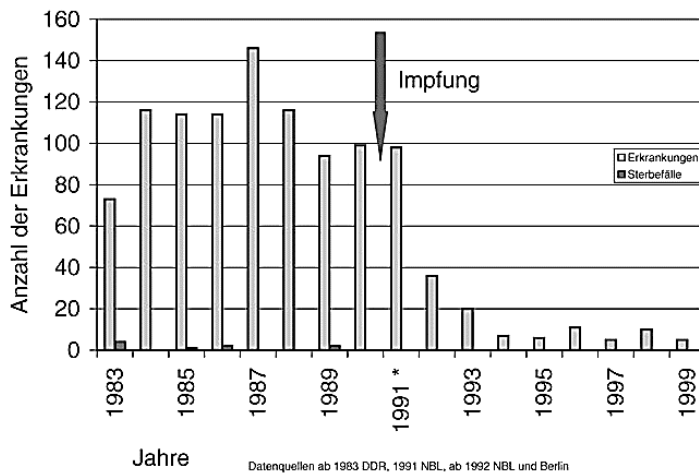


Abbildung 19: Oben: *Haemophilus influenzae* Meningitis in der ehemaligen DDR und den neuen Bundesländern 1983-1999 ab 1991 Bundesrepublik Deutschland, unten: Erkrankungen an Poliomyelitis, VAPP: Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis (Eigene Darstellung nach Heininger 2004)

die Gesamtzahl an Monaten vor der Impfung. Y_t folge einem Poisson-Prozess

$$Y_t \sim \text{Poisson}(\mu_t).$$

Das Regressionsmodell kann beschrieben werden als

$$\log(\mu_t) = \log(\rho_t) + \beta_0 + \beta_1 t + \sum_{j=1}^k \left[a_j \sin\left(\frac{2\pi t}{12\tau_j}\right) + \gamma_j \sin\left(\frac{2\pi t}{12\tau_j}\right) \right] + x_t,$$

wobei ρ_t die Allgemeinbevölkerung der 0-bis 20-Jährigen zum Zeitpunkt t als „Offset“ angegeben wird (die Bevölkerung mit dem höchsten Infektionsrisiko), β_0 ist das Intercept, β_1 ist der Koeffizient des säkularen Trends (transformiert, um eine prozentuale

Änderung anzugeben: $\tilde{\beta}_1 = 1 - \exp(\beta_1) \times 100$). Saisonalität und mehrjährige Zyklen werden als die Summe von k „Oberschwingungen“ mit Frequenzen von τ Jahren eingegeben. τ ist ein Satz von ganzen Zahlen basierend auf den dominanten Frequenzen in der Zeit vor der Impfung und enthält mindestens einen saisonalen Term, d.h. $\tau = 1$. Der Term x_t ist die logarithmierte Inzidenzrate der Infektion (Kapitel 12) und kann nicht beobachtet werden. Er beschreibt den latenten Autokorrelationsprozess definiert als

$$x_{t>1} \sim \text{Normal}(\rho x_{t-1}, \sigma^2), \quad x_1 \sim \text{Normal}(0, \sigma^2(1 - \rho^2)^{-1}).$$

Das Modell wurde in einem „Bayes-Framework“ definiert, in dem die Prioritäten für die marginale Varianz und ρ definiert sind als

$$\sigma^{-2}(1 - \rho^2) \sim \text{Gamma}(1, 10^{-5}), \quad \log\left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho}\right) \sim \text{Normal}(0, 0.15).$$

Quantifizierung der Wirksamkeit von Impfstoffen

Wie bei allen Medikamenten ist auch für Impfstoffe die Bewertung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien, das bedeutet unter „optimalen Bedingungen“, erforderlich. In vielen Ländern ist zusätzlich eine Kosten-Nutzen-Bewertung für die Zulassung notwendig. Auch für die Bundesrepublik Deutschland ist dies in nicht zu ferner Zukunft zu erwarten. Die Wirksamkeit von Impfstoffen in klinischen Studien (engl. vaccine efficacy) VE, ist nicht zu verwechseln mit der Impfstoffeffektivität (engl. vaccine effectiveness) VE_{eff} , die Wirksamkeit des Impfstoffes unter klinischen Alltagsbedingungen. Die VE wird als Reduktion des relativen Risikos, RRR, bei Geimpften im Vergleich zu Nichtgeimpften berechnet, an der Zielkrankheit zu erkranken. Die RRR wird also aus dem Relativen Risiko, RR, einer Ansteckung bei geimpften und ungeimpften Personen abgeleitet. Wir vergleichen den Anteil der ungeimpften Personen mit dem Anteil der Geimpften unter den Erkrankten:

