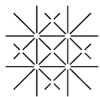


# Epidemiologische Überwachung von SARS-CoV-2: Was gibt es zu lernen und wie bereiten wir uns auf die Zukunft vor?

*S. Brüningk*



University  
of Basel



Universitätsspital  
Basel

**ETH** zürich

**DBSSE**



# Ziele und Überblick

Einführung in die mathematische Modellierung von Ausbreitungsgeschehen am Beispiel der ersten SARS-CoV-2 Welle in Basel Stadt

- Vergleich von phylogenetischer Analyse und mechanistischer Modellierung
- Was können wir aus diesen Modellen lernen?
- Was bedeutet dies für mögliche Impfszenarien?

# Modellierung der SARS-CoV-2 Ausbreitung



## Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling

Rebecca J. Rockett, Alicia Arnott, Connie Lam, Rosemarie Sadsad, Verlaïne Timms, Karen-Ann Gray, John-Sebastian Eden, Sheryl Chang, Mailie Gall, Jenny Draper, Eby M. Sim, Nathan L. Bachmann, Ian Carter, Kerri Basile, Roy Byun, Matthew V. O'Sullivan, Chen, Susan Maddocks, Tanja C.

## Spread of a SARS-CoV-2 variant through summer of 2020

Emma B. Hodcroft, Moira Zuber, Sarah Nadeau, Timothy G. Darian S. Candido, Ingra, Christian L. Althaus, Martina L. Reichmuth, John E. Bowen, Simon Dellicour, Bloom, David Veeler, David Moten, Alberto Hernandez, Erik

## Tracking the COVID-19 pandemic in Australia using genomics

Torsten Seemann, Courtney R. Lane, Norelle L. Sherry, Sebastian Duchene, Anders Gonçalves da Silva, Leon Caly, Michelle Salt, Susan A. Ballard, Kristy Horan, Mark B. Schultz, Tuyet Hoang, Marion Easton, Julian Druce, Mike Catton, Brett Sutton, Annaliese van Diemen

## SARS-CoV-2 outbreak in a tri-national urban area is dominated by a B.1 lineage variant linked to a mass gathering event

Madlen Stange, Alfredo Mari, Tim Roloff, Helena MB Seth-Smith, Michael Schweitzer, Myrta Brunner, Karoline Leuzinger, Kirstine K. Sogaard, Alexander Gensch, Sarah Tschudin-Sutter, Simon Fuchs, Julia Bielicki, Hans Pargger, Adrian Egli

## SARS-CoV-2 transmission routes from genetic data: A Danish case study

Matthias Christandl, Fulvio Gesmundo, Frederik Ravn Klausen, Laura, Daniel Stilik França, Albert H. Werner

## Phylogenetische Analyse



University of Basel

## Agentenbasierte Modelle

An Agent-Based Modeling of COVID-19: Validation, Analysis, and Recommendations  
Md. Salman Shamil, Farhanaz Farheen, Nabli Ibtetaz, Irtesam Mahmud Khan & M. Sobel Rahman  
Cognitive Computation (2021) | Cite this article

Mathematical models and deep learning for predicting the number of individuals reported to be infected with SARS-CoV-2

Time series forecasting of COVID-19 transmission in Canada using LSTM networks

## Maschinelles Lernen

An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients

Li Yan, Hai-Tao Zhang, Jorge Goncalves, Yang Xiao, Maolin Wang, Yuqi Guo, Chuan Sun, Xiuchuan Tang, Liang Jing, Mingyao Fang, Wang, Yaru Xiao, Si Luo, Laurent Mombaerts, Shuang, Ying Xiao, Haosen Cao, Yanyan Chen, Tongxin Ren, Cheng Cheng, Yong Zhang, Ailin

Short-term forecasting COVID-19 cumulative confirmed cases: Perspectives for Brazil

Matheus Henrique Dal Molin Ribeiro, Ramon Gomes da Silva, Viviana Cocco Mariani, Leandro dos Santos Coelho



Universitätsspital Basel



ETH zürich

## Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening

Serina Chang, Emma Pierson, Pang Wei Koh, Jaline Gerardin, Beth Reibr, Leskovec

## Mechanistische Modelle

Determinants of SARS-CoV-2 transmission to guide vaccination strategy in an urban area

Sarah C. Brining, Juliane Klatt, Madlen Stange, Helena M.B. Seth-Smith, Michael Schweitzer, Karoline Leuzinger, Myrta Brunner, Alexander Gensch, Ann-Kathrin Schlotterbeck, Christian H. Nickel, Nicole Riss, Katharina Rentsch, Simon Fuchs, Roland Bingisser, Martin Siegemund, Andreas Buser, Sarah Tschudin-Sutter, Manuel Battegay, Hans H. Hirsch, and Adrian Egli

Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis

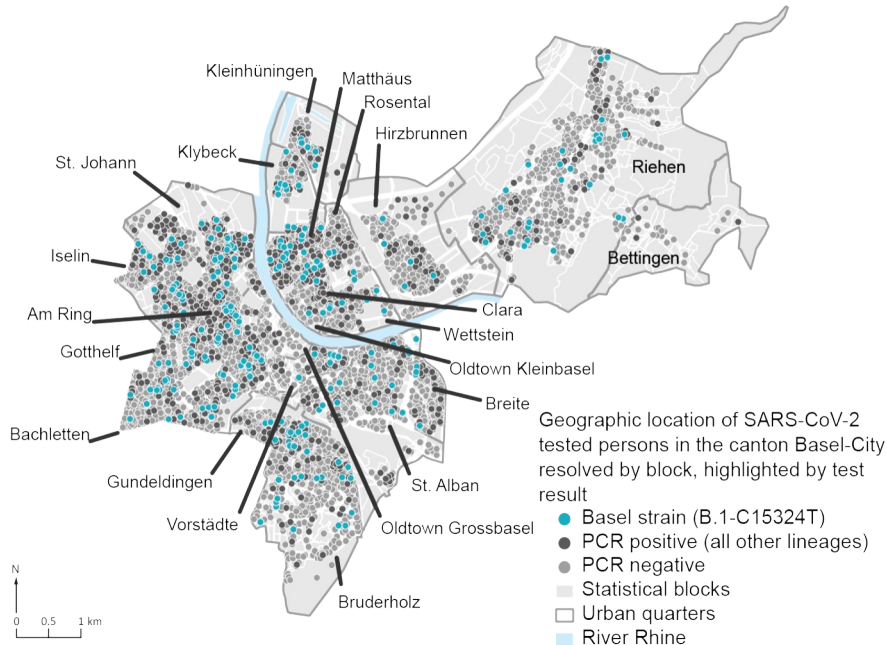
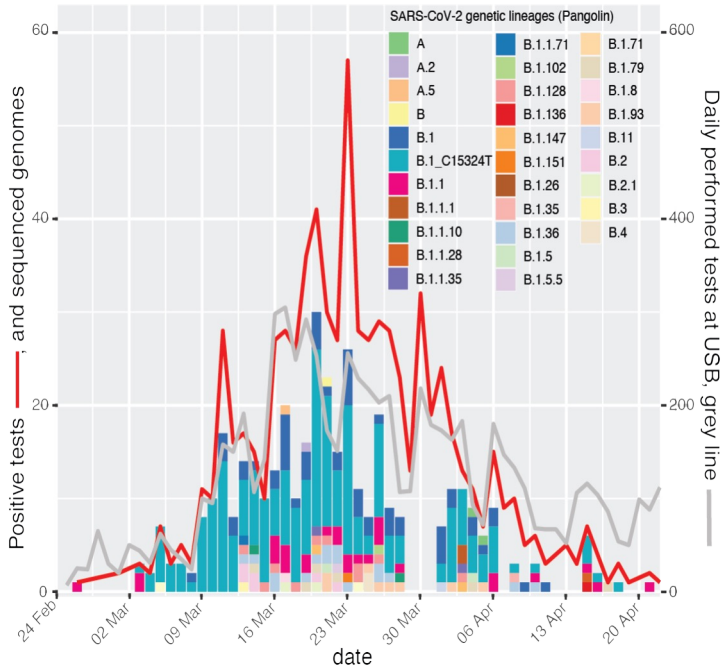
Yaqing Fang, Yiting Nie, Marshare Penny

