



Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Sachbericht

Seroepidemiologische Studie zur Abschätzung der Verbreitung
von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung an besonders betroffenen

Orten in Deutschland

CORONA-MONITORING lokal - Follow-up 2021

- Abschlussbericht 2022 -

1. Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts Seroepidemiologische Studie zur Abschätzung der Verbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung an besonders betroffenen Orten in Deutschland: CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up 2021*

Förderkennzeichen ZMI1-2521COR301

Förderkennzeichen (intern) D81895

Verantwortliche Robert Koch-Institut
Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring
Leitung: PD Dr. Martin Schlaud und Dr. Claudia Hövener

Förderzeitraum 01.03.2021 - 31.12.2021

Fördersumme 3.345.00,00 €

Kontaktdaten

Robert Koch-Institut

General-Pape-Str. 62-66

12101 Berlin

E-Mail: SchlaudM@rki.de

Telefon: +49 30 18754 3198

Stand: 05.12.2022

2. Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1. | Titel und Verantwortliche..... | 2 |
| 2. | Inhaltsverzeichnis | 3 |
| 3. | Abbildungsverzeichnis | 4 |
| 4. | Tabellenverzeichnis | 5 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 7 |
| 6. | Einleitung..... | 8 |
| 6.1. | Hintergrund | 8 |
| 6.2. | Studienziele CORONA-MONITORING <i>lokal - Follow-up</i> | 11 |
| 6.3. | Projektstruktur..... | 12 |
| 7. | Erhebungs- und Auswertungsmethodik..... | 15 |
| 7.1. | Studiendesign, Stichprobe, Studienablauf und Erhebungsinhalte | 15 |
| 8. | Durchführung, Arbeits- und Zeitplan | 25 |
| 9. | Ergebnisse CORONA-MONITORING <i>lokal - Follow-up</i> | 26 |
| 9.1. | Ausgangslage in den Studienorten | 26 |
| 9.2. | Beschreibung der Studienpopulation | 28 |
| 9.3. | Abhängigkeit der anti-S-Antikörperkonzentration von Impfung und / oder Infektion | 34 |
| 9.4. | Verlauf der anti-S-Antikörperkonzentration nach Infektion über die Zeit | 35 |
| 9.5. | Anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen nach Impfung | 38 |
| 9.6. | Vergleich von T-Zell-Reaktion und Antikörperkonzentration..... | 40 |
| 9.7. | Nebenergebnisse der Studie CORONA-MONITORING <i>lokal - Follow-up</i> | 43 |
| 9.8. | Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektion | 47 |
| 10. | Gender Mainstreaming Aspekte | 54 |
| 11. | Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung | 54 |
| 11.1. | Abhängigkeit der anti-S-Antikörperkonzentration von Impfung und / oder Infektion | 55 |
| 11.2. | Verlauf der anti-S-Antikörperkonzentration über die Zeit nach Infektion | 56 |
| 11.3. | Abhängigkeit der anti-S-Antikörperkonzentration nach Impfung von Alter, Geschlecht, Impfstoff und Zeit seit letzter Impfung..... | 57 |
| 11.4. | T-Zell-Reaktion..... | 58 |
| 11.5. | Nebenergebnisse | 60 |
| 11.6. | Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektion | 61 |
| 11.7. | Methodendiskussion | 62 |
| 12. | Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse..... | 64 |

| | | |
|------|---|----|
| 13. | Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential) | 64 |
| 14. | Publikationsverzeichnis | 65 |
| 14.1 | Publikationen mit Peer-Review in Vorbereitung | 65 |
| 14.2 | Veröffentlichungen ohne Peer-Review | 65 |
| 14.3 | Vorträge | 65 |
| 15. | Literatur | 66 |

3. Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------------|---|----|
| Abbildung 1: | Entwicklung der bundesweiten Impfquoten*1 und Auftreten*2 von SARS-CoV-2-Varianten im Jahr 2021 | 10 |
| Abbildung 2: | Projektstruktur und Projektbeteiligte | 13 |
| Abbildung 3: | Auswahl der Teilnehmenden, Labortests und Befragungen | 16 |
| Abbildung 4: | Studienablauf | 19 |
| Abbildung 5: | Arbeits- und Zeitplan | 26 |
| Abbildung 6: | Entwicklung der SARS-CoV-2 Inzidenz* und Studienzeiträume in den untersuchten Gemeinden 2020-2022 | 27 |
| Abbildung 7: | Verlauf der Teilnehmendengewinnung | 29 |
| Abbildung 8: | Box-Plot der logarithmierten anti-S-IgG-Antikörperkonzentration in BAU/mL (quant. ELISA, Euroimmun) nach Impf- bzw. Infektionsstatus (n=2.708)* | 34 |
| Abbildung 9: | ln(Anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen (BAU/mL)) der in 2020 Seropositiven, aber nicht-Geimpften zum Zeitpunkt der Erst- und Nachbeprobung in allen vier Studienorten* | 37 |
| Abbildung 10: | Abhängigkeit der logarithmierten anti-S-IgG-Antikörperkonzentration in BAU/mL (quant. ELISA, Euroimmun) von Alter, Geschlecht, Impfstoff und Zeit seit Impfung für zweifach geimpfte und nie infizierte Teilnehmende (n=1.820)* | 40 |
| Abbildung 11: | Abhängigkeit der T-Zell-Reaktion (IGRA, Euroimmun) von Alter, Geschlecht, Impfstoff, Zeit seit Impfung bei zweifach geimpften und nie infizierten Teilnehmenden (n=1641)* | 42 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 12: Flussdiagramm mit schrittweise angewandten Ausschlusskriterien zur Definition der CORONA-MONITORING lokal (CoMoLo)-Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen | 48 |
|--|----|

4. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Befragungsinhalte des Screener- und Nachbefragungsbogens | 17 |
| Tabelle 2: Eigenschaften der verwendeten Antikörper-Tests laut Hersteller | 23 |
| Tabelle 3: Vergleich demographischer Merkmale der Studienteilnehmenden in den Studien CORONA-MONITORING lokal (Erstbeprobung) und lokal - Follow-up (Nachbeprobung)* | 30 |
| Tabelle 4: Soziodemografische Merkmale und wichtigste serologische Ergebnisse der Studienpopulation der Nachbeprobung CORONA-MONITORING lokal - Follow- up* | 31 |
| Tabelle 5: Vergleich des anti-S-IgG-Antikörperstatus (Euroimmun) mit Test auf neutralisierende Antikörper (Genscript SARS-CoV-2 sVNT)* | 32 |
| Tabelle 6: Anti-S-IgG-Antikörperstatus und T-Zell-reaktion abhängig von Impfung oder Infektion* | 33 |
| Tabelle 7: Veränderung der anti-S-IgG-Antikörperkonzentration (ELISA, Euroimmun) bei „nur Genesenen“ zwischen Beprobungen | 36 |
| Tabelle 8: Signifikanter* Unterschied im Mittelwert der Antikörperkonzentration (ln(Anti-S- IgG-Antikörperkonzentrationen [BAU/mL]) der Studienteilnehmenden aus Kupferzell zum Zeitpunkt der Erst- und Zwischenbeprobung..... | 36 |
| Tabelle 9: Anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen und T-Zell-Reaktion* | 41 |
| Tabelle 10: Detektion von anti-N-Antikörpern (Tests von Roche und Euroimmun) für „nur geimpfte“ und „nur genesene“ Studienteilnehmende* | 43 |
| Tabelle 11: Vergleich der Detektion von anti-N-Antikörpern mit Tests der Firmen Euroimmun und Roche..... | 44 |
| Tabelle 12: Vergleich der Detektion von anti-S-Antikörperstatus mit Tests der Firmen Euroimmun und Roche* | 45 |
| Tabelle 13: Vergleich der Detektion von anti-S-Antikörperstatus mit Tests der Firmen Euroimmun und Wantai* | 45 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 14: Vergleich des anti-S-IgG-Antikörperstatus (Roche) mit Test auf neutralisierende Antikörper (Genscript SARS-CoV-2 sVNT)* | 46 |
| Tabelle 15: Vergleich des anti-S-IgG-Antikörperstatus (Wantai) mit Test auf neutralisierende Antikörper (Genscript SARS-CoV-2 sVNT)* | 46 |
| Tabelle 16: Soziodemografische Charakteristika der Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen differenziert nach SARS-CoV2-Infektionsstatus (Anteile in % bzw. Mittelwert mit 95%-KI)* | 49 |
| Tabelle 17: Gesundheitliche Beschwerden, Neuerkrankungen und krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit der CoMoLo-Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen differenziert nach SARS-CoV2-Infektionsstatus (Anteile in % mit 95%-KI)* | 51 |
| Tabelle 18: Selbsteingeschätzter allgemeiner Gesundheitszustand der CoMoLo-Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen differenziert nach SARS-CoV2-Infektionsstatus (Anteile in % mit 95%-KI)* | 53 |

5. Zusammenfassung

Seit 2020 hält die durch das Virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) verursachte COVID-19-(coronavirus disease 2019) Pandemie an und hat zu Millionen Todesfällen weltweit geführt. In Deutschland war die COVID-19-Pandemie bis zum Herbst 2020 regional und lokal sehr unterschiedlich ausgeprägt. Seither verläuft das Infektionsgeschehen deutschlandweit in Wellen, immer wieder getrieben von neuen Virusvarianten. Nicht-pharmazeutische Interventionen zur Infektionskontrolle wurden Ende 2020 durch die ersten COVID-19-Impfstoffe ergänzt.

Zu Beginn der Pandemie 2020 war vom Robert-Koch-Institut (RKI) eine bevölkerungsbezogene seroepidemiologische Studie (CORONA-MONITORING *lokal*) in vier besonders betroffenen Gemeinden durchgeführt worden [1-4]. Um das Vorhandensein von Antikörpern und einer T-Zell-Reaktion gegen SARS-CoV-2 in der Bevölkerung im Verlauf der Pandemie zu untersuchen, wurden im Rahmen einer Folgestudie (CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up*) die zur Wiederkontaktierung bereiten Studienteilnehmenden aus den in 2020 untersuchten Gemeinden Kupferzell, Bad Feilnbach, Straubing und Berlin-Mitte zu einer erneuten Befragung und Blutuntersuchung eingeladen. Insgesamt lag die Responsequote bei den zur Nachbeprobung Eingeladenen bei 74 % (3.328 von 4.512) und bei den zur Nachbefragung Eingeladenen bei 65 % (5.472 von 8.372). Aufgrund des nun deutschlandweiten Infektionsgeschehens wurde auf die Hinzunahme weiterer Beprobungsorte verzichtet, so dass der zweite geplante Studienarm CORONA-MONITORING *lokal - aktuell* entfiel.

Um Informationen über die humorale und zelluläre Immunität zu erhalten, wurden in Straubing alle, in den übrigen drei Orten die Teilnehmenden, die zum Zeitpunkt der Nachbeprobung genesen oder geimpft waren, erneut untersucht. Es zeigte sich, dass eine vollständige Immunisierung durchschnittlich höhere anti-S-Antikörperkonzentrationen erzielte als eine Infektion, wobei die mRNA-basierten Impfstoffe besser abschnitten als der Vektor-basierte Impfstoff von AstraZeneca. Nach zweifacher Impfung fällt die anti-S-Antikörperkonzentration über die Zeit ab und liegt für die älteren Studienteilnehmenden durchschnittlich niedriger als für jüngere und für weibliche etwas höher als für männliche.

Auch nach Infektion zeigte sich für die meisten der bereits Anfang 2020 infizierten und im Verlauf nicht geimpften Studienteilnehmenden ein Abfall der anti-S-Antikörperkonzentration über die Zeit. Die meisten Studienteilnehmenden zeigten sowohl Antikörper als auch eine T-Zell-Reaktion spezifisch für SARS-CoV-2. Die T-Zell-Reaktion nach Impfung verhielt sich bezüglich Alter, Geschlecht und Abfall über die Zeit qualitativ ähnlich wie die anti-S-IgG-Antikörperkonzentration. Im Rahmen der Studie CORONA-MONITORING *bundesweit* wurde der Anteil der Bevölkerung, bei dem anti-S-Antikörper nachweisbar sind (Seroprävalenz), in der erwachsenen Bevölkerung zum Jahreswechsel 2021 / 2022 auf 92 % geschätzt (Web Verlinkung: Informationen zur Studie "Corona-Monitoring *bundesweit*" (Web Verlinkung: [CoMoBu-Studie](#))), so dass hier auf eine erneute Bestimmung der Seroprävalenz in der Gemeinde Straubing verzichtet wurde.

Nach Ende der Beprobungen erhielten alle wiederkontaktierungsbereiten Teilnehmenden einen Nachbefragungsbogen, mit dem neben SARS-CoV-2-Impfungen und Infektionen u. a. auch der allgemeine Gesundheitszustand und neu aufgetretene gesundheitliche Probleme abgefragt wurden. Erste Auswertungen deuten darauf hin, dass verschiedene Langzeitfolgen, die dem Beschwerdebild „Long- / Post-COVID“ zugeordnet werden können, von Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion zur Basisuntersuchung für den Nachbeobachtungszeitraum häufiger berichtet wurden als von Personen ohne eine bisherige Infektion.

6. Einleitung

6.1. Hintergrund

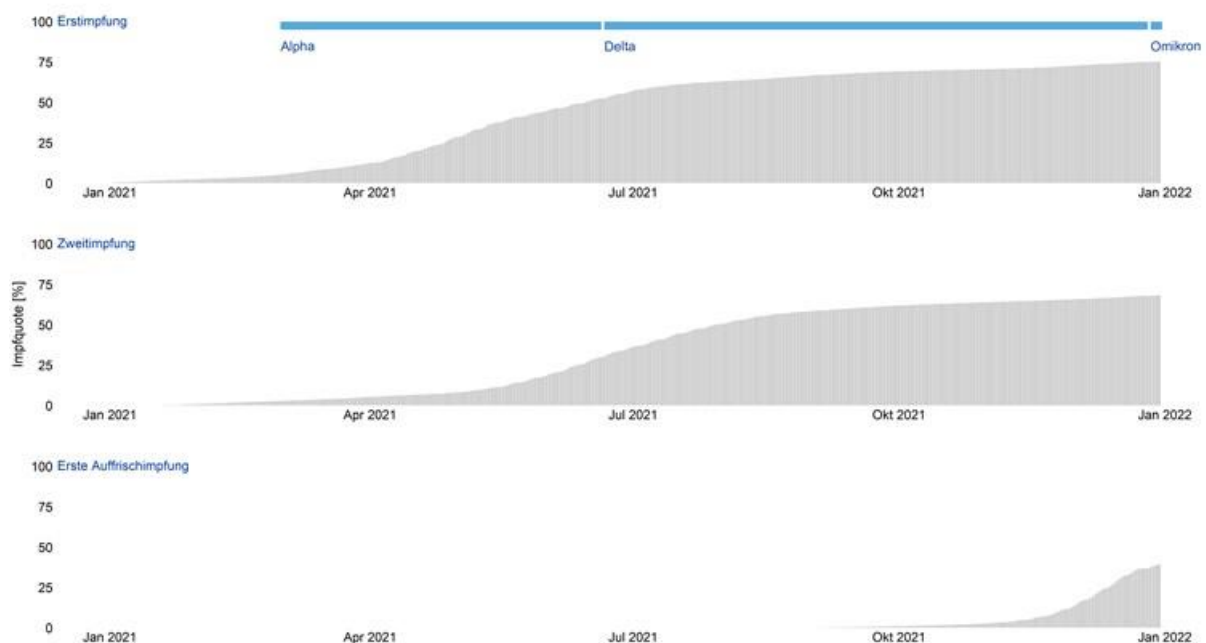
Seit im Dezember 2019 die ersten Fälle einer durch ein neuartiges Coronavirus (SARS-CoV-2) hervorgerufenen Lungenkrankheit in Wuhan (China) beschrieben worden waren, hat sich das SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen und die durch das Virus verursachte COVID-19-Erkrankung zur Pandemie ausgeweitet. In Deutschland war das Infektionsgeschehen Anfang 2020 zunächst von einzelnen Ausbrüchen in Folge von eingetragenen Infektionen geprägt. Im Frühjahr 2020 weitete sich das Infektionsgeschehen in einer sogenannten ersten Welle auf das gesamte Bundesgebiet aus, blieb jedoch lokal und regional unterschiedlich ausgeprägt [5].