$$VE = 1 - \frac{AR_v}{AR_{nv}} = \frac{AR_{nv} - AR_v}{AR_{nv}},$$

$$RR = \frac{AR_v}{AR_{nv}}, \quad VE = 1 - RR = RRR.$$

Es bedeuten dabei

AR_v : Absolutes Risiko, attack rate, vakzinierter Personen, mit einem Krankheitserreger infiziert zu werden, gegen den der Impfstoff schützen soll.

AR_{nv} : Absolutes Risiko nicht geimpfter Personen mit einem Erreger infiziert zu werden.

RR : Relatives Risiko

RRR : Relative Risiko-Reduktion

Ein Impfstoff muss sich unter Routinebedingungen, also unabhängig von den „optimierten“ Bedingungen eines klinischen Versuchs bewähren. Impfungen mit den Vakzinen

von AstraZeneca und Biontech/Pfizer haben die Zahl der Hospitalisierungen und Todesfälle in Großbritannien deutlich gesenkt¹³. England hatte als erstes Land am 8. Dezember mit einer Impfkampagne begonnen. Diese Studie vom April 2021 zeigt, dass es bereits 10 bis 13 Tage nach der 1. Impfstoffdosis zu einem Rückgang der Mortalität und der Krankenhausbehandlungen wegen COVID-19 um 70 % (95%-Konfidenzintervall 59 bis 78 %) kam. Die Schutzwirkung stieg 14 Tage nach der 2. Dosis auf 89 % (85 bis 93 %): $VE_{\text{eff}} \approx 70 - 89 \%$.

Die Reproduktionszahl R

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Dynamik einer Epidemie ist die Reproduktionszahl R . Sie gibt die durchschnittliche Anzahl der Sekundärfälle wieder, die ein Infizierter in einer empfänglichen Population zu einem bestimmten Zeitpunkt einer Epidemie erzeugen kann. Anders gesagt, beschreibt R , wie viele Menschen ein Infizierter im Mittel in einem bestimmten Zeitraum ansteckt. Zu Beginn einer Epidemie sprechen wir von R_0 , später von effektiver Reproduktionszahl, R_{eff} . Mit Hilfe der Reproduktionszahl R sind Schätzungen der Geschwindigkeit der Ausbreitung einer übertragbaren Krankheit sowie des Anteils der Bevölkerung, der nach überstandener Krankheit, durch sog. „stille Feiung“ (Immunantwort des Körpers bei einer symptomlosen Infektion) oder durch Impfung immun sein muss, um die weitere Ausbreitung der Epidemie zu verlangsamen oder zu stoppen.

R kann nicht allein als Maß für die Notwendigkeit oder Wirksamkeit von Maßnahmen herangezogen werden. Wichtig sind auch die absolute Zahl der Neuinfektionen, die kumulative Inzidenz, IC, oder die Inzidenzdichte, ID, im Bezugszeitraum sowie die Infektionsdosis und die daraus resultierende Schwere der Krankheitsverläufe. Man versucht, die absolute Zahl der Neuinfektionen so gering zu halten, dass eine effektive Nachverfolgung der Kontaktpersonen von Infizierten möglich ist und die Intensivstationen in Krankenhäusern nicht überlastet werden. R_0 ist für einen Erreger keine weltweit gültige Konstante, da sie von Umweltbedingungen und ethnischen Einflüssen abhängig ist. Mathematisch hängt R_0 auch noch vom zugrundegelegten Modell ab (siehe Kapitel 10).

Herdenimmunität

Impfprävention gewährleistet Individualschutz, d.h. den Schutz des Individuums und Kollektivschutz gegen Infektionskrankheiten, die von Mensch zu Mensch übertragen werden, wenn die Durchimpfungsrate in der Bevölkerung hoch genug ist. Diese sog. Herdenimmunität beruht darauf, dass auch ungeimpfte Personen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit dem Infektionserreger ausgesetzt sind. Der Anteil der Personen, die in einer Bevölkerung geimpft sein müssen, um Herdenimmunität zu erzielen, ist für verschiedene Infektionskrankheiten unterschiedlich. Für die Diphtherie werden 80 % ange-