## SEIR Modeling of the Italian Epidemic of SARS-CoV-2 Using Computational Swarm Intelligence

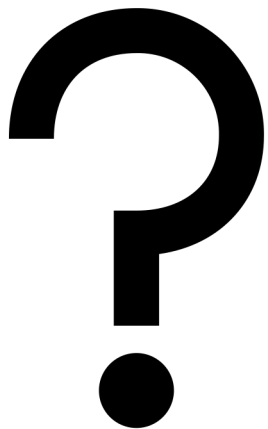
by Alberto Godio, Francesca Pace and Andrea Vergnano



# SARS-CoV-2 in Basel Stadt 2020

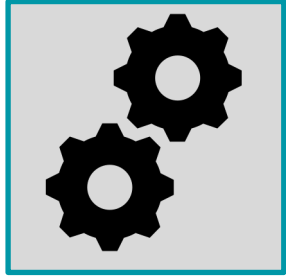


# Schlüsselfragen



- Wie breit sich das Virus aus?
- Welche Bevölkerungsgruppen sind besonders beteiligt?
- Welche Rolle spielt Mobilität?

# Mechanistische Modelle



- Abbildung eines bekannten Mechanismus (Grundannahme)
- Basierend auf Differenzialgleichungen mit Bezug zu definierten *Kompartimenten*
- Kontinuum Model



$$\frac{dS}{dt} = -k_1 \frac{IS}{N}$$

Neuinfizierte verlassen S

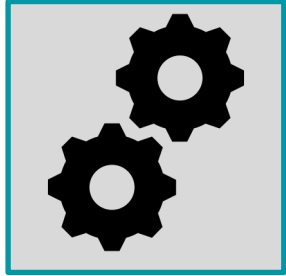
$$\frac{dI}{dt} = k_1 \frac{IS}{N} - k_2 I$$

Änderung der Zahl  
der Infizierten

$$\frac{dR}{dt} = k_2 I$$

Neugenesene

# Mechanistische Modelle



- Abbildung eines bekannten Mechanismus (Grundannahme)
- Basierend auf Differenzialgleichungen mit Bezug zu definierten *Kompartimenten*
- Kontinuum Model



$$\frac{dS}{dt} = -\frac{R_0 I S}{T_{inf} N}$$

Neuinfizierte verlassen S

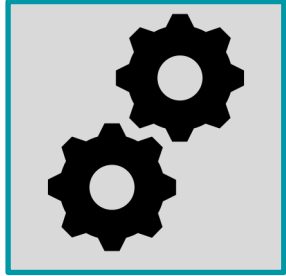
$$\frac{dI}{dt} = \frac{R_0 I S}{T_{inf} N} - \frac{I}{T_{inf}}$$

Änderung der Zahl  
der Infizierten

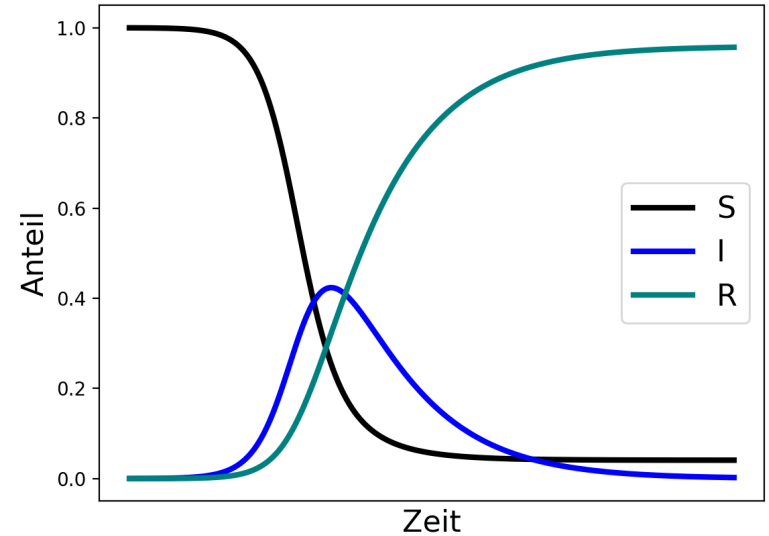
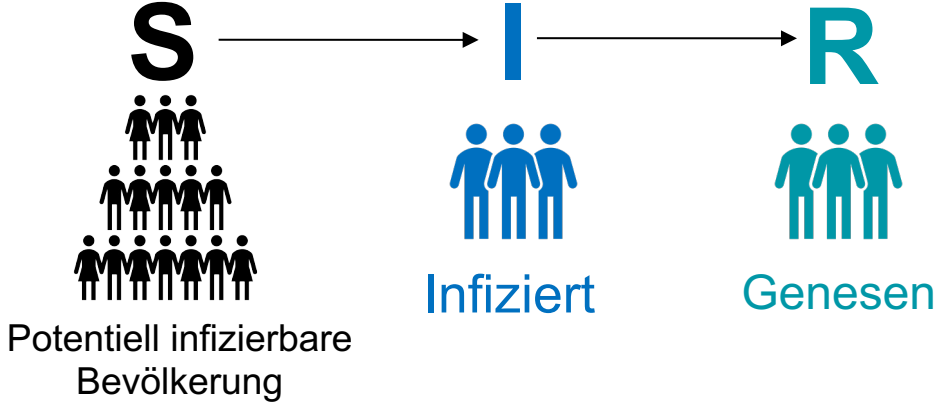
$$\frac{dR}{dt} = \frac{I}{T_{inf}}$$