In einer ersten bevölkerungsbezogenen seroepidemiologischen Studie (CORONA-MONITORING *lokal*) wurde die Verbreitung von SARS-CoV-2 in vier in dieser Phase besonders betroffenen Gemeinden (Kupferzell, Bad Feilnbach, Straubing und Berlin-Mitte) untersucht [1, 2]. Bis zu Beginn dieser Studie waren den Gesundheitsämtern in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) 176.007 mittels PCR-Nachweis des Virus im Rachenabstrich bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen und 8.090 Todesfälle gemeldet worden (Stand 20.05.2020) [6]. Durch Bestimmung der Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Virus im Blut der Studienteilnehmenden konnte die Seroprävalenz, das ist der Anteil an Antikörper-positiven Studienteilnehmenden, in den vier Gemeinden abgeschätzt werden. Eine derartige Schätzung ist in Gebieten mit hohen Fallzahlen wie in den betroffenen Gemeinden besonders zuverlässig möglich. Die mit Hilfe eines Virus-Neutralisationstests bestätigte Seroprävalenz lag damals zwischen 2,2 % (Straubing) und 10,0 % (Kupferzell) [4].

Im weiteren Verlauf der Pandemie sanken in Deutschland über den Sommer 2020 in Folge von nicht-pharmazeutischen Interventionen in Form eines Lockdowns mit z. B. Kontaktbeschränkungen sowie Schul- und Betriebsschließungen die SARS-CoV-2-Infektionszahlen. Im Herbst 2020 jedoch kam es bundesweit zu einem erneuten Anstieg der Infektionszahlen. Diese zweite Welle war weitaus stärker, geprägt von einem zunehmend diffusen Infektionsgeschehen und ging nach zwischenzeitlichem Rückgang der Infektionszahlen im Frühjahr 2021 in eine dritte Welle über. Bis zum Sommer 2021 waren den Gesundheitsämtern in Deutschland bereits 3.740.325 SARS-CoV-2-Infektionen und 91.319 Todesfälle gemeldet worden (Stand 15.07.2021) [7]. Die nicht-pharmazeutischen Interventionen zur Infektionskontrolle wurden Ende 2020 / Anfang 2021 auf dem Höhepunkt der zweiten Welle durch die Verfügbarkeit der ersten COVID-19-Impfstoffe in Deutschland ergänzt. Die sehr schnelle Entwicklung und Produktion von SARS-CoV-2-Impfstoffen verdanken sich großen Anstrengungen der wissenschaftlichen Forschung und pharmazeutischen Industrie. In Deutschland konnte die SARS-CoV-2-Impfung seit 26.12.2020 zunächst Hochbetagten und Risikogruppen angeboten werden, stand aber im Verlauf des Jahres 2021 allen Bevölkerungsgruppen zur Verfügung. Ein Großteil der Bevölkerung nahm das Angebot zur Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfung an (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.), wobei am häufigsten der Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) der Firmen BioNTech / Pfizer verabreicht wurde (72 % der gelieferten Impfstoffdosen

stammten von BioNTech / Pfizer (impfdashboard.de (Stand: 22.05.2022)). Durch die Impfungen gegen SARS-CoV-2 konnten in Deutschland bis zum Sommer 2021 schätzungsweise mindestens 38.300 SARS-CoV-2-bedingte Todesfälle verhindert werden [8]. Die Hoffnung auf ein durch Impfungen erreichbares Eindämmen der Pandemie wurde jedoch durch das Auftreten von SARS-CoV-2-Varianten getrübt. Bereits im Frühjahr 2021 (KW9) dominierte die Alpha-Variante (Variant of Concern (VOC) B.1.1.7) das Infektionsgeschehen in Deutschland, wurde jedoch im Sommer 2021 (KW 25) durch die aggressivere Delta-Variante (VOC B.1.617.2) abgelöst. Seit Ende 2021 (KW 52) dominiert die Omikron-Variante (siehe Abbildung 1). Es zeigte sich, dass eine vollständige Impfung zwar wirksam vor schweren Erkrankungen durch eine Omikron-Infektion zu schützen scheint [9], SARS-CoV-2-Infektionen mit klinischer Symptomatik aber nicht mehr so gut verhindert werden können wie bei früheren Varianten [10].

Abbildung 1: Entwicklung der bundesweiten Impfquoten*1 und Auftreten*2 von SARS-CoV-2-Varianten im Jahr 2021



*1 Anzahl Impfungen pro Tag bezogen auf 83.155.031 Einwohner Deutschlands (Web Verlinkung:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-nichtdeutsch-laender.html> (31.12.2020))

*2 Angegeben sind die SARS-CoV-2-Varianten, die in den einzelnen Kalenderwochen dominierend (Vorkommen >50 %) (Web Verlinkung: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/VOC_VOI_Tabelle.html) waren.

Vor diesem Hintergrund ist es von großem Interesse, den humoralen (auf dem

Vorhandensein von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern im Blut) sowie den zellulären (Reaktion der T-Zellen gegen SARS-CoV-2) Immunschutz in der Bevölkerung im zeitlichen Verlauf der Pandemie zu untersuchen. Mit Hilfe der Studie CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up* konnten die Studienteilnehmenden in den bereits 2020 untersuchten Gemeinden wiederholt kontaktiert und seroepidemiologisch untersucht werden. Hierbei sollte sowohl auf den Verlauf der Antikörperkonzentration über die Zeit als auch auf die Abhängigkeit der Antikörperkonzentration und T-Zell-Reaktion von Infektion und Impfung sowie von Parametern wie Alter und Geschlecht eingegangen werden.

Des Weiteren zeigte sich im Verlauf der Pandemie, dass nicht nur akute, z. T. sehr schwere oder sogar tödliche Infektionen die Bevölkerung belasten, sondern dass in Folge einer COVID-19-Erkrankung längerfristige oder gar bleibende gesundheitliche Folgen oder Einschränkungen der Lebensqualität (Long- / Post-COVID-Symptom) entstehen können. Mit Hilfe eines Fragebogens kann die Studie CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up* auch Aufschluss über die Häufigkeit dieser Symptome in der untersuchten Bevölkerung geben.

6.2. Studienziele CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up*

In allen vier Studienorten sollten die Seropositiven unter den Teilnehmenden des Jahres 2020 sowie diejenigen, die auf Abfrage angaben, in der Zwischenzeit eine Infektion durchgemacht oder eine Impfung erhalten zu haben, mit folgenden Zielen nochmals beprobt werden:

1. Untersuchung der anti-S-IgG-Antikörperkonzentration nach Impfung und / oder Infektion in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Impfstoff und Zeit seit Impfung / Infektion
2. Untersuchung auf T-Zell-Reaktion im Vergleich zum Vorhandensein von anti-S-IgG-Antikörpern
3. Nebenergebnisse:
 - a. Prüfung, ob sich genesene von geimpften Studienteilnehmenden mit Hilfe von Tests auf anti-N-Antikörper der Firmen Roche und Euroimmun unterscheiden lassen
 - b. Vergleich verschiedener Tests auf anti-S-Antikörper

Unter Verwendung der verfügbaren Daten der Teilnehmenden aus allen vier Studienorten zum Basiszeitpunkt (Erstbefragung 2020) und zur Nachbefragung (2021) soll folgenden Fragestellungen zu Spätfolgen der SARS-CoV-2-Infektion nachgegangen werden:

Unterscheiden sich Personen mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion hinsichtlich...

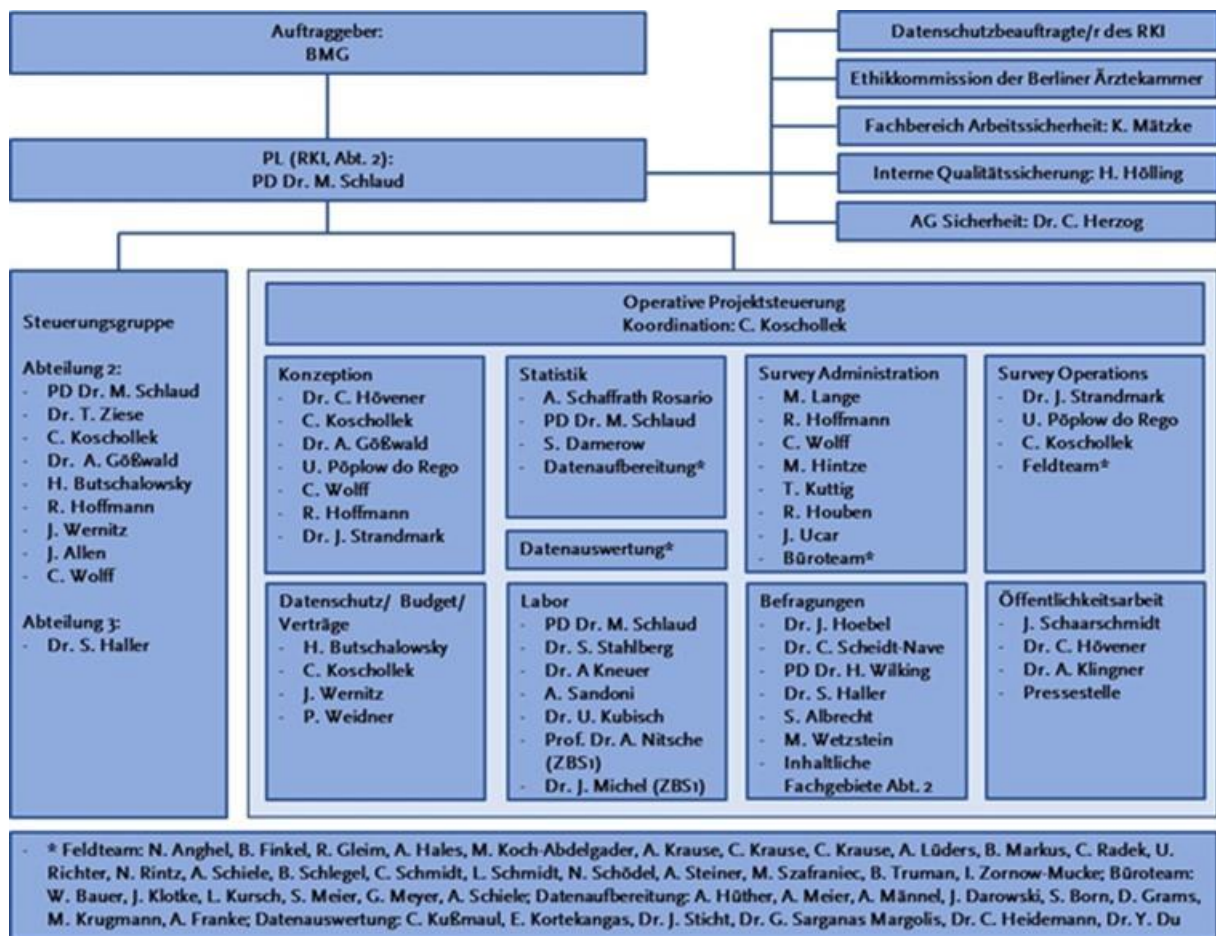
1. des Vorliegens von Long-COVID-typischen Symptomen?
2. der ärztlich neu diagnostizierten Erkrankungen?
3. ihres derzeitigen subjektiven Gesundheitszustandes bzw. der Veränderung ihres subjektiven Gesundheitszustandes?
4. der krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit?
5. gesundheitlicher Alltagsbeeinträchtigungen (Atemnot, Sturzangst, Gedächtnisverschlechterung, gesundheitsbezogene Lebensqualität [PROMIS®-Instrument: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; EQ-5D-5L-Instrument: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; PHQ-Instrument: Patient Health Questionnaire])?
6. ihrer ambulanten ärztlichen, therapeutischen, notfallmedizinischen bzw. stationären Inanspruchnahme?

Aufgrund des deutschlandweiten Infektionsgeschehens wurde auf die Hinzunahme weiterer Beprobungsorte verzichtet, so dass der zweite geplante Studienarm CORONA-MONITORING *lokal - aktuell* entfiel. Auch auf die Bestimmung einer lokalen Seroprävalenz wurde verzichtet, da die bundesweite Seroprävalenz in der erwachsenen Bevölkerung im Rahmen der Studie CORONA-MONITORING bundesweit bereits geschätzt wurde.

6.3. Projektstruktur

Die Organisationsstruktur des Projektes CORONA MONITORING *lokal* [1] wurde für das *Follow-up*-Projekt beibehalten. Die Projektleitung wurde PD Dr. M. Schlaud übertragen, es blieben die gleichen Fachgebiete beteiligt, wobei einzelne Personen bei Notwendigkeit hinzugezogen oder ersetzt wurden.

Abbildung 2: Projektstruktur und Projektbeteiligte



Projektleitung

Die Projektleitung verantwortete alle Studienbelange nach innen und nach außen.

Steuerungsgruppe

Eine projektübergreifende Steuerungsgruppe für alle in Abteilung 2 durchgeführten seroepidemiologischen Studien zu SARS-CoV-2 mit entsprechenden Vertreter*innen der Projektleitungsteams, der Feldteams und der administrativen Verantwortlichen (Personal, Finanzen, Datenschutz, Rechtliches, Logistik) wurde etabliert und tagte regelmäßig.

Operative Projektsteuerung

Zur Planung und Bearbeitung der notwendigen Arbeiten zur Vorbereitung der Studie wurde eine operative Projektsteuerungsgruppe eingerichtet, die neben der Projektleitung und -koordination auch die ärztliche Leitung, die Feldleitung, die Feldkoordination, die Laborleitung, die Leitung der Survey-Administration und die Logistikleitung umfasste. Die

Treffen des Projektteams fanden wöchentlich, bei Notwendigkeit auch öfter statt, um den anfänglich hohen Abstimmungsbedarf bewältigen und produktiv kanalisieren zu können.

Feldteam

Für die operative Umsetzung der Studie im Feld (hier: Studienzentrum) wurde ein Feldteam mit eigener Teamstruktur organisiert. Das Feldteam wurde durch die Feldleitung und die Feldkoordination ergänzt, um die strategischen und planerischen Aspekte und Spezifika in den verschiedenen Studienorten berücksichtigen zu können.

Damit wurde ein regelmäßiger und hochfrequenter Austausch zwischen Feldteam und operativer Projektsteuerung etabliert, um auch situationsbedingt flexibel und mit minimalem zeitlichem Verzug reagieren zu können, z. B. um neue Herausforderungen entsprechend aufgreifen und im Feldteam und in Absprache mit der Projektleitung bewältigen zu können.

Kooperationspartner

Die Studie wurde in Kooperation mit dem Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS1) des RKI und mit dem Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Abt. XVI - Laboratoriumsmedizin durchgeführt. Deutschsprachige PROMIS® Instrumente wurden eingesetzt in Kooperation mit dem German PROMIS® National Center (GPNC) am Clinical Study Center (CSC), einer gemeinsamen Einrichtung der Charité - Universitätsmedizin Berlin und des Berliner Instituts für Gesundheitsforschung in der Charité (BIH).

Arbeitsbewältigung

Zur Bearbeitung der anstehenden Arbeiten im Vorfeld eines Untersuchungssurveys wurden die entsprechend nötigen Arbeiten mit den personellen Ressourcen der Abteilung versehen und mit enger Time- und Deadline des Erreichungsstands der Ziele gemonitored. Die Ergebnisse dieses internen Arbeitsmonitorings wurden in den Sitzungen der operativen Projektsteuerungsgruppe regelmäßig aufgegriffen und waren Gegenstand der wöchentlichen Arbeitsplanung.

Während der Feldzeit in den vier Studienorten wurden parallel von den nicht im Feld befindlichen Personen die entsprechenden Nachbereitungen der vorangegangenen Studienorte bzw. die Vorbereitung des nächsten Studienortes intensiv vorangetrieben. So

wurde für alle Projektbeteiligten eine maximal mögliche Arbeitsauslastung im Sinne der Projektzielstellungen erreicht.