¹³J. Lopez Bernal, N. Andrews, C. Gower, et al., *Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study*, BMJ 373 (2021), n1088

nommen, für Mumps 90 % und für Masern 92 bis 95 %. In einfachen Modellen wird eine „effektive“ Herdenimmunität, HI, errechnet, wenn ein bestimmter Anteil der Bevölkerung (HI-Schwellenwert) über eine schützende körpereigene Abwehrleistung verfügt. Wir nehmen an, dass nach dem Erreichen des Schwellenwertes Infektionsketten unterbrochen werden und Personen, die nicht geimpft werden können oder wollen, indirekt geschützt sind. Für die Herdenimmunität gilt

$$HI = \frac{1}{VE} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).$$

Beispiel Covid-19 und der Impfstoff BNT162b2 mRNA¹⁴

$$AR_v = \frac{8}{18.198} = 0,00044$$

$$AR_{nv} = \frac{162}{18.325} = 0,00884$$

$$RR = \frac{0,00044}{0,00884} \approx 0,05$$

$$VE = 1 - 0,05 = 0,95.$$

Der Impfstoff wurde also in einem klinischen Versuch an mehr als 36.000 Personen geprüft und erzielte eine Wirksamkeit von ca. 95 %.

R_0 wurde zu Beginn der SARS-Cov-19-Pandemie auf ca. 3,0 geschätzt. Daraus lässt sich der Schwellenwert für die Herdenimmunität wie folgt berechnen:

$$HI = \frac{1}{0,95} \left(1 - \frac{1}{3}\right) \approx 0,7.$$

Dieses Ergebnis bedeutet, dass ca. 70 % der Bevölkerung, die noch keine Covid-19-Infektion überstanden haben, geimpft werden müssten, um eine ausreichende Herdenimmunität zu erzeugen. Covid-19-Genesene, die eine schützende Immunität entwickelt haben, können davon abgezogen werden.

Unspezifische Schutzeffekte von Impfungen

Nach bisherigem Verständnis schützt ein Impfstoff nur spezifisch vor einer bestimmten Infektion. Inzwischen legen mehrere Beobachtungen nahe, dass Lebendimpfstoffe, z.B. der orale Impfstoff gegen Poliomyelitis, die BCG-Impfung gegen Tuberkulose und die Masern-Impfung die Geimpften nicht nur spezifisch gegen die Zielkrankheiten immunisieren, sondern auch Schutzwirkungen gegen andere Krankheiten zur Folge haben und sogar Todesfälle verhindern können. Diese breiten vorteilhaften unspezifischen Wirkungen von Impfstoffen auf das Immunsystem könnten bei einer Pandemie nützlich sein und möglicherweise das Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf von

¹⁴F.P. Polack, S.J. Thomas, N. Kitchin, et al., *Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*, The New England Journal of Medicine 383, (2020), 2603–2615.

COVID-19 verringern Zur mathematischen Modellierung der unspezifischen Wirkung der BCG–Impfung haben wir Vorschläge publiziert¹⁵

Ökonomische Aspekte der Prävention durch Impfungen

Seit Jahrzehnten steigen in den Industrieländern die Kosten der Gesundheitssysteme stärker als das Volkseinkommen (BIP). Daher stößt die Einführung weiterer, relativ teurer Impfungen trotz des beachtlichen medizinischen Nutzens und der Kosteneffektivität, die u.a. für die Impfung gegen *Haemophilus influenzae b* gezeigt werden konnte, auf ethische und ökonomische Probleme, insbesondere dann, wenn die impfpräventablen Erkrankungen zwar schwer verlaufen, aber selten vorkommen. Auch diese Fragen können in mathematische Prognosemodelle integriert werden. Pocken, Poliomyelitis und Masern sind Beispiele weltweit auftretender Infektionskrankheiten, die durch Impfungen ausgerottet oder in ihrer Inzidenz sehr stark reduziert worden sind. Obwohl es gegen diese Krankheiten keine gut wirksamen Medikamente gibt, haben sie ihren Schrecken in der Bevölkerung verloren, da sie bei ausreichend geimpften Personen praktisch nicht auftreten. Da die Menschheit eine hohe Populationsdichte erreicht hat, muss auch in Zukunft mit Pandemien durch Infektionskrankheiten mit neuen Erregern gerechnet werden.

¹⁵S. Treibert, H. Brunner, M. Ehrhardt, *Compartment models for vaccine effectiveness and non-specific effects for Tuberculosis*, *Mathematical Biosciences and Engineering* 16 (2019), 7250-4298.