Neugenesene

# Mechanistische Modelle



- Abbildung eines bekannten Mechanismus (Grundannahme)
- Basierend auf Differenzialgleichungen mit Bezug zu definierten *Kompartimenten*
- Kontinuum Model





# Mechanistische Modelle

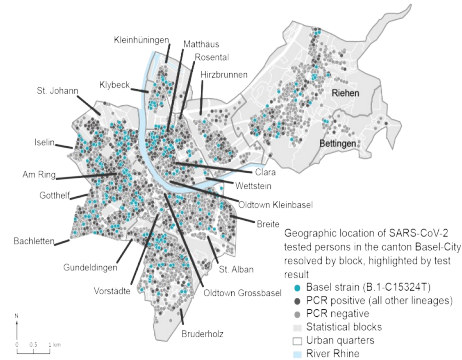
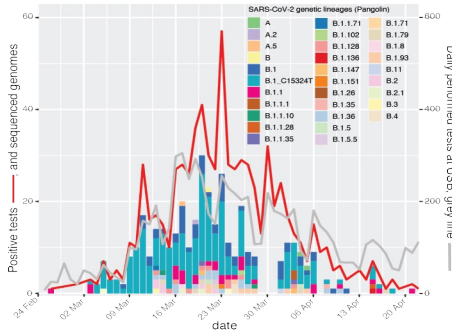
## Pro

- Einfache Datengrundlage (Zeitreihen)
- Direkt interpretierbar
- Flexibel
- Voraussagen sind möglich

## Contra

- Kontinuum Model – Abbildung des Gesamtverlaufes
- Stark von den Annahmen des Models geprägt
- Vereinfachung komplexer Abläufe

# Mechanistische Modelle in der Praxis – Daten



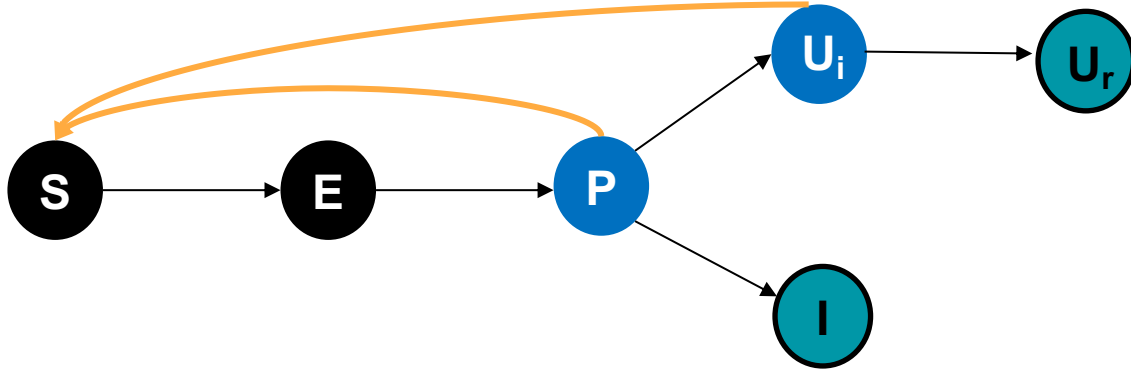
- 247 erfolgreich sequenzierte Fälle der B1\_C15324T Variante

(81% aller Fälle, 53% erfolgreich sequenziert)

- Wohnadressen aller Fälle verbunden mit sozioökonomischer und demographischer Information

- Serologische Daten (SARS-CoV-2 AB) von >2000 analysierten Proben zur Abschätzung der Dunkelziffer

# Mechanistische Modelle in der Praxis



Infektiös

Nicht infektiös/  
isoliert

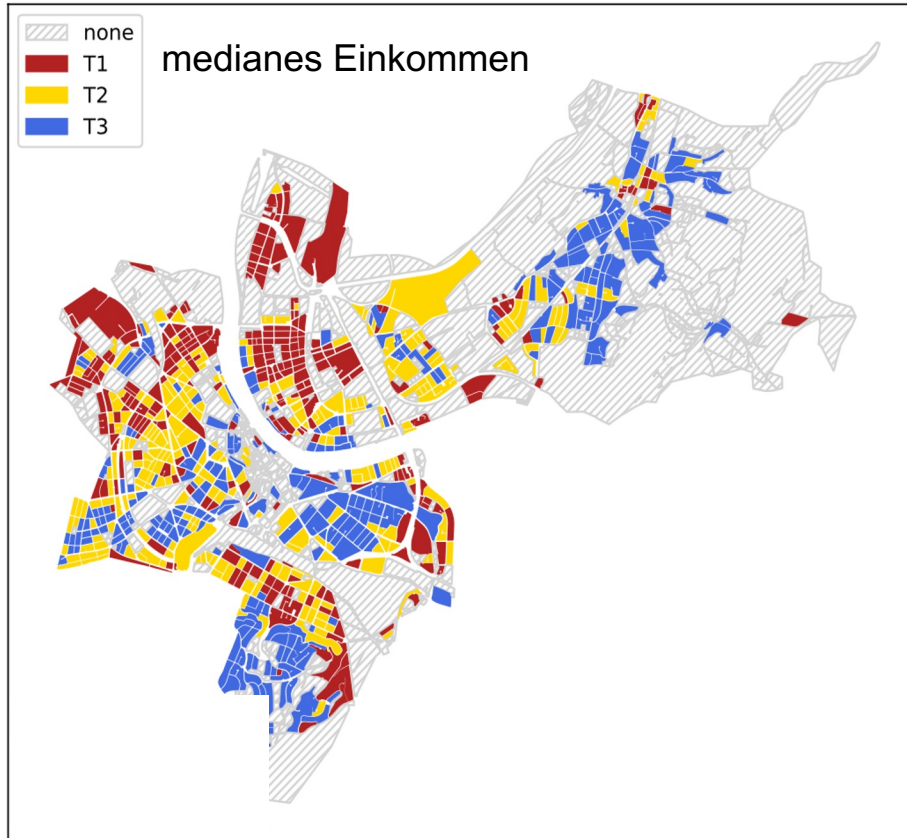
Transportmodell

**S** Susceptible  
**E** Exponierte  
**P** Präsymptomatisch, infektiös  
**U<sub>i</sub>** Unbekannte infektiös  
**I** Bekannte infektiös (isoliert)  
**U<sub>r</sub>** Genesen