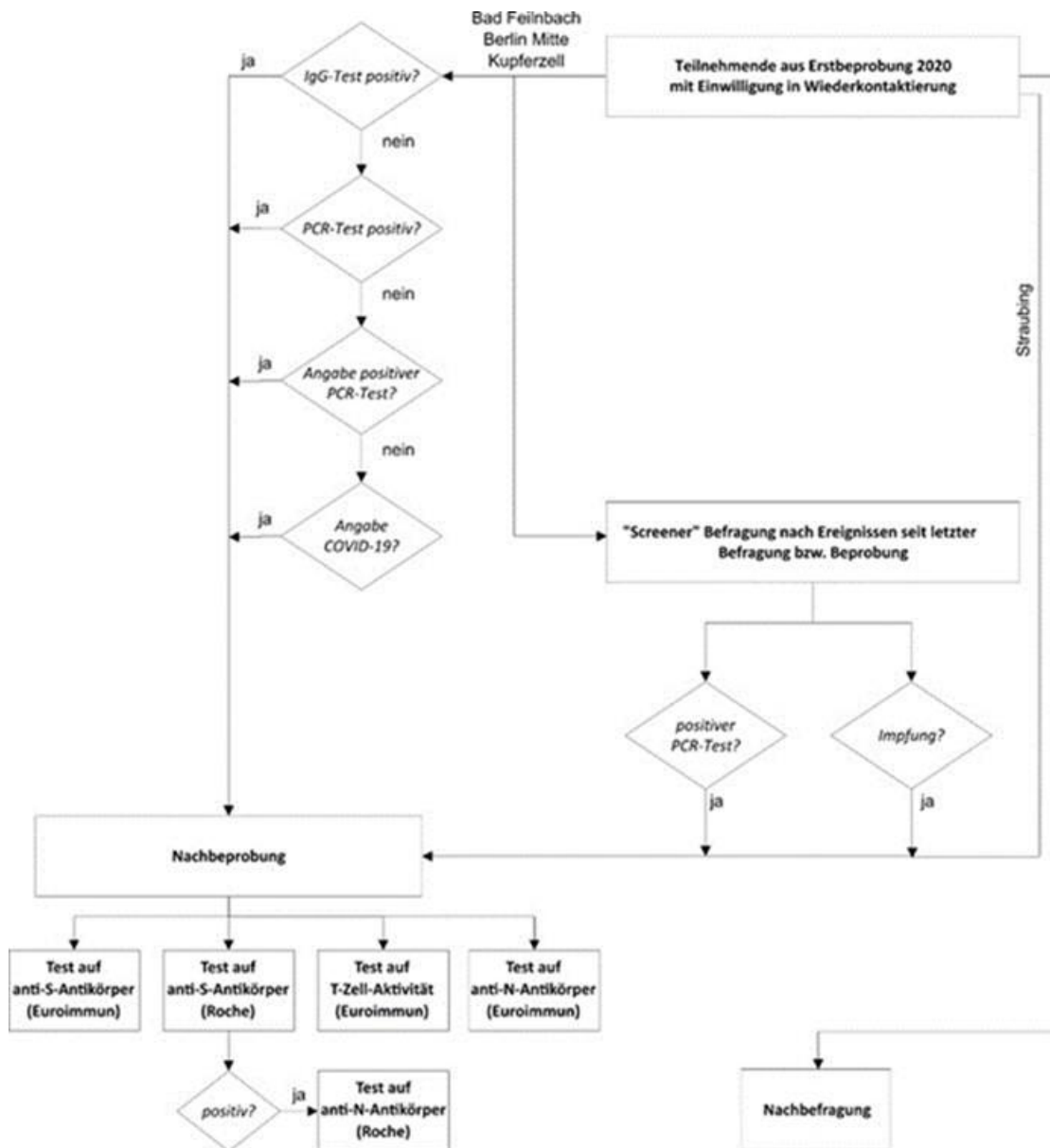
7. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

7.1. Studiendesign, Stichprobe, Studienablauf und Erhebungsinhalte

Die Wahl der Studienorte sowie die Stichprobenziehung der Studie CORONA-MONITORING *lokal* ist ausführlich im Journal of Health Monitoring beschrieben [2]. Die ursprünglich 8.999 Studienteilnehmenden waren zu Beginn der Studie CORONA-MONITORING *lokal* im Jahr 2020 mindestens 18 Jahre alt und in einer der untersuchten Gemeinden gemeldet.

Um den Antikörperstatus gegen SARS-CoV-2 der bereits im Jahr 2020 untersuchten Studienteilnehmenden [2] zu bestimmen, wurden im Rahmen der Studie CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up* in allen vier der im Jahr 2020 besuchten Studienorte Nachbeprobungen durchgeführt. Die Auswahl der Teilnehmenden und die durchgeführten Tests und Befragungen sind in Fehler Abbildung 3 als Flussdiagramm dargestellt.

Abbildung 3: Auswahl der Teilnehmenden, Labortests und Befragungen



Unter der Voraussetzung, dass eine Einwilligung der Studienteilnehmenden zur Wiederkontaktierung vorlag, wurden in Straubing alle Studienteilnehmenden des Jahres 2020 zu einer Nachbeprobung vor Ort eingeladen. In Kupferzell, Bad Feinbach und Berlin-Mitte erhielten zunächst alle Teilnehmenden des Jahres 2020 einen deutschsprachigen webbasierten „Screener-Fragebogen“ (siehe Tabelle 1), mit dem abgefragt wurde, ob sie zwischenzeitlich eine Infektion durchgemacht oder eine Impfung erhalten hatten. Zur Nachbeprobung eingeladen wurden dann alle Teilnehmenden, die mindestens eine der beiden Fragen mit Ja beantworteten oder in der Studie 2020 eine SARS-CoV-2-Infektion oder eine COVID-19-Erkrankung angegeben hatten oder bei denen im Rahmen der Studie ein

positives PCR-Ergebnis oder Antikörper gegen SARS-CoV-2 festgestellt worden waren. In Bad Feilnbach ist aus Kapazitätsgründen bei einer Tranche nur eine Stichprobe von 80 % der Teilnehmenden, die nach der Erstbefragung eine Impfung oder Infektion angaben, eingeladen worden, so dass 90 Teilnehmende nicht eingeladen werden konnten, obwohl sie die Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 1: Befragungsinhalte des Screener- und Nachbefragungsbogens

| Inhalte | Modus* | Erhebungsphase |
|--|----------------|--------------------------------|
| Instrument: Screener-Fragebogen | | |
| SARS-CoV-2-PCR-Test seit erster Teilnahme (positives Ergebnis, Grund für PCR-Test) | CAWI | 2-4 Wochen vor Nachbefragung |
| Krankenhausbehandlung wegen Covid-19 (Intensivstation, künstliche Beatmung) | CAWI | 2-4 Wochen vor Nachbefragung |
| COVID-19-Impfung (wann 1. und 2. Impfung, welcher Impfstoff) | CAWI | 2-4 Wochen vor Nachbefragung |
| Instrument: Nachbefragungsbogen | | |
| Alter und Geschlecht | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Allgemeiner Gesundheitszustand (auch im Vergleich zur Erstbefragung, Gewicht) | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Beschwerden seit Erstbefragung (Art und Dauer) | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Seit Erstbefragung neu aufgetretene Erkrankungen | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Seit Erstbefragung PCR Test auf SARS-CoV-2 (positiv, wenn ja wann, Grund für PCR-Test) | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Krankenhausbehandlung wegen Covid-19 (Intensivstation, künstliche Beatmung) | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Umsetzung von SARS-CoV-2 Schutzmaßnahmen | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| COVID-19 Impfung (wann 1., 2., 3. Impfung, welcher Impfstoff) | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Vorhaben COVID-19 Impfung | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |
| Ambulante und stationäre medizinische Behandlung seit Erstbefragung (wie oft, Dauer, Arbeitsunfähigkeit) | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbefragung |

| Inhalte | Modus* | Erhebungsphase |
|---|----------------|-----------------------------------|
| Gesundheitliche Alltagsbeeinträchtigungen (körperliche, emotionale Belastungen, Schlaf, soziale Teilhabe) | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbeprobung |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbeprobung |
| Soziale Beziehungen und Kontakte | CAWI oder CATI | 2-36 Wochen nach Nachbeprobung |

*CAWI: webbasierter Selbstausfüll-Fragebogen online; CATI: Computer-assistiertes Telefoninterview.

Mit den Teilnehmenden, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde online oder telefonisch ein Termin für die Nachbeprobung vereinbart. Die Nachbeprobung in Form von einer venösen Blutentnahme erfolgte in Berlin-Mitte in einem Studienzentrums im Rathaus Wedding. In Kupferzell, Bad Feilnbach und Straubing wurde eine Kombination aus Untersuchungsbussen und Räumen vor Ort genutzt. Für Studienteilnehmende, die mobil eingeschränkt waren, wurden die Kosten einer Taxifahrt zum Beprobungsort erstattet. Die individuellen Laborergebnisse der Blutuntersuchung wurden den Teilnehmenden in einem Ergebnisbericht postalisch mitgeteilt. Darin wurden die folgenden Messergebnisse mit ihren Referenzintervallen tabellarisch aufgeführt: Anti-SARS-CoV-2 IgG S-Antigen, anti-SARS-CoV-2 IgG N-Antigen, T-Zell-Aktivität anti-SARS-CoV-2.

Nach Abschluss aller Nachbeprobungen wurden alle Teilnehmenden, die einer Wiederkontaktierung zugestimmt hatten, gebeten, einen ausführlichen Fragebogen (Nachbefragungsbogen, siehe Tabelle 1) auszufüllen. Neben Impf- und Infektionsdaten sowie möglichen gesundheitlichen Folgen der SARS-CoV-2-Infektion wurde hier u. a. auch nach wiederkehrenden bzw. dauerhaften Beschwerden und neu aufgetretenen Erkrankungen gefragt, um das Auftreten von Langzeitfolgen (Long- / Post-COVID) untersuchen zu können. Dieser deutschsprachige webbasierte Fragebogen konnte bei Bedarf auch telefonisch ausgefüllt werden. Soweit wie möglich wurden etablierte Befragungsinstrumente und validierte Skalen eingesetzt [11-16], teilweise ergänzt oder modifiziert für den jeweiligen Befragungsmodus und die inhaltliche Ausrichtung der Studie. Der Studienablauf ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

Abbildung 4: Studienablauf



Studienpersonal

Die Studienteams bestanden aus ca. zehn Mitgliedern (Medizinischen Fachangestellten und Krankenschwestern), die bereits an der Studie CORONA MONITORING *lokal* beteiligt gewesen waren. Zur Vorbereitung ihrer Tätigkeit im Rahmen der Studie CORONA-MONITORING *lokal* - *Follow-up* wurden sie zu folgenden Themen geschult:

- Überblick zu Studienzielen
- Hintergrundwissen humorale und zelluläre Immunität
- Infektionsschutzmaßnahmen
- Empfang von Teilnehmenden und deren Aufklärung
- Abnahme von Blutproben
- Probenverarbeitung, -lagerung und -transport

Ablauf der Nachbeprobung

Nach der Begrüßung der Teilnehmenden im Studienzentrum erfolgte die Identifizierung der Teilnehmenden über einen Abgleich mit einem Lichtbildausweis. Anschließend klärte das Empfangspersonal über Ziel und Zweck der Studie sowie die Freiwilligkeit der Teilnahme und Rechte der Teilnehmenden auf und beantwortete eventuelle Rückfragen. Teilnehmende erhielten schon mit dem Anschreiben eine Einwilligungserklärung, wurden aber erst vor Ort gebeten, diese zu unterzeichnen. Die Einwilligung zur Studie und die Einwilligung zur Probenentnahme mussten mit „ja“ angekreuzt werden. Ohne diese beiden Einwilligungen durften Studienpersonen nicht an der Studie teilnehmen, Bioproben durften nicht entnommen werden.

Anschließend erfolgte die venöse Blutentnahme mittels Vacutainer-System in ein 8,5-ml-Röhrchen vom Typ „BD Vacutainer SST II Advance“ (Firma Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) mit Trenngel und Gerinnungsaktivator für die Antikörper-Tests und in ein 4-ml-Li-Heparin-Vollblutröhrchen (BD Vacutainer Li-Heparin (17 IU/mL)) zur Bestimmung der T-Zell-Reaktion (IGRA-Test).

Die Blutproben wurden direkt nach der Abnahme in den Laborraum gebracht. Die Serumröhrchen wurden 30 bis 45 Minuten nach Abnahme mit einer Tischzentrifuge vom Typ „Eppendorf Model 5702“ (Firma Eppendorf AG, Hamburg) für 12 Minuten mit 4.000 RPM (entspricht 3000 x g) zentrifugiert und anschließend in zwei Serumröhrchen (Schraubröhre 10 ml PP steril; Firma Sarstedt Ag & Co. KG, Rheinbach) abgefüllt, die im Kühlschrank gelagert wurden.

Das Vollblut aus den Lithium-Heparin-Röhrchen wurde auf 3 Stimulationsröhrchen (Firma Euroimmun) verteilt. Diese Röhrchen waren durch farbliche Deckel folgendermaßen gekennzeichnet: durchsichtig = Negativkontrolle, violett = Positivkontrolle, gelb = Teströhrchen. Nach dem Befüllen der Stimulationsröhrchen mit jeweils 500 µL Vollblut wurden diese für 22 Stunden in einen Brutschrank (Typ IN110, Firma Memmert GmbH & Co. KG) bei 37°C gestellt. Nach der Inkubation wurden die Proben mit einer Tischzentrifuge vom Typ „Eppendorf Model 5430“ (Firma Eppendorf AG, Hamburg) für 10 Minuten mit 12.000 RPM zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma in 3 neutrale Röhrchen (Firma Sarstedt) pipettiert. Um Verwechslungen auszuschließen, hatten diese Röhrchen die gleichen Deckelfarben wie die Stimulationsröhrchen; zudem waren die Laboretiketten durch entsprechende Suffixe kenntlich gemacht (N = negativ; P = positiv; T = Test). Anschließend wurden die Plasmaproben bis zum Transport in den Kühlschrank gestellt.

Alle Proben wurden täglich in aktiv gekühlten Transportboxen (Typ Dometic Group CoolFreeze CF 35; Firma Dometic Germany GmbH, Elmsdetten) bei 4°C mit einem Fahrzeug-Shuttle ans RKI transportiert und dort weiterverarbeitet. Einwilligungserklärungen und Teilnahmepläne wurden in verschlossenen Dokumentenkoffern ebenfalls mit dem Shuttle ans RKI transportiert.

Infektionsschutz im Rahmen der Datenerhebung

Im Studienzentrum wurden die Teilnehmenden aufgefordert, einen Mund-Nase-Schutz zu tragen, der ihnen bei Bedarf zur Verfügung gestellt wurde. Auch wurden die Teilnehmenden aufgefordert, Abstandsregeln einzuhalten. Das Untersuchungspersonal arbeitete in Arbeits- und Schutzkleidung und nutzte während der Blutentnahmen FFP2-Masken. Eine regelmäßige Reinigung, das Durchlüften sowie die Desinfektion genutzter Flächen wurde nach jeder Untersuchung durchgeführt. Teilnehmende mit Erkältungssymptomatik wurden gebeten, nicht ins Studienzentrum zu kommen.

Qualitätssicherung

Für alle Arbeitsschritte der Datenerhebung wurden vor Studienbeginn standardisierte Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures; SOPs) erstellt. Die Mitarbeitenden der Studienteams wurden intensiv in den standardisierten Abläufen gemäß dieser SOPs geschult. Alle Feldmitarbeitenden hatten bereits 2020 Erfahrungen in der Studie CORONA MONITORING lokal gesammelt und waren gut eingearbeitet. Eine regelmäßige Supervision durch die Feldleitung im Rahmen der Datenerhebung wurde durch regelmäßige Nachschulungen der Studienteams ergänzt. Bei Bedarf wurden zusätzliche individuelle Schulungen durchgeführt.

Für die Laboruntersuchungen erfolgte eine Dokumentation sämtlicher Vorgänge (von der Probenentnahme bis zum Eintreffen der Proben im epidemiologischen Zentrallabor des RKI sowie im Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene, Arbeitsbereich Hochpathogene Viren (ZBS1)) zur Qualitätssicherung (QS) und Vermeidung von Probenverwechslungen. Die eingesetzten Analyseverfahren (Bestimmung von Antikörpern und T-Zell-Reaktion) wurden in SOPs beschrieben und im Laufe der Studie akkreditiert.

Die erhobenen Daten wurden durch das Epidemiologische Datenzentrum des RKI (EDZ) nach festgelegten Kriterien qualitätsgesichert. Die Prüfroutinen sind in SOPs dargelegt.

Zusätzlich erfolgten prozessbegleitende Qualitätssicherungsmaßnahmen über ein in der Abteilung 2 des RKI implementiertes internes QS-Team. Die interne QS übernahm dabei

folgende Aufgaben: Teilnahme an Besprechungen, Beratung zu qualitätsrelevanten Studienaspekten, Dokumentensichtungen, Prüfung und Freigabe von SOPs, (Nach-) Schulungsbegleitungen, Supervisionen in den Studienzentren vor Ort, Supervisionen im Epidemiologischen Zentrallabor und ZBS1 und das Monitoren von Prozessen u. a. im Bereich der Survey-Administration und der Daten-QS. Die Ergebnisse der qualitätssichernden Prozessbegleitungen und daraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen wurden in schriftlichen Qualitätsberichten festgehalten und an die Verantwortlichen der begutachteten Bereiche zurückgemeldet. Die Umsetzung der Handlungsempfehlungen wurde evaluiert.

Labordiagnostik

Zur Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 wurden verschiedene kommerzielle Labortests der Firmen Euroimmun (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck) und Roche (Roche Holding AG, Basel) eingesetzt. Nachdem zur Zeit der Studie CORONA-MONITORING *lokal* nur ein semiquantitativer Test auf Antikörper gegen das Spike-Protein des SARS-CoV-2 ("Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG)") zur Verfügung gestanden hatte, konnten nun verschiedene Tests eingesetzt werden: Ein quantitativer ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)-Test auf IgG-Antikörper gegen das Spike-Protein (S-Protein) und ein semiquantitativer ELISA-Test auf IgG-Antikörper gegen das Nukleokapsid-Protein (N-Protein) der Firma Euroimmun sowie der quantitative ECLIA (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay)-Test auf anti-S-Antikörper und der qualitative ECLIA-Test auf anti-N-Antikörper der Firma Roche (siehe Tabelle 2). Alle Tests beruhen auf den ursprünglichen Wildtyp-Proteinsequenzen des Virusisolats Wuhan-Hu-1 [17].

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse über die Zeit zu erreichen, wurden Proben, die in der ersten Erhebung 2020 mit dem semiquantitativen Test auf anti-S-Antikörper (Euroimmun) positiv oder grenzwertig gemessen worden waren, nochmals mit dem quantitativen Test auf anti-S-Antikörper (Euroimmun) nachgemessen. Zu diesem Zweck wurden die Proben von 2020 aufgetaut, wohingegen die übrigen Messungen mit frischem Probenmaterial durchgeführt wurden. In der Literatur ist belegt, dass IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 sehr stabil gegenüber unterschiedlichen Lagerungsbedingungen sind [18]. Die Antikörper-Tests der Firma Euroimmun wurden automatisiert auf dem Hochdurchsatz-Analyzer "EUROLab Workstation ELISA" (Euroimmun) im Epidemiologischen Zentrallabor des

RKI durchgeführt, während die Antikörper-Tests der Firma Roche im Labor des Kooperationspartners Bundeswehrkrankenhaus Berlin gemessen wurden.

Tabelle 2: Eigenschaften der verwendeten Antikörper-Tests laut Hersteller

| | Anti-S (Euroimmun)¹ | Anti-N (Euroimmun)¹ | Anti-S (Roche)² | Anti-N (Roche)³ |
|----------------------------------|---|---|--|--|
| Testname | Anti-SARS-CoV-2-Quantivac-ELISA (IgG) | Anti-SARS-CoV-2-NCP-ELISA (IgG) | Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S | Elecsys Anti-SARS-CoV-2 |
| Testprinzip | ELISA | ELISA | ECLIA | ECLIA |
| Testergebnis | quantitativ | semiquantitativ | quantitativ | qualitativ |
| Antigen | Spike S1-Domäne | Nukleokapsid (modifiziert)* | Spike RBD Domäne | Nukleokapsid |
| Detektierte Antikörper | IgG | IgG | Gesamtantikörper | Gesamtantikörper |
| Sensitivität (Hersteller) | 90,3 % (Probennahme >10 Tage nach Symptombeginn) | 94,6 % (Probennahme >10 Tage nach Symptombeginn) | 98,8 % (Probennahme ≥ 14 Tage nach positivem PCR) | 99,5 % (Probennahme ≥ 14 Tage nach positivem PCR) |
| Spezifität (Hersteller) | 99,8 % | 99,8 % | 99,96 % | 99,5 % |

1 https://www.coronavirus-diagnostik.de/documents/Indications/Infections/Coronavirus/EI_2606_D_DE_E.pdf

2 https://a.storyblok.com/f/94122/x/5664b636a2/factsheet-elecsys-anti-sars-cov-2-s_v1.pdf

3 <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-sars-cov-2.html>

* Laut Hersteller enthält die modifizierte Sequenz des Nukleokapsid-Proteins keine unspezifischen Epitope.

Der 2020 verwendete semiquantitative Test auf anti-S-Antikörper (Euroimmun) sowie drei der hier verwendeten Tests wurden in einer vergleichenden Analyse des Paul-Ehrlich-Instituts und der Universität Frankfurt am Main bezüglich ihrer Testgüte geprüft [19]. Bei Anwendung 30 Tage nach Symptombeginn zeigte sich hier eine allgemeine Sensitivität von 89,7 % (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S (anti-S), Roche), 84,6 % (Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG) (anti-S), Euroimmun), 82,1 % (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (anti-N), Roche) und 79,5 % (Anti-SARS-CoV-2-NCP-ELISA (IgG) (anti-N), Euroimmun).

Alle Proben wurden zusätzlich im Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS1) des RKI mit einem weiteren Test auf anti-S-Antikörper („Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA“ (Wantai, qualitativ, Gesamtantikörper, Spike RBD Domäne als Antigen) und einem Surrogat

Virusneutralisationstest („Genscript SARS-CoV-2 sVNT“ (Genscript, qualitativ, neutralisierende Antikörper, Spike RBD Domäne als Antigen)) untersucht. Beide Tests sind auch in der oben genannten Studie vergleichend untersucht worden und zeigten dort eine hohe Sensitivität (92,3 % (Wantai) und 89,7 % (Genscript)) und Spezifität (99,3 % (Wantai) und 100 % (Genscript) [19]).

Zusätzlich zu den Antikörper-Tests wurden quantitative Interferon-Gamma Release Assays (IGRA, Euroimmun) auf dem Hochdurchsatz-Analyser "EUROLab Workstation ELISA" (Euroimmun) gemessen, um auch Informationen über die zelluläre Immunreaktion der Studienteilnehmenden zu erhalten. Der IGRA-Test von Euroimmun detektiert Interferon- γ , welches T-Zellen nach Stimulation durch z. B. virale Antigene freisetzen. Um zu testen, ob T-Zellen aus dem Blut der Studienteilnehmenden spezifisch durch das SARS-CoV-2-Spike-Protein stimulierbar sind, wird ein Pool aus Peptidfragmenten des S1-Proteins zu den Zellen gegeben. Bei Vorhandensein SARS-CoV-2-spezifischer T-Zellen erfolgt daraufhin die Freisetzung von Interferon- γ , das in einem nachfolgenden Analyseschritt detektiert wird. Alle hier verwendeten Spike-Protein-basierten Tests richten sich gegen die S1-Untereinheit des Spike-Proteins, der auch die Rezeptor-Binde-Domäne (RBD) beinhaltet, gegen die sich die meisten neutralisierenden Antikörper richten [20]. Verschiedene Coronaviren unterscheiden sich in der S1-Untereinheit sehr viel mehr als im übrigen Teil des Proteins (S2-Untereinheit), so dass Kreuzreaktionen mit saisonal endemisch zirkulierenden Coronaviren (Betacoronaviren: HCoV-HKU1 und HCoV-OC43, Alphacoronaviren: HCoV-229E und HCoV-NL63) häufiger mit der S2-Untereinheit beobachtet werden [21, 22]. Daher sind „falsch-positive“ Ergebnisse basierend auf Kreuzreaktionen hier eher unwahrscheinlich.

Auswertungsmethoden Langzeitfolgen

Entlang eines Kohortendesigns wurden Personen mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion (Exposition) zum Basiszeitpunkt (Erstbeprobung zwischen Mai und Dezember 2020, vgl. Abbildung 6) klassifiziert. Dazu werden die Ergebnisse der Blutentnahme (IgG-Wert) und des Rachenabstrichs (PCR-Test) im Studienzentrum sowie die Selbstangaben der Teilnehmenden aus dem Kurzfragebogen (siehe Tabelle 1) am Studientag (COVID-19-Arzt Diagnose durch Labortest) und dem Langfragebogen etwa 1-2 Wochen später (positiver Labortest, COVID-19-Arzt Diagnose) herangezogen. Alle Teilnehmende, die auch an der Nachbefragung

teilnahmen (zwischen Oktober 2021 und Januar 2022, vgl. Abbildung 6) wurden u. a. hinsichtlich ihres selbsteingeschätzten derzeitigen Gesundheitszustandes bzw. dessen Veränderung seit der ersten Teilnahme im Studienzentrum sowie hinsichtlich selbstberichteter Gesundheitsprobleme seit der ersten Teilnahme im Studienzentrum (Endpunkte) betrachtet. Teilnehmende, die im Nachbefragungsbogen (siehe Tabelle 1) erstmals eine SARS-CoV-2-Infektion seit ihrer ersten Teilnahme im Studienzentrum (positiver PCR-Test) angaben, wurden als Neu-Infizierte definiert. Die Gruppe der Neu-Infizierten wurde separat zur Gruppe der zur Basisuntersuchung Infizierten mitgeführt; beide Gruppen wurden mit den Nie-Infizierten (d. h. keine SARS-CoV-2-Infektion sowohl zum Basiszeitpunkt als auch während der Nachbeobachtungszeit) verglichen. Zu beachten ist für die Gruppe der Neu-Infizierten allerdings, dass im Gegensatz zu den bereits zum Basiszeitpunkt infizierten Teilnehmenden die zeitliche Reihenfolge von Auftreten der Infektion und Auftreten des jeweiligen Gesundheitsproblems im Nachbeobachtungszeitraum unklar ist.

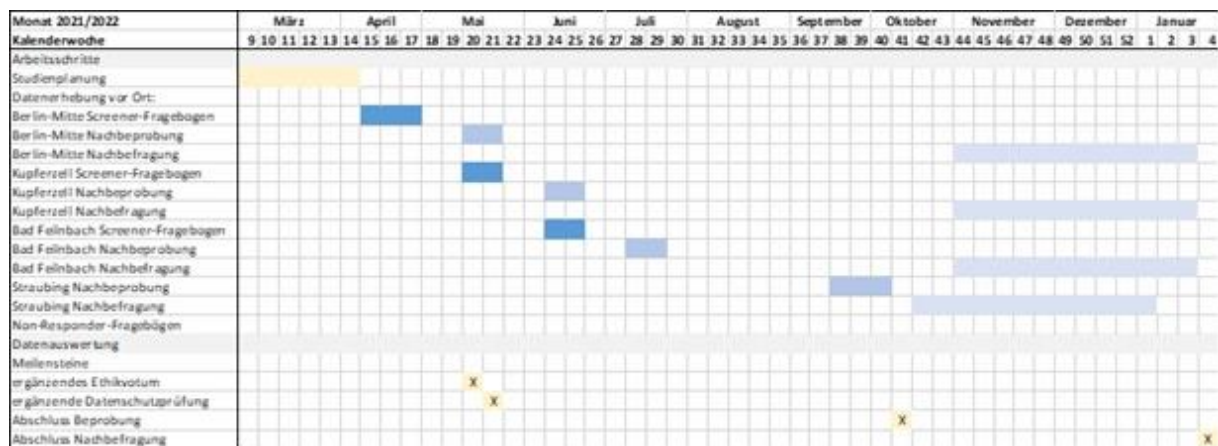
Da in Straubing eine Nachbeprobung sämtlicher Teilnehmenden im September / Oktober 2021 stattfand (vgl. Abbildung 6), kann bezogen auf diesen einen Studienort eine erweiterte Definition der Neu-Infizierten und Nie-Infizierten erfolgen, für die zusätzlich zur Selbstangabe zu PCR-Tests im Nachbefragungsbogen auch die in den Blutproben gemessenen IgG-N-Antikörper herangezogen werden. Da Impfungen ab dem Jahr 2021 zunehmend für die Bevölkerung zur Verfügung standen (im Gegensatz zur Nicht-Verfügbarkeit im Basiszeitraum im Jahr 2020), wurden Neu-Infizierte und Nie-Infizierte in dieser Subgruppenanalyse zusätzlich entsprechend ihres Impfstatus' (gemäß Selbstangabe im Nachbefragungsbogen) differenziert. Die IgG-S-Antikörper wurden für die erweiterte Definition der Neu- und Nie-Infizierten und die Differenzierung nach Impfstatus nicht herangezogen, da diese sowohl nach einer SARS-CoV-2-Infektion als auch nach einer Impfung gebildet werden können.

8. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Abbildung 5 zeigt den Arbeits- und Zeitplan der Studie CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up*, einschließlich erreichter Meilensteine. Da die Blutabnahmen vor Ort einen großen Zeit- und Personalaufwand benötigten und zeitgleich im Studienzeitraum weitere SARS-CoV-2-Studien durchgeführt wurden, erstreckten sich die Nachbeprobungen an den vier Orten über

den gesamten Sommer und Herbst 2021. Dies führte dazu, dass der Nachbefragungszeitraum erst nach Ende der Projektlaufzeit abgeschlossen werden konnte und daher auch der vollständig kodierte und qualitätsgesicherte Datensatz mit den Ergebnissen von Nachbeprobung und Nachbefragung erst am 04.04.2022 für die Auswertung zur Verfügung gestellt werden konnte. Aufgrund der daraus resultierenden Kürze der Zeit verzögerte sich der Abschlussbericht.

Abbildung 5: Arbeits- und Zeitplan



9. Ergebnisse CORONA-MONITORING lokal - Follow-up

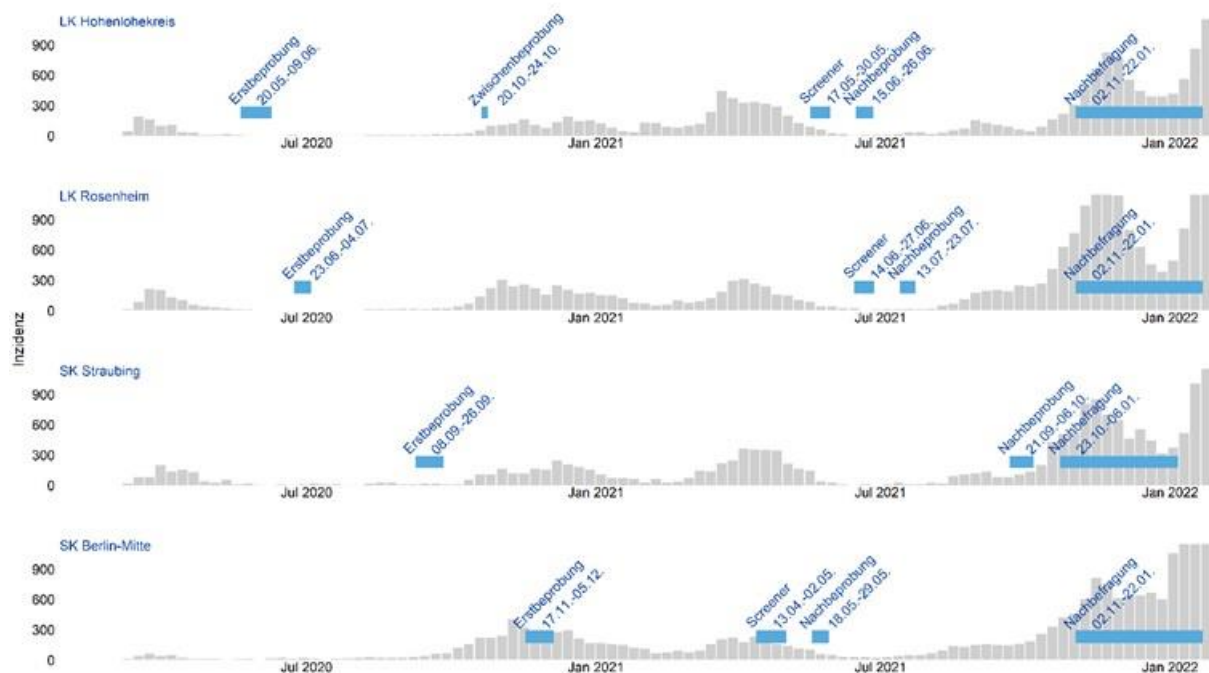
9.1. Ausgangslage in den Studienorten

In Abbildung 6 ist die Inzidenz in den zu den vier untersuchten Gemeinden gehörenden Land- bzw. Stadtkreisen im Verlauf der Jahre 2020 und 2021 in grau dargestellt. In blau sind die Erhebungszeiträume der Studie CORONA-MONITORING lokal (2020) sowie des Follow-ups (2021) angegeben. Es ist zu erkennen, dass im Herbst 2020 in allen Gemeinden die zweite Infektionswelle begann, die im Frühjahr 2021 in die dritte Welle überging. Nach einem Absinken der Infektionszahlen im darauffolgenden Sommer begann im Herbst 2021 die vierte Welle.