## Parameter

- Inkubationszeit
- Infektionszeiten
- Reproduktionszahl  
(zeit- und ortsabhängig)
- Anteil bekannter Fälle

# Sozioökonomische und demographische Faktoren



## Häuserblöcke in Basel Stadt:

- Amt für Statistik von Basel Stadt verfügt über detaillierte Informationen zur Bevölkerung jedes Häuserblockes

## Jeder Block wird einem von 3 Terzilen zugeteilt:

- Sozioökonomisch: Wohnraum pro Person, medianes Einkommen, Anteil von Mehr/Ein-Personen Haushalten
- Demographisch: Anteil von Senioren (>64years)

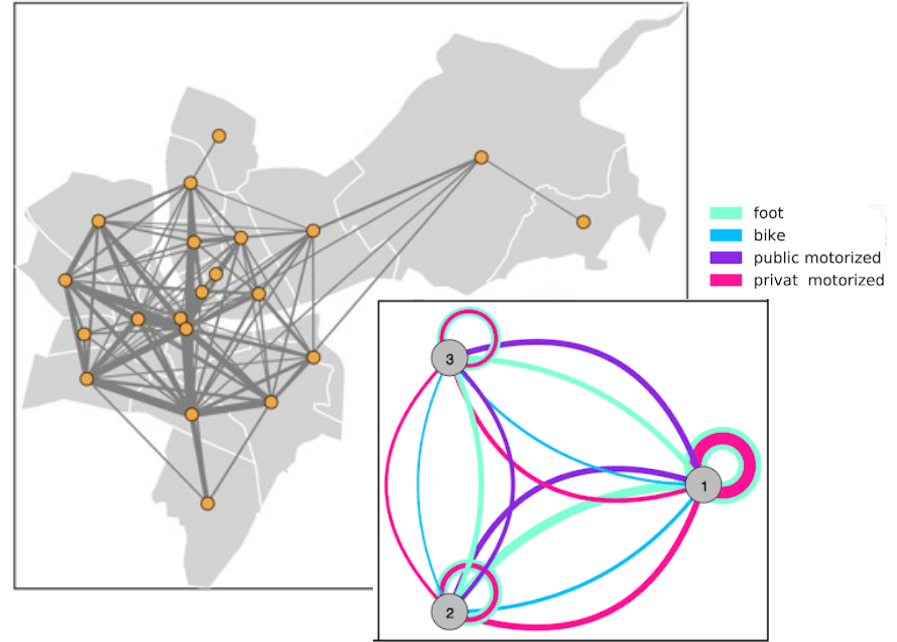
**Alle Terzile werden durch unabhängige effektive Reproduktionszahlen modelliert!**

# Transportmodell

~1400 Zählzonen – Start-Ziel Verkehr

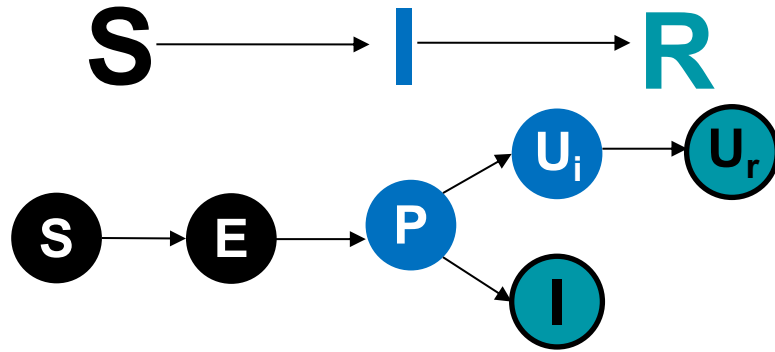


Öffentliche und private  
Verkehrsmittel



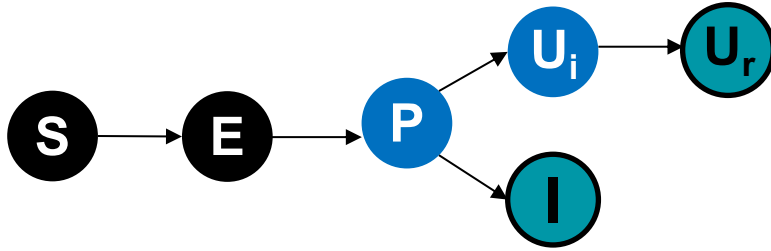
- Berechnung der Mobilitätsmatrix  $M_{ik}$  – effektive Bevölkerungsdurchmischung
- Anwendung auf die sozioökonomischen Terzile

# Transportmodell



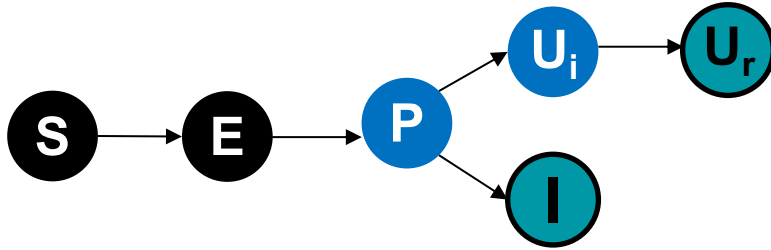
$$\frac{dS}{dt} = - \frac{R_0 I S}{T_{inf} N}$$

# Transportmodell



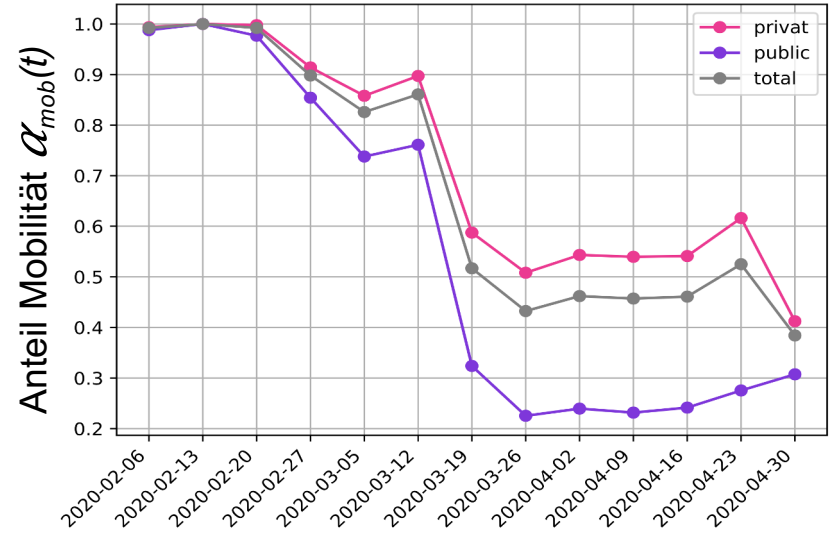
$$\frac{dS_j}{dt} = -R_j \alpha_{soc}(t) \alpha_{mob}(t) \frac{S_j}{N_j} \cdot \left[ \sum_{k=1}^3 M_{j,k} \cdot \left( \frac{P_k}{T_{infP}} + \frac{U_k}{T_{infU}} \right) \right]$$