Die Nachbeprobungen erfolgten in den vier Studienorten zu unterschiedlichen Zeitpunkten und damit unvermeidlicherweise vor dem Hintergrund eines jeweils aktuell unterschiedlichen Infektions- und Impfeschehens: Während die Nachbeprobung in Berlin noch in der dritten Welle (18. - 29.05.2021) und zur Zeit eines eingeschränkten Schulbetriebs

vor den Sommerferien erfolgte, lag sie für Kupferzell und Bad Feilnbach in der „Corona-Sommerpause“ (15. - 26.06.2021 bzw. 13. - 23.07.2021), jedoch ebenfalls noch vor den Sommerferien. In Straubing erfolgte die Nachbeprobung erst im Herbst in der beginnenden vierten Welle (21.09. - 10.10.2021.). Die Erstbeprobungen im Rahmen der Studie CORONA MONITORING *lokal* erfolgten 2020, bevor ein Impfstoff gegen SARS-CoV-2 verfügbar war. Im Gegensatz dazu waren zu den Zeiten der Nachbeprobungen 2021 bereits große Teile der Gesamtbevölkerung mindestens einmal geimpft (siehe Abbildung 1). Das bedeutet, dass der Nachweis von anti-S-Antikörpern im Blut der Studienteilnehmenden entweder auf eine durchgemachte Infektion oder auf eine Impfung zurückzuführen sein kann.

Abbildung 6: Entwicklung der SARS-CoV-2 Inzidenz* und Studienzeiträume in den untersuchten Gemeinden 2020-2022



* SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de> (31.05.2022); zur besseren Darstellung niedrigerer Inzidenzen sind die Inzidenzwerte bei 1.150 gekappt

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass im Frühjahr 2021 die Alpha-Variante (VOC B.1.1.7) und im Sommer 2021 die Delta-Variante (VOC B.1.617.2) des SARS-CoV-2-Virus in Deutschland das Infektionsgeschehen dominierte (siehe Abbildung 1). Die verfügbaren Impfstoffe basieren jedoch auf der ursprünglichen Sequenz des Virus (Virusisolat Wuhan-Hu-1 [17]). Es besteht also eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass Geimpfte, die eine Immunreaktion gegen das Ursprungsvirus erlernt haben, gegen Varianten nicht so gut geschützt sind. Tatsächlich

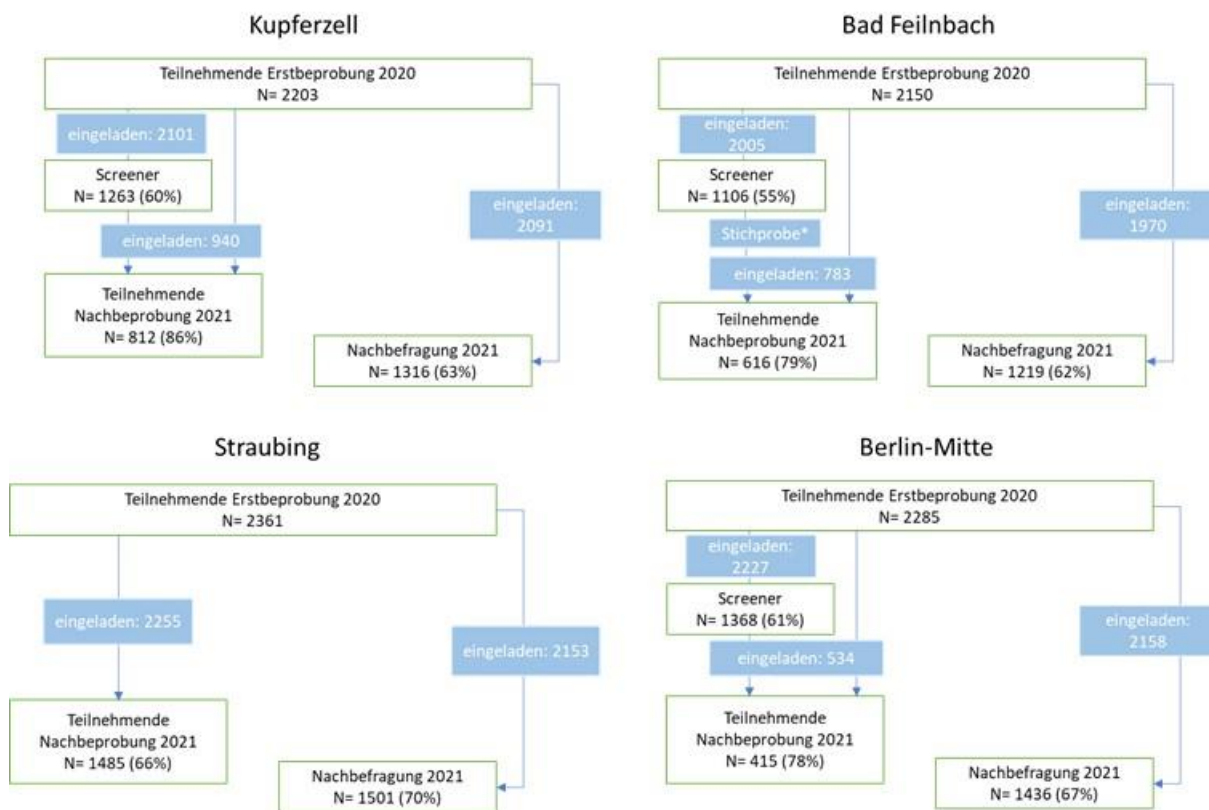
erkennen Gedächtnis-B-Zellen, die wichtig für eine erfolgreiche Antikörper-Antwort sind, die Alpha-, Delta- und vor allem die Omikron-Variante, die seit Ende 2021 dominierend ist, schlechter [23]. Bioinformatische Untersuchungen ergaben aber, dass die Mehrzahl der T-Zell-Epitope in den verschiedenen Varianten konserviert ist, so dass vermutlich ein Schutz durch T-Zell-Immunität weiterhin besteht, wie auch experimentell bestätigt werden konnte [23]. Diese Ergebnisse decken sich mit aktuellen Beobachtungen, dass SARS-CoV-2-Impfungen zwar nicht mehr gut vor einer Infektion mit der Omikron-Variante schützen [10], jedoch weiterhin schwere Krankheitsverläufe verhindern können [9].

Während diese äußeren Bedingungen auf alle vier Studienorte gleichermaßen zutreffen, sind die bevölkerungsgeographischen Gegebenheiten unterschiedlich: Kupferzell im Hohenlohekreis (Baden-Württemberg) und Bad Feilnbach im Landkreis Rosenheim (Bayern) sind Orte in einer eher ländlichen Region mit Einwohnerzahlen von gut 5.000 bzw. knapp 7.000. Die beiden anderen Studienorte sind urban: Straubing (Einwohnerzahl knapp 46.000) ist eine Stadt in Bayern und Berlin-Mitte ein Bezirk mit noch weitaus mehr Einwohner*innen (gut 323.000). Die hier angegebenen Einwohnerzahlen umfassen jeweils Einwohner*innen ab 18 Jahren zu Beginn der Studie CORONA-MONITORING *lokal*. Da bei der Erstbeprobung 2020 aus jeder Gemeinde etwa 2.000 Personen an der Studie CORONA-MONITORING *lokal* teilgenommen, ist der Anteil an der Gesamtbevölkerung in den kleinen Gemeinden sehr viel größer.

9.2 Beschreibung der Studienpopulation

Von den insgesamt 8.999 Teilnehmenden der Studie CORONA-MONITORING *lokal* wurden alle 8.372 Teilnehmende, die einer Wiederkontaktierung zugestimmt hatten, zur Nachbefragung und gemäß den oben beschriebenen Einschlusskriterien 4.512 Teilnehmende zur Nachbeprobung eingeladen. Von den eingeladenen haben 3.328 (74 %) an der Nachbeprobung und 5.472 (65 %) an der Nachbefragung teilgenommen. Der Verlauf der Teilnehmendengewinnung für die einzelnen Gemeinden ist in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7: Verlauf der Teilnehmendengewinnung



Die Teilnahmequote für die Nachbefragung war in allen Gemeinden mit 62 % bis 70 % ähnlich, variierte bei der Nachbefragung aber stärker: 66 % in Straubing (alle Teilnehmende waren wieder eingeladen) und 78 % bis 86 % in den anderen Orten (Geimpfte und Genesene wieder eingeladen).

Die demographische Verteilung der Studienteilnehmenden in der Studie CORONA-MONITORING *lokal* (Erstbefragung 2020) [1] und der hier berichteten *Follow-up*-Studie (Nachbefragung 2021) sind in Tabelle 3 dargestellt. Da für die *Follow-up*-Studie gezielt genesene oder geimpfte Studienteilnehmende rekrutiert wurden, liegt hier keine repräsentative Stichprobe vor, die nach Gewichtung eine bevölkerungsbezogene Seroprävalenzschätzung erlauben würde. Der Vergleich der ungewichteten demographischen Variablen der beiden Studienpopulationen gibt aber Aufschluss über mögliche Selbstselektion bei der Wiederteilnahme: An der *Follow-up*-Studie nahmen weiterhin etwas mehr Frauen als Männer teil. Es gab eine deutliche Verschiebung hin zu den älteren Altersgruppen und von niedrigen zu mittleren Bildungsgruppen.

Tabelle 3: Vergleich demographischer Merkmale der Studienteilnehmenden in den Studien CORONA-MONITORING *lokal* (Erstbeprobung) und *lokal - Follow-up* (Nachbeprobung)*

| | Erstbeprobung 2020 | | Nachbeprobung 2021 | |
|---------------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| | n | % | n | % |
| Geschlecht | | | | |
| Weiblich | 4.773 | 53,0 | 1.801 | 54,1 |
| Männlich | 4.226 | 47,0 | 1.527 | 45,9 |
| Total | 8.999 | 100,0 | 3.328 | 100,0 |
| Alter | | | | |
| 18 - 34 Jahre | 2.710 | 30,1 | 659 | 19,8 |
| 35 - 49 Jahre | 2.204 | 24,5 | 695 | 20,9 |
| 50 - 64 Jahre | 2.260 | 25,1 | 990 | 29,7 |
| 65 - 74 Jahre | 1.027 | 11,4 | 578 | 17,4 |
| 75+ Jahre | 798 | 8,9 | 406 | 12,2 |
| Total | 8.999 | 100,0 | 3.328 | 100,0 |
| ISCED (2011) - Bildungsgruppen | | | | |
| Niedrig | 1.260 | 14,1 | 353 | 10,6 |
| Mittel | 4.051 | 45,3 | 1.640 | 49,4 |
| Hoch | 3.623 | 40,6 | 1.329 | 40,0 |
| Total | 8.934 | 100,0 | 3.322 | 100,0 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Die soziodemografischen Merkmale und wichtigsten serologischen Ergebnisse der Studie CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up* sind in Tabelle 4 für Studienteilnehmende, die an der Nachbeprobung 2021 teilgenommen haben, dargestellt. Insgesamt war im Jahr 2021 der Anteil der Teilnehmenden mit positivem Befund für anti-S-IgG-Antikörper in den Beprobungspopulationen in allen vier Studienorten mit >9 % sehr hoch (siehe Tabelle 4). Dies reflektiert die unter den nachbeprobten Studienteilnehmenden sehr hohen Quoten mindestens einmal Geimpfter von 89 % bis 95 % (siehe Tabelle 4). Dabei gelten hier jene Studienteilnehmende als geimpft, die in einem der Fragebögen eine Impfung vor dem Tag der Nachbeprobung angegeben haben. Für die Orte Kupferzell, Bad Feilnbach und Berlin-Mitte erklärt sich diese hohe Impfquote unter den Teilnehmenden größtenteils aus der expliziten Rekrutierung Geimpfter oder Genesener, darf also nicht auf die

Gesamtbevölkerung übertragen werden. Aber auch in Straubing, wo alle Teilnehmenden mit Bereitschaft zur Wiederkontaktierung zur Nachbeprobung eingeladen wurden, lag die Erstimpfquote zum Zeitpunkt der Nachbeprobung im Herbst 2021 bei 95,4 %.

Tabelle 4: Soziodemografische Merkmale und wichtigste serologische Ergebnisse der Studienpopulation der Nachbeprobung CORONA-MONITORING lokal - Follow-up*

| | Kupferzell | | Bad Feilnbach | | Straubing | | Berlin-Mitte | | Total | |
|--|------------|------|---------------|------|-----------|------|--------------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Geschlecht | | | | | | | | | | |
| Weiblich | 422 | 52,0 | 328 | 53,2 | 825 | 55,6 | 226 | 54,5 | 1.801 | 54,1 |
| Männlich | 390 | 48,0 | 288 | 46,8 | 660 | 44,4 | 189 | 45,5 | 1.527 | 45,9 |
| Total | 812 | 100 | 616 | 100 | 1.485 | 100 | 415 | 100 | 3.328 | 100 |
| Alter | | | | | | | | | | |
| 18 - 34 Jahre | 183 | 22,5 | 86 | 14,0 | 307 | 20,7 | 83 | 20,0 | 659 | 19,8 |
| 35 - 49 Jahre | 164 | 20,2 | 122 | 19,8 | 343 | 23,1 | 66 | 15,9 | 695 | 20,9 |
| 50 - 64 Jahre | 254 | 31,3 | 228 | 37,0 | 404 | 27,2 | 107 | 25,1 | 990 | 29,7 |
| 65 - 74 Jahre | 135 | 16,6 | 103 | 16,7 | 255 | 17,2 | 85 | 20,5 | 578 | 17,4 |
| 75+ Jahre | 76 | 9,4 | 77 | 12,5 | 176 | 11,9 | 77 | 18,6 | 406 | 12,2 |
| Total | 812 | 100 | 616 | 100 | 1.485 | 100 | 415 | 100 | 3.328 | 100 |
| ISCED (2011) - Bildungsgruppen | | | | | | | | | | |
| Niedrig | 97 | 12,0 | 63 | 10,2 | 176 | 11,9 | 17 | 4,1 | 353 | 10,6 |
| Mittel | 434 | 53,6 | 316 | 51,4 | 761 | 51,3 | 129 | 31,2 | 1.640 | 49,4 |
| Hoch | 279 | 34,4 | 236 | 38,4 | 546 | 36,8 | 268 | 64, | 1.329 | 40 |
| Total | 810 | 100 | 615 | 100 | 1.483 | 100 | 414 | 100 | 3.322 | 100 |
| zum Zeitpunkt der Nachbeprobung min. 1x geimpft (nur Nachbefragung) | | | | | | | | | | |
| nein | 47 | 7,0 | 56 | 10,8 | 57 | 4,6 | 39 | 11,0 | 199 | 7,2 |
| ja | 621 | 93,0 | 461 | 89,2 | 1.175 | 95,4 | 314 | 89,0 | 2.571 | 92,8 |
| Total | 668 | 100 | 517 | 100 | 1.232 | 100 | 353 | 100 | 2.770 | 100 |
| anti-S-IgG-Antikörper (quant. ELISA, Euroimmun) | | | | | | | | | | |
| Negativ/ Grenzwertig | 47 | 5,8 | 28 | 4,5 | 104 | 7,0 | 35 | 8,4 | 214 | 6,4 |
| Positiv | 765 | 94,2 | 588 | 95,5 | 1.381 | 93,0 | 380 | 91,6 | 3.114 | 93,6 |
| Total | 812 | 100 | 616 | 100 | 1.485 | 100 | 415 | 100 | 3.328 | 100 |

| | Kupferzell | | Bad Feilnbach | | Straubing | | Berlin-Mitte | | Total | |
|---|------------|------|---------------|------|-----------|------|--------------|------|-------|------|
| Spezifische T-Zell-Reaktion gegen SARS-CoV-2 (IGRA, Euroimmun) | | | | | | | | | | |
| Negativ/ Grenzwertig | 111 | 14,5 | 112 | 19,6 | 309 | 23,3 | 78 | 23,4 | 610 | 20,4 |
| Positiv | 653 | 85,5 | 459 | 80,4 | 1.018 | 76,7 | 256 | 76,6 | 2.386 | 79,6 |
| Total | 764 | 100 | 571 | 100 | 1.327 | 100 | 334 | 100 | 2.996 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Tabelle 5: Vergleich des anti-S-IgG-Antikörperstatus (Euroimmun) mit Test auf neutralisierende Antikörper (Genscript SARS-CoV-2 sVNT)*

| | Anti-S-IgG-Antikörper (Euroimmun) | | | | | |
|--|-----------------------------------|------|---------|------|-------|------|
| | Negativ/grenzwertig | | Positiv | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Neutralisierende Antikörper (Genscript) | | | | | | |
| positiv | 13 | 6,1 | 2.928 | 94,0 | 2.941 | 88,4 |
| negativ | 201 | 93,9 | 186 | 6,0 | 387 | 11,6 |
| total | 214 | 100 | 3.114 | 100 | 3.328 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

In Tabelle 6 ist der anti-S-Antikörperstatus (Euroimmun) aufgeschlüsselt nach Fragebogenangabe zu Impfung und Infektion für:

- „immunologisch naive“ Teilnehmende, die angaben, weder geimpft noch infiziert gewesen zu sein
- „nur genesene“ Teilnehmende, die angaben, infiziert, aber nicht geimpft gewesen zu sein
- „nur geimpfte“ Teilnehmende, die angaben, geimpft, aber nicht infiziert gewesen zu sein. Dabei wird unterschieden zwischen nur 1x geimpften und mindestens 2x geimpften Teilnehmenden.
- „genesen und geimpfte“ Teilnehmende, die angaben, mindestens 1x geimpft worden und mindestens einmal infiziert gewesen zu sein

Sowohl von den „zweifach geimpften“ als auch von den „geimpft und genesenen“ Teilnehmenden zeigten 98 % anti-S-Antikörper. D. h. nur 2 % dieser Teilnehmenden haben

entweder keine oder nur wenige Antikörper gebildet, haben sie mit der Zeit bereits wieder verloren oder haben ein falsch negatives Testergebnis oder eine falsche Angabe im Fragebogen gemacht. Unter den Studienteilnehmenden sind nach einer einzelnen Impfung 90 % und nach Infektion 69 % positiv für anti-S-Antikörper. Das bedeutet, dass einige Menschen nach einer Infektion oder einer einmaligen Impfung noch keine stabil hohen Antikörperkonzentrationen erreichen. Von den „naiven“ Teilnehmenden wurde fast die Hälfte positiv auf anti-S-Antikörper getestet. Diese Teilnehmenden haben im Fragebogen keine mit PCR-Test bestätigte Infektion oder Impfung angegeben, waren aber vermutlich (unbemerkt) infiziert. Eine positive T-Zell Reaktion ist unter den nur Geimpften seltener (75% der „nur 1x geimpften“ und 83 % der „min. 2x geimpften“) als ein positiver Antikörpertest (90 % bzw. 98 %). Unter den „nur Genesenen“ (71 % positive T-Zell-Reaktion und 69 % positiv im Antikörpertest) und unter den „Genesen und Geimpften“ (97 % positive T-Zell-Reaktion und 98 % positiv im Antikörpertest) sind T-Zell-Reaktion und Antikörpertest aber ähnlich häufig positiv.

Tabelle 6: Anti-S-IgG-Antikörperstatus und T-Zell-reaktion abhängig von Impfung oder Infektion*

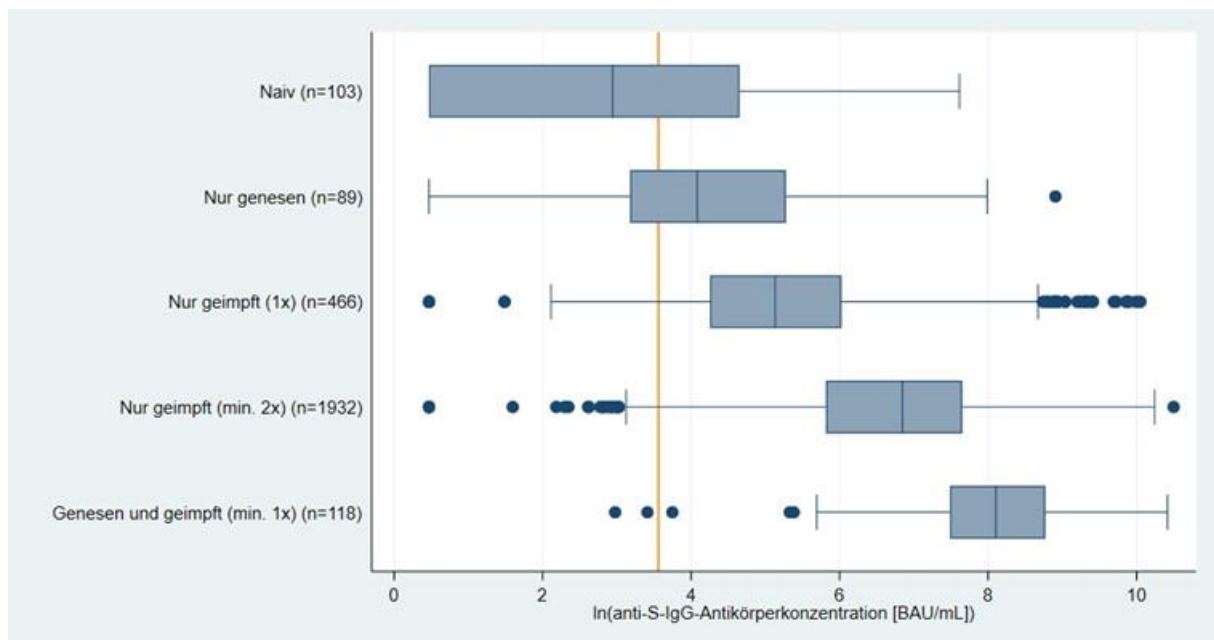
| | „nativ“ | | „nur genesen“ | | „nur geimpft“ (1x) | | „nur geimpft“ (min. 2x) | | „genesen und geimpft“ (min. 1x) | | Total | |
|--|---------|------|---------------|------|--------------------|------|-------------------------|------|---------------------------------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| anti-S-IgG-Antikörper (quant. ELISA, Euroimmun) | | | | | | | | | | | | |
| Negativ/ Grenzwertig | 53 | 51,5 | 28 | 31,5 | 48 | 10,3 | 36 | 1,9 | 2 | 1,7 | 167 | 6,2 |
| Positiv | 50 | 48,5 | 61 | 68,5 | 418 | 89,7 | 1.896 | 98,1 | 116 | 98,3 | 2.541 | 93,8 |
| Total | 103 | 100 | 89 | 100 | 466 | 100 | 1.932 | 100 | 118 | 100 | 2.708 | 100 |
| T cell reaction (IGRA, Euroimmun) | | | | | | | | | | | | |
| Negativ/ Grenzwertig | 63 | 72,4 | 24 | 28,9 | 105 | 25,3 | 298 | 17,1 | 3 | 2,7 | 493 | 20,3 |
| Positiv | 24 | 27,6 | 59 | 71,1 | 310 | 74,7 | 1.441 | 82,9 | 107 | 97,3 | 1.941 | 79,7 |
| Total | 87 | 100 | 83 | 100 | 415 | 100 | 1.739 | 100 | 110 | 100 | 2.434 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

9.3 Abhängigkeit der anti-S-Antikörperkonzentration von Impfung und / oder Infektion

In Abbildung 8 ist die Verteilung der anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen (Euroimmun) je nach dem zum Nachbeprobungszeitpunkt angegebenen Impf- bzw. Infektionsstatus der Studienteilnehmenden deskriptiv als Box-Plots dargestellt. Dabei ist es aus statistischen Gründen angemessen, mit logarithmierten Werten zu rechnen. Diese ersten deskriptiven Ergebnisse (siehe Abbildung 8) lassen vermuten, dass Antikörperkonzentrationen im Durchschnitt nach zweifacher Impfung oder Impfung und Infektion höher ausfallen als nur nach Infektion. Es ist hier jedoch zu berücksichtigen, dass andere Merkmale wie Alter, Geschlecht, Art des Impfstoffes und Zeit seit Impfung oder Infektion ebenfalls einen Einfluss auf die Antikörperkonzentration haben, wobei auch komplexe Interaktionen zwischen den Merkmalen möglich sind. Die in den einzelnen Gruppen zum Teil recht kleinen Fallzahlen verhindern hier eine derartig komplexe Analyse, wohingegen die Gruppe der zweifach Geimpften im Folgenden detaillierter untersucht wird (siehe Absatz 9.5).

Abbildung 8: Box-Plot der logarithmierten anti-S-IgG-Antikörperkonzentration in BAU/mL (quant. ELISA, Euroimmun) nach Impf- bzw. Infektionsstatus (n=2.708)*



*Die rote Linie gibt den Grenzwert zwischen den Kategorien „grenzwertig / negativ“ und „positiv“ an

9.4 Verlauf der anti-S-Antikörperkonzentration nach Infektion über die Zeit

In 2020 war beobachtet worden, dass je nach Studienort bei 11,0 % bis 52,5 % der Personen mit ärztlich diagnostizierter SARS-CoV-2-Infektion zum Zeitpunkt der Erstbeprobung keine anti-S-Antikörper nachweisbar waren [1]. Dies könnte mit einem Absinken der Antikörperkonzentrationen über die Zeit („antibody waning“) erklärt werden, da die Erstbeprobung je nach Studienort 2,5 bis 8,5 Monate nach dem Ausbruchsgeschehen im Frühjahr 2020 erfolgte (siehe Abbildung 6). Da inzwischen mit weiteren Beprobungen longitudinale Daten zur Verfügung stehen, soll die Veränderung der Antikörperkonzentration nach Infektion für Studienteilnehmende, die bereits bei der Erstbeprobung seropositiv waren, in Folge aber weder geimpft noch wesentlich re-infiziert waren, über die Zeit verglichen werden.

Der Studienort Kupferzell war der einzige Ort, in dem im Rahmen von CORONA-MONITORING *lokal* bereits in 2020 eine Zwischenbeprobung 5 Monate nach der Erstbeprobung erfolgte (siehe Abbildung 6) [1]. Für Teilnehmende aus Kupferzell, die bereits zum Zeitpunkt der Erstbeprobung (2020) eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten (diejenigen, die in einem der Fragebögen (Kurz- oder Langfragebogen 2020, Screener- oder Nachbefragungsbogen 2021) ein positives Testergebnis zum Zeitpunkt der Erstbeprobung angaben, im Rahmen der Erstbeprobung einen positiven oder grenzwertigen IgG-Befund aufwiesen oder PCR-positiv getestet wurden), kann die Veränderung der anti-S-IgG-Antikörperkonzentration zwischen diesen Beprobungszeitpunkten untersucht werden. Hierbei ist anzumerken, dass der Antikörper-Test der Firma Euroimmun Mitte 2020 angepasst wurde. Dieser angepasste und dann spezifischere Test wurde für die Zwischen- und Nachbeprobung verwendet. Zur Vergleichbarkeit der Daten wurden auch die Proben der Erstbeprobung mit dem spezifischeren Test nachgemessen. Diese Nachmessung ergab, dass tatsächlich nur 61 % (168) der zur Zwischenbeprobung eingeladenen Teilnehmenden zum Zeitpunkt der Erstbeprobung Antikörper-positiv (und 17 grenzwertig) waren, obwohl nur Antikörper-positive bzw. Genesene hätten eingeladen werden sollen. Daher konnte nur für diese 185 (von 279 eingeladenen) Teilnehmenden der Verlauf der Antikörper von Erst- zur Zwischenbeprobung untersucht werden (siehe Tabelle 7). Von den genesenen Teilnehmenden zeigten 88 % (162 von 185) ein Absinken der Antikörperkonzentration.

Tabelle 7: Veränderung der anti-S-IgG-Antikörperkonzentration (ELISA, Euroimmun) bei „nur Genesenen“ zwischen Beprobungen

| Veränderung der anti-S-IgG-Antikörperkonzentration zwischen den Beprobungen bei Teilnehmenden, die zum Zeitpunkt der Erstbeprobung Antikörper-positiv oder -grenzwertig waren und seitdem keine Impfung oder bewusste Re-Infektion berichtet haben (Anzahl Teilnehmende (%)) | | Insgesamt | Weiblich | Männlich |
|--|-----------------------|------------|-----------|-----------|
| Kupferzell | | | | |
| Erstbeprobung zu | Anstieg | 23 (12 %) | 16 (15 %) | 7 (9 %) |
| Zwischenbeprobung (n=185) | Abnahme / unverändert | 162 (88 %) | 91 (85 %) | 71 (91 %) |
| Zwischenbeprobung zu | Anstieg | 16 (64 %) | 13 (87 %) | 3 (30 %) |
| Nachbeprobung (n=25) | Abnahme / unverändert | 9 (36 %) | 2 (13 %) | 7 (70 %) |
| Alle Studienorte | | | | |
| Erstbeprobung zu | Anstieg | 19 (24 %) | 14 (28 %) | 5 (17 %) |
| Nachbeprobung (n=79) | Abnahme / unverändert | 60 (76 %) | 36 (72 %) | 24 (83 %) |

Auch der Mittelwert der Antikörperkonzentration zwischen den Beprobungen war signifikant unterschiedlich: Die nicht-logarithmierte Antikörperkonzentration zum Zeitpunkt der Zwischenbeprobung lag im Durchschnitt etwa um die Hälfte niedriger als bei der Basiserhebung fünf Monate zuvor (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Signifikanter* Unterschied im Mittelwert der Antikörperkonzentration (ln(Anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen [BAU/mL]) der Studienteilnehmenden aus Kupferzell zum Zeitpunkt der Erst- und Zwischenbeprobung

| n | Erstbeprobung | Zwischenbeprobung | Unterschied | 95%-KI | t | t-Test |
|-----|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|--------|---------|
| | Mittelwert (SE) | Mittelwert (SE) | Mittelwert (SE) | | | |
| 185 | 4,83 (0,08) | 4,19 (0,09) | -0,64 (0,06) | [-0,75;-0,53] | -11,64 | <0,0001 |

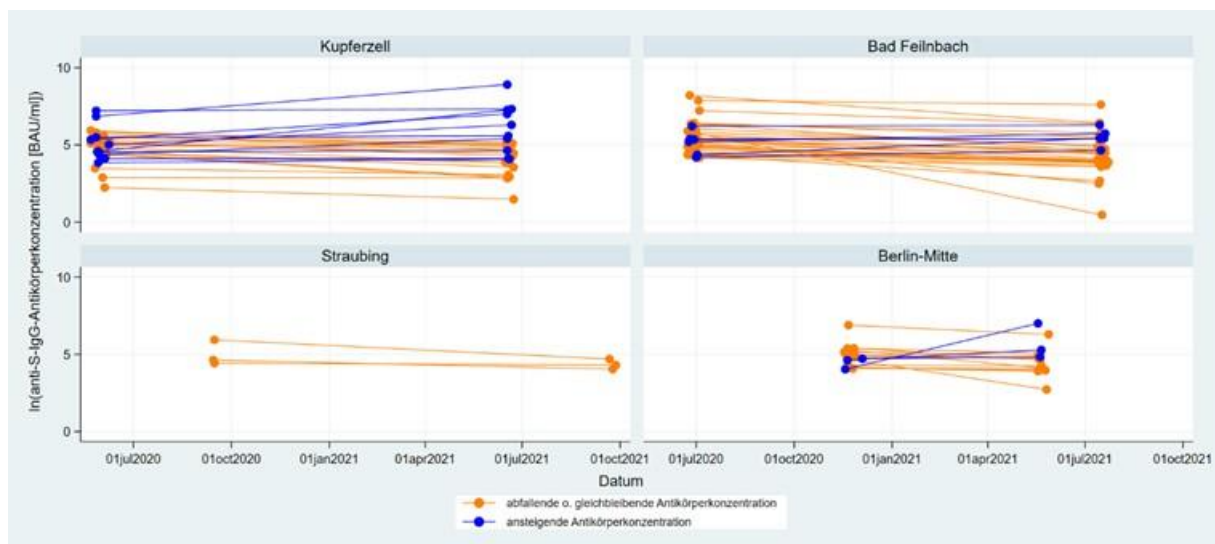
*t-Test für verbundene Stichproben; SE = Standardfehler

Es war in der Planung der *Follow-up*-Studie angestrebt worden, durch die Nachbeprobung in allen vier Studienorten eine größere Anzahl an genesenen Teilnehmenden einbeziehen zu können. Es zeigte sich jedoch, dass durch die ausgesprochen hohe Impfbereitschaft in der

Studienpopulation (siehe Tabelle 4) zum Zeitpunkt der Nachbeprobung nur noch sehr wenige der im Jahr 2020 genesenen Teilnehmenden im Jahr 2021 ungeimpft waren. In Kupferzell blieben von den 185 Teilnehmenden, die zur Zwischenbeprobung analysiert werden konnten, nur noch 25, die bis zur Nachbeprobung nicht geimpft oder wissentlich re-infiziert waren (siehe Tabelle 7). Von diesen Teilnehmenden zeigten im Zeitraum zwischen Zwischen- und Nachbeprobung nur noch 36 % einen Abfall der Antikörperkonzentration (siehe Tabelle 7).