# Transportmodell



Zeitlich variable Reproduktionszahl für jedes Terzil:

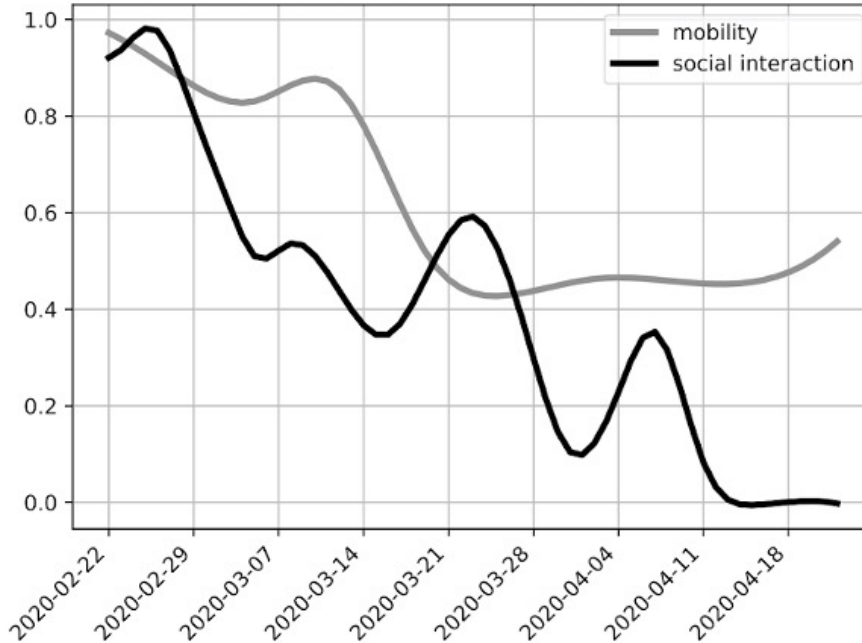
$$R_{j,eff}(t) = R_{j0} \alpha_{mob}(t) \cdot \sum_{k=1}^3 M_{jk}$$



- Tägliche/Wöchentliche Verkehrszählungen und Passagierzahlen
- Starker Einbruch der Mobilität um den Zeitraum des Lockdowns



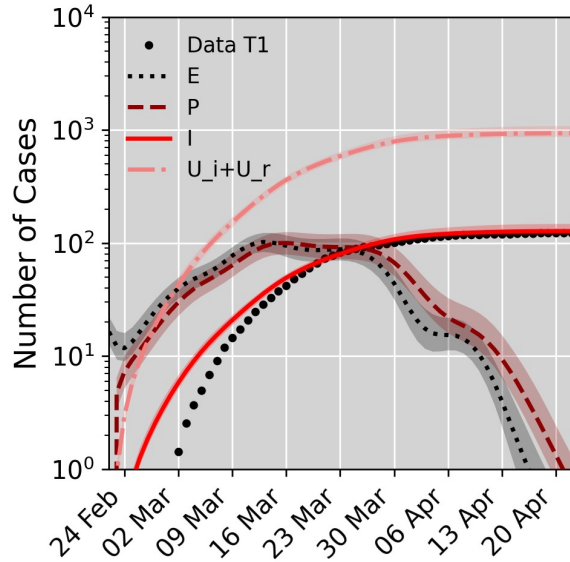
# Soziale Interaktionen



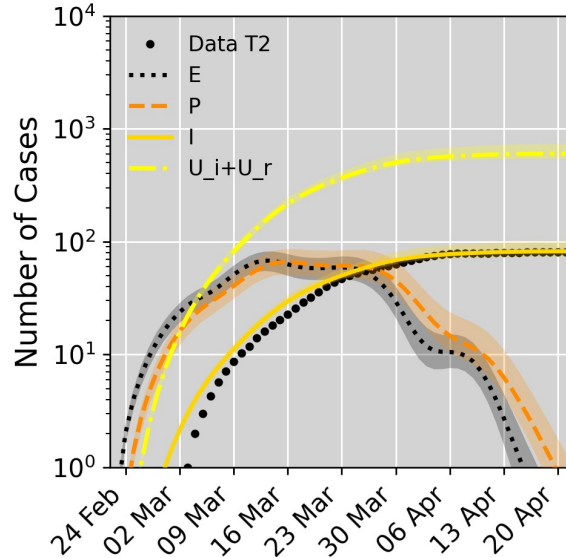
## Kalmanfilter:

- Abschätzung der globalen dynamischen Änderung der effektiven Reproduktionszahl
- Diese Variation ist eine Kombination aus der Zahl der Interaktionen (Mobilität) und der Art der Interaktion

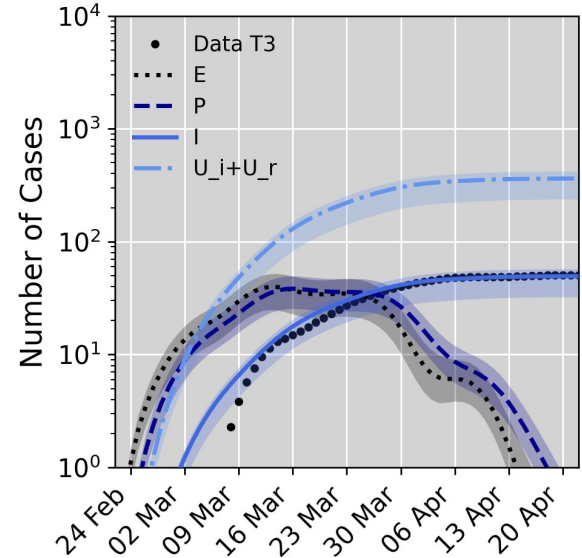
# Model Fit (medianes Einkommen)