Fasst man alle vier Studienorte zusammen, so bleiben insgesamt 79 Studienteilnehmende, für die die Veränderung der Antikörperkonzentration zwischen der Erst- und Nachbeprobung nach Infektion untersucht werden kann. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden die seropositiven und grenzwertigen Proben aus 2020 noch einmal mit dem gleichen quantitativen ELISA (Euroimmun) vermessen, der auch für die Nachbeprobung in 2021 verwendet wurde. Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Antikörperkonzentration zum Zeitpunkt der Erstbeprobung (2020) und Nachbeprobung (2021) für jeden Beprobungsort.

Abbildung 9: In(Anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen (BAU/mL)) der in 2020 Seropositiven, aber nicht-Geimpften zum Zeitpunkt der Erst- und Nachbeprobung in allen vier Studienorten*



*Abfallende oder gleichbleibende Antikörperkonzentration bei 17 von 27 Teilnehmenden in Kupferzell, bei 27 von 33 in Bad Feilnbach, bei 3 von 3 in Straubing und 13 von 16 in Berlin-Mitte

Durch die hohe Impfbereitschaft war zum Zeitpunkt der Nachbeprobung die Anzahl der „nur Genesenen“ in allen vier Studienorten noch geringer als zum Zeitpunkt der Zwischenbeprobung in Kupferzell. Daher bleibt die Aussagekraft der Daten für den Verlauf der Antikörperkonzentration nach Infektion aufgrund der Fallzahlen gering und eine detaillierte Analyse der Zusammenhänge zwischen Antikörperkonzentration und Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Zeit seit Infektion und Symptomschwere ist für die „nur Genesenen“ nicht möglich.

Bemerkenswert ist, dass gemittelt über alle vier Gemeinden für 76 % (60 von 79) der „nur genesenen“ Teilnehmenden ein Abfall, für 24 % aber ein Anstieg der Antikörperkonzentrationen zu sehen ist, obwohl diese Teilnehmenden nicht angaben, geimpft oder re-infiziert gewesen zu sein. Da eine Zunahme der Antikörperkonzentration nur über einen erneuten Antigenkontakt erklärt werden kann, ist davon auszugehen, dass es bei einem Viertel der untersuchten Personen zu einer unerkannten Re-Infektion gekommen ist. Bei neun (12 %) aller Teilnehmenden lag dagegen eine Seroreversion vor, d. h. der Antikörperbefund bei der Nachbeprobung war negativ.

Im Gegensatz zur weiteren Analyse der „nur Genesene“ erlaubt die hohe Impfbereitschaft in der Studienpopulation jedoch vertiefte Einblicke in die Immunantwort nach Impfung.

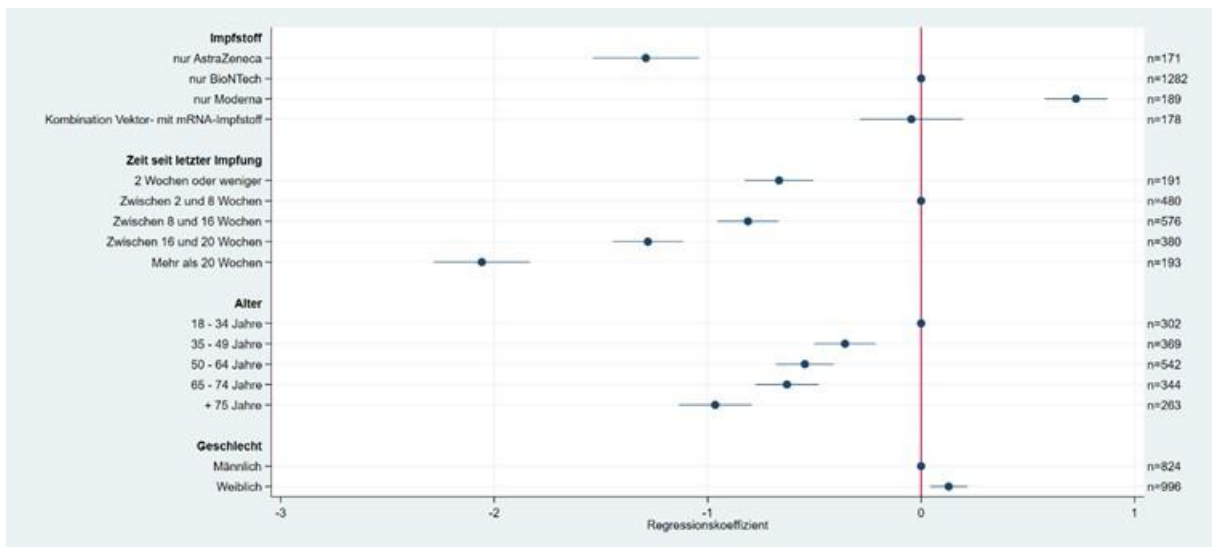
9.5 Anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen nach Impfung

Um die anti-S-IgG-Antikörperkonzentration nach Zweifach-Impfung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Impfstoff und Zeit seit letzter Impfung zu analysieren, wurde eine lineare Regressionsanalyse der log-transformierten Antikörperkonzentrationen, adjustiert für die genannten Merkmale, durchgeführt (siehe Abbildung 10). Dabei wird im statistischen Modell auch für den Abstand zwischen den Impfungen adjustiert sowie für den Studienort. Damit wird für unterschiedliche Alters- und Sozialstrukturen, Einladungskriterien und für das lokal sehr unterschiedliche Infektionsgeschehen korrigiert. Als Ergebnis erhält man Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen, die angeben, ob der betreffende Faktor die Antikörperkonzentration negativ (negativer Regressionskoeffizient) oder positiv (positiver Regressionskoeffizient) beeinflusst. Die beobachteten Effekte sind durch die Adjustierung dann unabhängig von den jeweils anderen Variablen im Modell.

Betrachtet man zunächst den Effekt des Impfstoffs (siehe Abbildung 10), so zeigt sich, dass die mRNA-basierten Impfstoffe (Moderna, BioNTech / Pfizer) und heterologe Impfschemata (d. h. Mehrfachimpfung mit verschiedenen Impfstoffen) höhere Antikörperkonzentrationen hervorrufen als der Vektor-basierte Impfstoff (AstraZeneca). Der Impfstoff von Moderna wiederum induziert etwas höhere Antikörperkonzentrationen als der von BioNTech / Pfizer oder die heterologe Impfung. Dabei gibt der Regressionskoeffizient in Abbildung 10 den Unterschied in der logarithmierten Antikörperkonzentration je nach Impfstoff an. Daraus lässt sich der Einfluss der Impfung auf die Antikörperkonzentration berechnen: Im Vergleich zur Impfung mit BioNTech / Pfizer ist die Antikörperkonzentration nach Impfung mit AstraZeneca durchschnittlich um 72,5 % niedriger (Quotient geometrischer Mittelwert [95%-KI]: 0,28 [0,22 - 0,35]; $p < 0,001$), nach Impfung mit Moderna aber um 106,6 % höher (Quotient geometrischer Mittelwert [95%-KI]: 2,07 [1,78 - 2,39]; $p < 0,001$). Ein Unterschied zwischen den Impfstoffklassen bleibt auch nach Einbeziehen einer Interaktion von Zeit seit Impfung und Impfstoffklasse erhalten. Es gab nur drei Studienteilnehmende im Auswertungsdatensatz, die ausschließlich mit dem Impfstoff von Johnson&Johnson geimpft waren, so dass eine detaillierte Analyse hier nicht möglich war.

In Abbildung 10 ist auch zu erkennen, dass die Antikörperkonzentration mit der Zeit nach Impfung deutlich abfällt. Bei Teilnehmenden, deren letzte Impfung mehr als 20 Wochen zurück lag, war die durchschnittliche Antikörperkonzentration bereits um 87,2 % niedriger (Quotient geometrischer Mittelwert [95%-KI]: 0,13 [0,10 - 0,16]; $p < 0,001$) als bei Teilnehmenden, deren Impfung zwischen 2 und 8 Wochen her war. Auch ist die Antikörperkonzentration für ältere Studienteilnehmende im Vergleich der Altersgruppe 75+ zu 18-34 Jahre um 61,9 % geringer als für jüngere (Quotient geometrischer Mittelwert [95%-KI]: 0,38 [0,32 - 0,45]; $p < 0,001$) und die weiblichen Studienteilnehmenden hatten im Schnitt 13,8 % höhere Antikörperkonzentrationen als die männlichen (Quotient geometrischer Mittelwert [95%-KI]: 1,14 [1,04 - 1,24]; $p = 0,004$).

Abbildung 10: Abhängigkeit der logarithmierten anti-S-IgG-Antikörperkonzentration in BAU/mL (quant. ELISA, Euroimmun) von Alter, Geschlecht, Impfstoff und Zeit seit Impfung für zweifach geimpfte und nie infizierte Teilnehmende (n=1.820)*



*wegen niedriger Fallzahlen sind Teilnehmende, die nur mit Johnson&Johnson (n=3) oder anderen Kombinationen (n=2) geimpft wurden, ausgenommen

Insgesamt induzieren alle Impfstoffe eine humorale Immunantwort (d. h. Antikörper) gegen das SARS-CoV-2 Spike-Protein. Im Folgenden soll zusätzlich die zelluläre Immunantwort untersucht werden.

9.6 Vergleich von T-Zell-Reaktion und Antikörperkonzentration

Insgesamt zeigten 79,6 % der Teilnehmenden (siehe Tabelle 4) eine SARS-CoV-2-spezifische T-Zell-Reaktion (IGRA, Euroimmun). Dabei waren unter den nach Fragebogenangabe „nur Geimpften (2x)“ 82,9 % positiv, unter den „nur Genesenen“ jedoch nur 71,1 % (siehe Tabelle 6). Vergleicht man die T-Zell-Reaktion und anti-S-IgG-Antikörperkonzentration (quant. ELISA, Euroimmun), so sind die meisten Teilnehmende (77,5 % (2.321 von 2.996)) positiv für beide Indikatoren (siehe Tabelle 9). Dabei sind unter den „nur Geimpften (2x)“ deutlich mehr (82,4 % (1.433 von 1.739)) in beiden Tests positiv als unter den „nur Genesenen“ (56,6 % (47 von 83)). Von den Teilnehmenden, die im Antikörpertest negativ sind, zeigen insgesamt 36,1 % (65 von 180) eine T-Zell-Reaktion, bei den „nur Geimpften“ sind es (32 % (8 von 25)) und bei den „nur Genesenen“ etwas mehr (42,9 % (12 von 28)).

Tabelle 9: Anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen und T-Zell-Reaktion*

| | anti-S-IgG-Antikörper (quant. ELISA, Euroimmun) | | | | | |
|--|---|------|---------|------|-------|------|
| | Negativ / grenzwertig | | Positiv | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Spezifische T-Zell-Reaktion (IGRA, Euroimmun) | | | | | | |
| "nur Genesene" | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 16 | 57,1 | 8 | 14,5 | 24 | 28,9 |
| Positiv | 12 | 42,9 | 47 | 85,5 | 59 | 71,1 |
| Total | 28 | 100 | 55 | 100 | 83 | 100 |
| "nur Geimpfte (2x)" | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 17 | 68,0 | 281 | 16,4 | 298 | 17,1 |
| Positiv | 8 | 32,0 | 1.433 | 83,6 | 1.441 | 82,9 |
| Total | 25 | 100 | 1.741 | 100 | 1.739 | 100 |
| Total | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 115 | 63,9 | 495 | 17,6 | 610 | 20,4 |
| Positiv | 65 | 36,1 | 2.321 | 82,4 | 2.386 | 79,6 |
| Total | 180 | 100 | 2.816 | 100 | 2.996 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

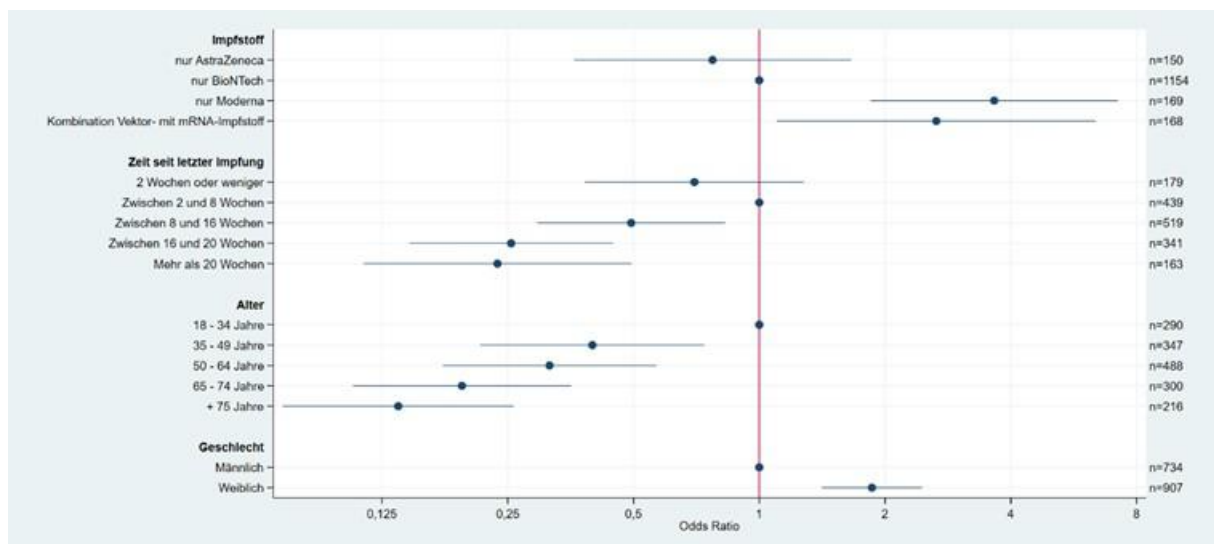
Ähnlich wie für die Antikörperkonzentration kann nun auch die Abhängigkeit der T-Zell-Reaktion von Alter, Geschlecht, Impfstoff und Zeit seit Impfung für die „nur Geimpften (2x)“ untersucht werden. Da jedoch der IGRA-Test nicht ausreichend quantitative Ergebnisse lieferte, wird hier eine logistische und keine lineare Regression durchgeführt. Wie im Modell für die Antikörperkonzentration wird auch hier für den Studienort und den Abstand zwischen den Impfungen adjustiert. Es zeigt sich, dass die T-Zell-Reaktion bei zweifach Geimpften in ähnlicher Weise von den untersuchten Variablen abzuhängen scheint wie die Antikörperkonzentration (vgl. Abbildung 10 und Abbildung 11): Bei höherem Lebensalter und mit zunehmender Zeit seit Impfung zeigte sich seltener ein positiver Befund auf T-Zell-Reaktion und weibliche Studienteilnehmende zeigten etwas häufiger eine T-Zell-Reaktion als männliche. Im Detail ist die Chance, eine SARS-CoV-2 spezifische T-Zell-Reaktion aufzuweisen, für die älteste Altersgruppe (75+) im Vergleich zur jüngsten (18 - 34 Jahre) etwa um den Faktor 7 geringer (Odds Ratio [95%-KI]: 0,14 [0,07 - 0,26], p-Wert < 0,001), mehr als 20 Wochen nach der Impfung um etwa den Faktor 4 geringer (Odds Ratio [95%-KI]:

0,24 [0,11 - 0,49], p-Wert < 0,001) wie 2 - 8 Wochen nach der Impfung und für weibliche Studienteilnehmende fast zweimal so groß wie für männliche (Odds Ratio [95%-KI]: 1,86 [1,41 - 2,45], p-Wert < 0,001).