T1 - Tief



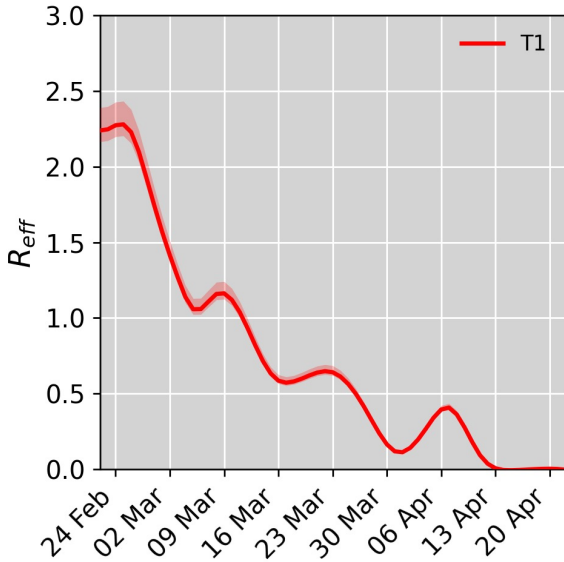
T2 - Mittel



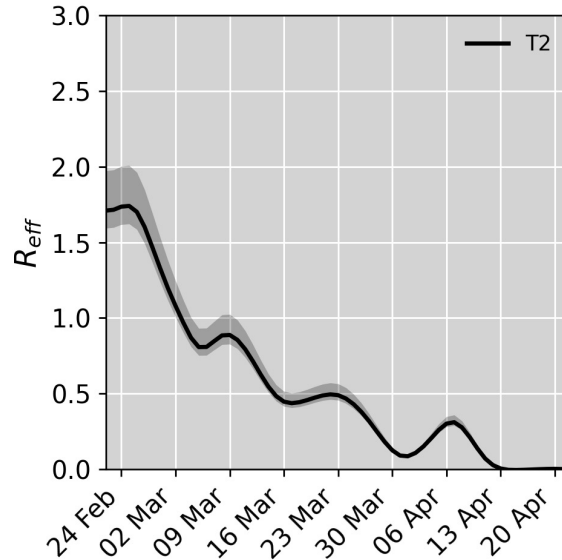
T3 - Hoch

- Berücksichtigung von Unsicherheiten
- Akzeptabler Fit für alle Terzile

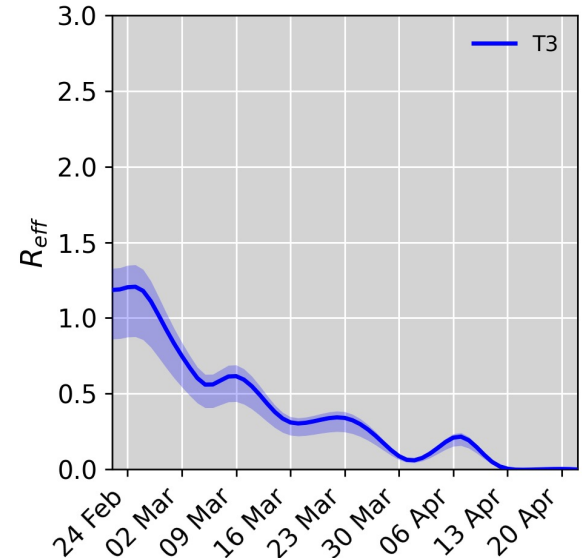
# Effektive Reproduktionszahl (medianes Einkommen)



**T1 - Tief**



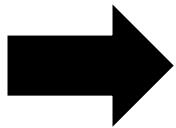
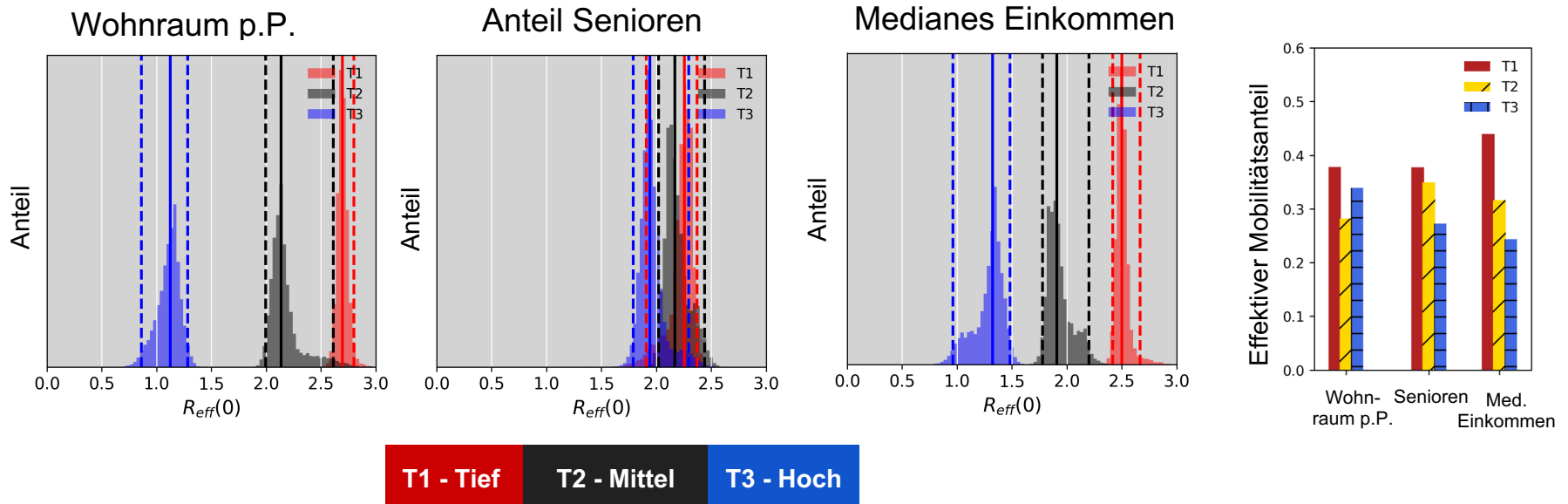
**T2 - Mittel**



**T3 - Hoch**

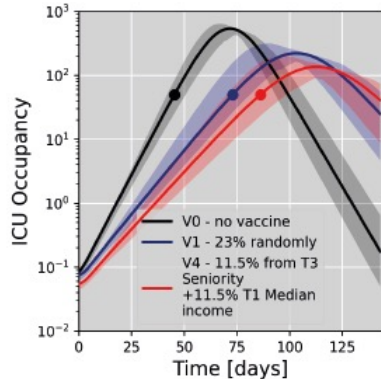
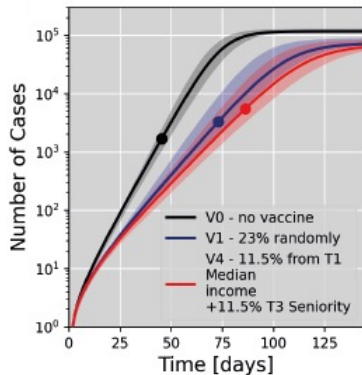
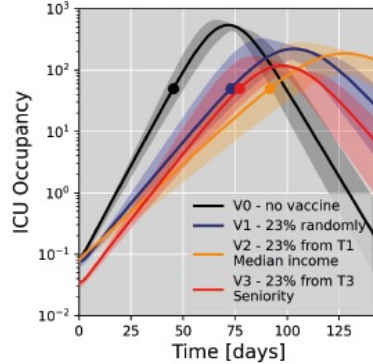
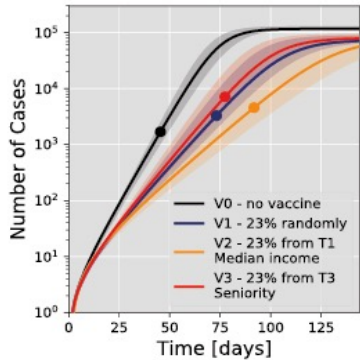
- Dynamische Reduzierung der effektiven Reproduktionszahl
- Die initiale effektiven Reproduktionszahl nimmt mit steigendem Einkommen ab

# Andere Faktoren



Transmissionstreiber: Mobile, sozioökonomisch schwächere Bevölkerungsgruppen

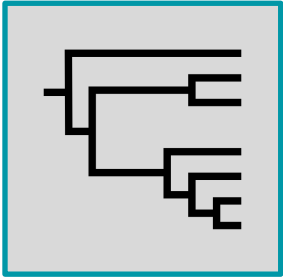
# Modellanwendung: Impfszenarien



- **Starke Annahmen:** Bettenkapazität, Aufenthaltsdauer, Anteil Senioren an Intensivpatienten, Wirksamkeit des Vakzins...
- Vergleich verschiedener Szenarien
- Vorzug von **Bevölkerungsgruppen mit hoher Mobilität:** Flache Fallzahlkurve verzögert Belegung der Intensivstationen
- Vorzug von **Bevölkerungsgruppen mit hohem Anteil von Senioren:** Geringere Spitzenauslastung der Intensivstationen



# Phylogenetische Analyse

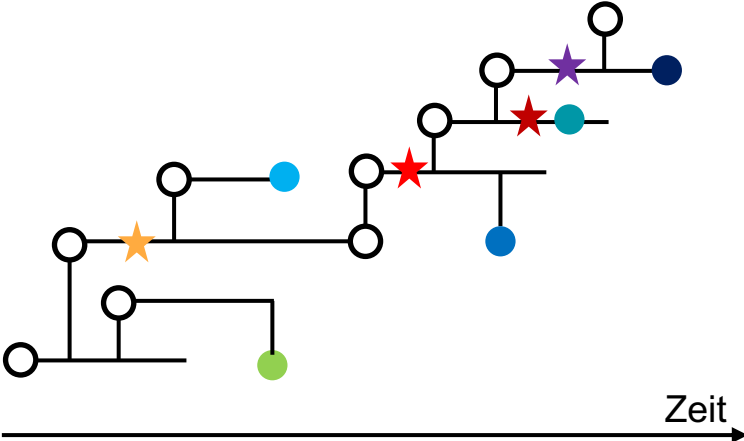


- Basis: Sequenzierung des gesamten Genoms des Pathogens
- Basierend auf der **genetischen Variabilität** wird ein **Tranmissionsbaum** rekonstruiert
- Dieser quantifiziert den **Verwandtheitsgrad** verschiedener Genome
- Identifizierung von Infektionscluster (und Ketten)
- Reproduktionszahl: Birth-Death Skyline Methode\*

\* Stadler et al., "Birth-death skyline plot reveals temporal changes of epidemic spread in HIV and hepatitis C virus (HCV)", Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 110 (2013), pp. 228-233

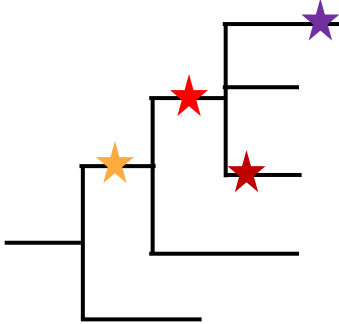
# Phylogenetische Analyse

## Transmissionsprozess

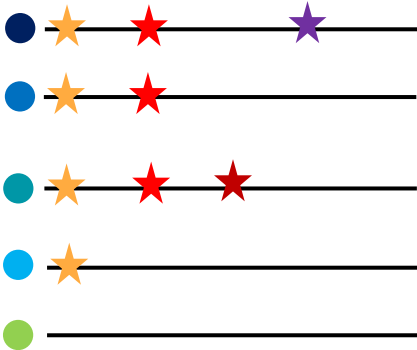


- ★ Mutation
- Sequenzierter Fall
- Nicht sequenzierter Fall

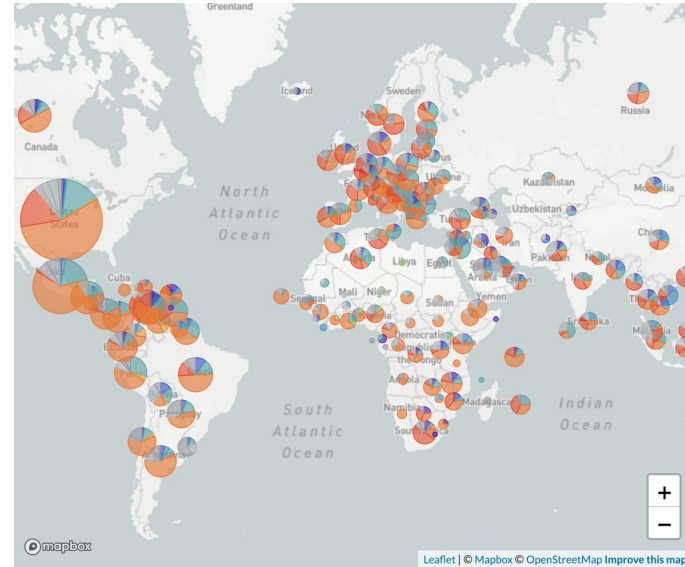
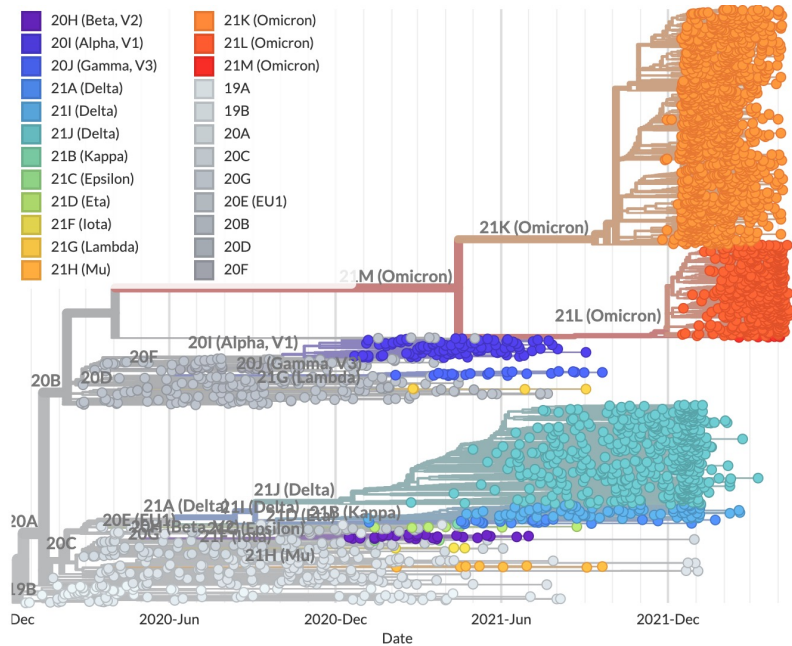
## Rekonstruierter Transmissionsbaum



## Sequenzierte Fälle



# Phylogenetische Analyse





# Phylogenetische Analyse

## Pro

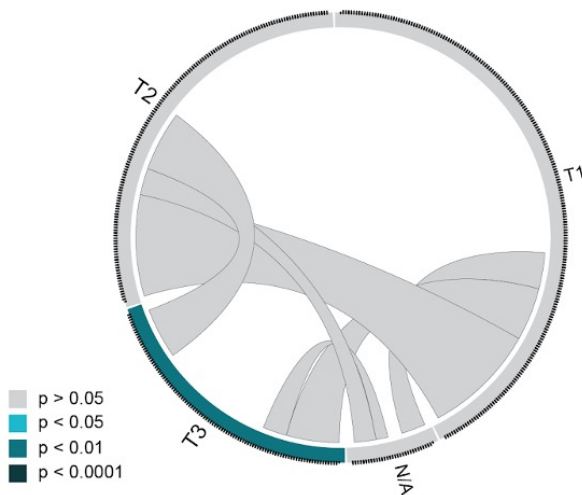
- Hoch aufgelöste Analyse
- Direkt interpretierbare Nachverfolgung individueller Infektionscluster
- Voraussagen sind möglich

## Contra

- Kosten und Aufwand zur Datengewinnung
- Nicht alle Proben werden erfolgreich sequenziert
- Oft ein kleinerer Ausschnitt des Gesamtbildes



# Phylogenetische Analyse in der Praxis



tertile	1	2	3	N/A
Living space per person	0.240	0.300	0.009	0.999
1-person households	0.001	0.287	0.295	0.999
Median income	0.222	0.458	0.002	0.458
Seniority	0.223	0.068	0.012	1.000

## Cluster:

- Geographisch:** Riehen, Bruderholz, Am Ring und Iselin
- Demographisch:** Häuserblöcke mit einem hohen Anteil von Senioren
- Sozioökonomisch:** in Häuserblöcken mit einem hohen medianen Einkommen; großem Wohnraum p.P.; wenigen Ein-Personen Haushalten

## Transmissionsketten:

- Kryptische Transmissionen in allen Quartieren und durch alle demographischen und sozioökonomischen Indikatoren

# Zusammenfassung

- **Ziele der Modellierung:**
  - Charakterisierung des Ausbreitungsgeschehens
  - Basis für Vorhersagen
- **Analyse und Modellierung basierend auf der ersten SARS-CoV-2 Welle in Basel Stadt**
  - **Resultat 1:** Signifikante Transmissionscluster in älteren und wohlhabenderen Bevölkerungsgruppen
  - **Resultat 2:** Transmissionstreiber waren mobile Bevölkerungsgruppen mit schwächerem sozioökonomischen Hintergrund



<https://doi.org/10.1093/ve/veac002>

**medRxiv** <https://doi.org/10.1101/2020.12.15.20248130>

THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES

**NGS Team, Klinische Bakteriologie, USB**

Christine Kiessling  
Magdalena Schneider  
Elisabeth Schultheiss  
Clarisse Straub  
Rosa-Maria Vesco

**Klinische Bakteriologie, USB**

Dr. Tim Roloff Handschin  
Dr. Helena M.B. Seth-Smith  
Dr. Kirstine K. Sogaard  
Prof. Dr. Adrian Egli

**Egli Gruppe, Universität Basel****Dr. Madlen Stange**

Dr. Alfredo Mari  
Diana Albertos Torres  
Ann-Kathrin Schlotterbeck  
Alexander Gensch  
Michael Schweitzer

**Innere Medizin, USB**

Dr. Michael Osthoff  
Prof. Dr. Stefano Bassetti

**Borgwardt Gruppe, ETH Zürich**

Prof. Dr. Karsten Borgwardt  
Dr. Catherine Jutzeler  
**Dr. Juliane Klatt**

**Infektiologie & Spitalhygiene, USB**

Prof. Dr. Sarah Tschudin-Sutter  
Dr. Aurelien Martinez  
Prof. Parham Sendi  
Prof. Catia Marzolini  
Prof. Dr. Manuel Battegay

**Intensivmedizin, USB**

Prof. Hans Pargger  
Prof. Martin Siegemund

**Notfallmedizin, USB**

Prof. Christian Nickel  
Prof. Roland Bingisser

**Klinische Virologie, USB**

Dr. Karoline Leuzinger  
Dr. Rainer Gosert  
Prof. Hans Hirsch

**Humangeographie, Universität Basel**

Myrta Brunner  
Rita Schneider-Sliwa

**Labormedizin, USB**

Prof. Dr. Katharina Rentsch

**Pediatrische Infektiologie, UKBB**

Dr. Julia Bielicki  
PD MD Nicole Ritz  
Prof. MD Ulrich Heininger

**Swiss Institute of Bioinformatics**

Dr. Aitana Lebrand

**Gesundheitsdienste Basel-Stadt**

Simon Fuchs

**Viollier AG**

Diana Ciardo  
Oliver Dubuis

**Regionaler Blutspende Service Basel, SRK**

Andreas Buser

**sciCORE** Infrastruktur

**GISAID** Datenbank und alle  
beitragenden Arbeitsgruppen

**Bau- und Verkehrsdepartement  
des Kantons Basel-Stadt**

Michael Redle  
Kathrin Grotrian

**Baselland Transport AG**

Stefan Burtschi

**Basler Verkehrs-Betriebe**

Matthias Hofmann

**Autobus AG**

Roman Stingelin

**SBB AG**

Nadine Ruch

**Statistisches Amt Basel-Stadt -  
Kanton Basel-Stadt**

Björn Lietzke  
Madeleine Imhof