Ein direkter Vergleich der Veränderung der Antikörperkonzentration und der T-Zell-Reaktion mit der Zeit nach Impfung ist nicht möglich, da aufgrund der Datenlage für die Antikörper eine lineare, für die T-Zell-Reaktion aber eine logistische Regression durchgeführt werden muss. Daher ist keine Aussage möglich, ob die Antikörperkonzentration oder die T-Zell-Reaktion über die Zeit schneller absinkt.

Der Unterschied zwischen den mRNA- und Vektor-basierten Impfstoffen ist hier nicht so deutlich zu erkennen wie bei der Antikörperkonzentration. Eine positive T-Zell-Reaktion ist nach Impfung mit Moderna (Odds ratio [95%-KI]: 3,65[1,85 - 7,21]; p-Wert < 0,001) oder nach heterologen Impfschemata (Odds ratio [95%-KI]: 2,65[1,10 - 6,39]; p-Wert = 0,030) etwas wahrscheinlicher als nach Impfung mit BioNTech / Pfizer. Zwischen BioNTech / Pfizer und AstraZeneca hingegen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Abbildung 11: Abhängigkeit der T-Zell-Reaktion (IGRA, Euroimmun) von Alter, Geschlecht, Impfstoff, Zeit seit Impfung bei zweifach geimpften und nie infizierten Teilnehmenden (n=1641)*



*wegen niedriger Fallzahlen sind Teilnehmende, die nur mit Johnson&Johnson (n=3) oder anderen Kombinationen (n=2) geimpft wurden, ausgenommen

Insgesamt ist in der hier untersuchten Studienpopulation in den meisten Fällen sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort nachweisbar. Nach Impfung scheinen humorale und zelluläre Immunantwort in ähnlicher Weise von Alter, Geschlecht und Zeit seit Impfung abzuhängen.

9.7 Nebenergebnisse der Studie CORONA-MONITORING lokal - Follow-up

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 führt zur Bildung von Antikörpern gegen verschiedene virale Proteine, zum Beispiel gegen das Spike-Protein (S-Protein) und das Nukelokapsid-Protein (N-Protein). Der Impfstoff gegen SARS-CoV-2 ruft jedoch nur Antikörper gegen das S-Protein hervor. Bei Verfügbarkeit guter Tests und Stabilität der Antikörper über die Zeit sollte es möglich sein, anhand der Laborergebnisse zwischen „Genesenen“ und „nur Geimpften“ zu unterscheiden:

- „Genesene“: anti-S und anti-N-Antikörper
- „nur Geimpfte“: nur anti-S-Antikörper

In Tabelle 10 ist vergleichend die Detektion von anti-N-Antikörpern für geimpfte und genesene Studienteilnehmende dargestellt. Es wäre zu erwarten, dass „nur Genesene“ Teilnehmende positiv auf anti-N-Antikörper testen, nicht aber „nur Geimpfte“. Es werden anti-N-Antikörper-Tests der Hersteller Roche und Euroimmun verwendet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 10: Detektion von anti-N-Antikörpern (Tests von Roche und Euroimmun) für „nur geimpfte“ und „nur genesene“ Studienteilnehmende*

| | „nur genesen“ | | „nur geimpft“ (1x) | | „nur geimpft“ (min. 2x) | | „genesen und geimpft“ (min. 1x) | | Total | |
|--|---------------|------|--------------------|------|-------------------------|------|---------------------------------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| anti-N-IgG-Antikörper (Euroimmun) | | | | | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 45 | 54,9 | 445 | 96,5 | 1.886 | 97,9 | 91 | 77,1 | 2.467 | 95,3 |
| Positiv | 37 | 45,1 | 16 | 3,5 | 41 | 2,1 | 27 | 22,9 | 121 | 4,7 |
| Total | 82 | 100 | 461 | 100 | 1.927 | 100 | 118 | 100 | 2.588 | 100 |
| anti-N-Gesamtantikörper (Roche) | | | | | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 6 | 7,3 | 411 | 89,2 | 1.830 | 95,0 | 22 | 18,6 | 2.269 | 87,7 |

| | „nur genesen“ | | „nur geimpft“ (1x) | | „nur geimpft“ (min. 2x) | | „genesen und geimpft“ (min. 1x) | | Total | |
|----------------|---------------|------|--------------------|------|-------------------------|-----|---------------------------------|------|-------|------|
| Positiv | 76 | 92,7 | 50 | 10,8 | 97 | 5,0 | 96 | 81,4 | 319 | 12,3 |
| Total | 82 | 100 | 461 | 100 | 1.927 | 100 | 118 | 100 | 2.588 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Der Test von Euroimmun detektiert allerdings nur bei 45 % der „nur Genesenen“ und 23 % der „Genesen und Geimpften“ anti-N-Antikörper, wohingegen der Test von Roche bei 93 % der „nur Genesenen“ und bei 81 % der „Genesen und Geimpften“ anti-N-Antikörper detektiert, was für eine sehr viel höhere Sensitivität spricht. Unter den „nur Geimpften (min. 2x)“ sind im Test von Roche 5 % und im Test von Euroimmun 2 % positiv auf anti-N-Antikörper. Dies spricht für einen Anteil unerkannter Infektionen. Im direkten Vergleich der anti-N-Antikörper-Tests der Hersteller Roche und Euroimmun zeigt sich, dass von den Proben, die im Roche-Test reaktiv sind, nur 30,0 % im Euroimmun-Test positiv für anti-N-Antikörper sind (siehe Tabelle 11). Dieser deutliche Unterschied lässt sich nur teilweise mit den unterschiedlichen Sensitivitäten laut Hersteller (siehe Tabelle 2) erklären. Beide Tests unterscheiden sich jedoch in der Detektion der Antikörperklassen: IgG bei Euroimmun bzw. Gesamtantikörper bei Roche. Weitere Unterschiede bestehen in der Labormethodik (ELISA (Euroimmun) und ECLIA (Roche)) und im Zielantigen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 11: Vergleich der Detektion von anti-N-Antikörpern mit Tests der Firmen Euroimmun und Roche

| | Anti-N Gesamtantikörper (Roche) | | | | | |
|--|---------------------------------|------------|-----------------|------------|--------------|------------|
| | Nicht Reaktiv (<1,0) | | Reaktiv (>=1,0) | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Anti-N-IgG-Antikörper (Euroimmun) | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 2.725 | 99,0 | 340 | 70,0 | 3.065 | 94,7 |
| Positiv | 27 | 1,0 | 146 | 30,0 | 173 | 5,3 |
| Total | 2.752 | 100 | 486 | 100 | 3.238 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Im Gegensatz dazu sind die quantitativen Tests auf anti-S-Antikörper der Firmen Roche und Euroimmun (siehe Tabelle 2) von durchaus vergleichbarer Qualität. Von den Proben, die im Roche-Test reaktiv sind, sind im Euroimmun-Test 96 % positiv (siehe Tabelle 12). Laut

Herstellerangaben hat der Test von Roche eine höhere Sensitivität, detektiert aber auch hier Gesamtantikörper (siehe Tabelle 2). Weiterhin verwendet er im Gegensatz zum Euroimmun-Test (ELISA) eine ECLIA-Methode und basiert nur auf der RGB-Domäne des Spike-Proteins, nicht auf der größeren S1-Untereinheit.

Tabelle 12: Vergleich der Detektion von anti-S-Antikörperstatus mit Tests der Firmen Euroimmun und Roche*

| | anti-S-Gesamtantikörper (Roche) | | | | | |
|--|---------------------------------|------|----------------|------|-------|------|
| | Nicht Reaktiv (<0,8) | | Reaktiv (≥0,8) | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| anti-S-IgG-Antikörper (Euroimmun) | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 84 | 93,3 | 130 | 4,0 | 214 | 6,4 |
| Positiv | 6 | 6,7 | 3.108 | 96,0 | 3.114 | 93,6 |
| Total | 90 | 100 | 3.238 | 100 | 3.328 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Auch der qualitative ELISA auf anti-S-Gesamtantikörper der Firma Wantai (siehe Abschnitt 7.1) ist von vergleichbarer Qualität, aber offenbar ebenfalls etwas sensitiver als der Test der Firma Euroimmun. Von den Teilnehmenden mit positivem Befund im Wantai-ELISA sind 95 % auch positiv im Euroimmun-ELISA (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich der Detektion von anti-S-Antikörperstatus mit Tests der Firmen Euroimmun und Wantai*

| | anti-S-Gesamtantikörper (Wantai) | | | | | |
|--|----------------------------------|------|----------------------------|------|-------|------|
| | Positiv (≥1) | | Negativ (<1) / grenzwertig | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| anti-S-IgG-Antikörper (Euroimmun) | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 116 | 3,6 | 98 | 92,5 | 214 | 6,4 |
| Positiv | 3.106 | 96,4 | 8 | 7,5 | 3.114 | 93,6 |
| Total | 3.222 | 100 | 106 | 100 | 3.328 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Damit führen die Tests auf anti-S-Gesamtantikörper (Roche und Wantai) in etwas mehr Proben zu einem positiven Testergebnis als der Test auf anti-S-IgG der Firma Euroimmun. Allerdings sind von denjenigen, die im Euroimmun-Test positiv auf Antikörper sind, 94 %

auch positiv auf neutralisierende Antikörper (siehe Tabelle 5). Demgegenüber sind von denen, die im Roche- oder Wantai-Test positiv auf Antikörper sind, nur 91 % positiv auf neutralisierende Antikörper (siehe Tabelle 18 und Tabelle 15).

Tabelle 14: Vergleich des anti-S-IgG-Antikörperstatus (Roche) mit Test auf neutralisierende Antikörper (Genscript SARS-CoV-2 sVNT)*

| | Anti-S-Gesamtantikörper (Roche) | | | | | |
|--|---------------------------------|------|---------|------|-------|------|
| | Negativ / grenzwertig | | Positiv | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Neutralisierende Antikörper (Genscript) | | | | | | |
| Negativ | 88 | 97,8 | 299 | 9,2 | 387 | 11,6 |
| Positiv | 2 | 2,2 | 2.939 | 90,8 | 2.941 | 88,4 |
| Total | 90 | 100 | 3.238 | 100 | 3.328 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Tabelle 15: Vergleich des anti-S-IgG-Antikörperstatus (Wantai) mit Test auf neutralisierende Antikörper (Genscript SARS-CoV-2 sVNT)*

| | anti-S-Gesamtantikörper (Wantai) | | | | | |
|--|----------------------------------|------|---------------------------------|------|-------|------|
| | Positiv (≥ 1) | | Negativ (< 1) / grenzwertig | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Neutralisierende Antikörper (Genscript) | | | | | | |
| Negativ / grenzwertig | 283 | 8,8 | 104 | 98,1 | 387 | 11,6 |
| Positiv | 2.939 | 91,2 | 2 | 1,9 | 2.941 | 88,4 |
| Total | 3.222 | 100 | 106 | 100 | 3.328 | 100 |

*Alle Daten sind ungewichtet. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahlen (n) in den Spalten.

Eine Unterscheidung zwischen geimpften und genesenen Personen allein aufgrund der anti-N-Antikörper scheint derzeit bei Verwendung von Euroimmun-Tests mit deutlich größeren Unsicherheiten verbunden zu sein als bei Verwendung von Roche-Tests. Bei der Detektion von anti-S-Antikörpern infolge eines Antigenkontakts durch Infektion oder Impfung schneiden die Tests von Euroimmun, Wantai und Roche vergleichbar gut ab, wobei die Tests von Roche und Wantai etwas sensitiver sind, was durch die Messung aller Antikörperklassen (Euroimmun misst nur IgG) zumindest teilweise erklärt werden kann. Auf der anderen Seite

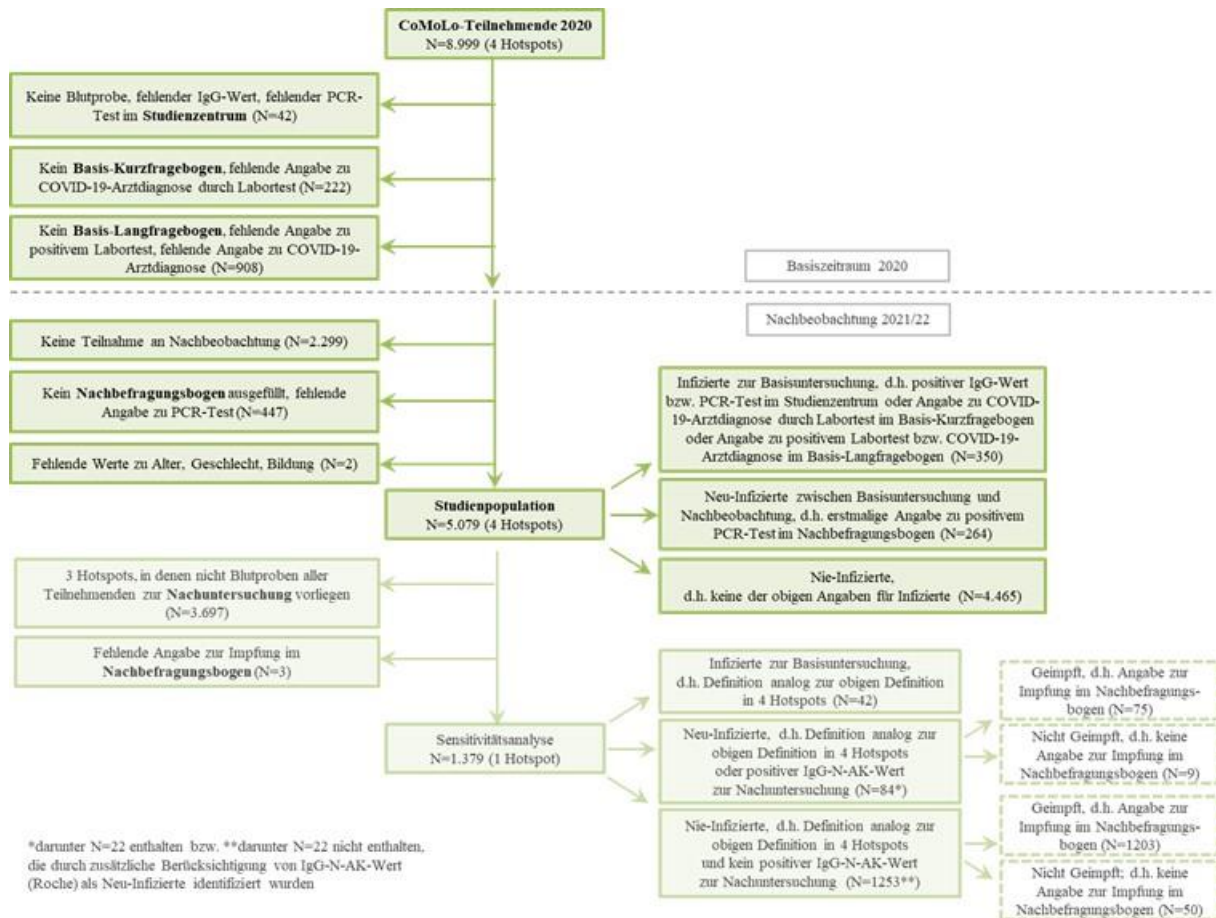
fällt in den Euroimmun-positiven Proben der Anteil an neutralisierenden Antikörpern etwas höher aus.

9.8 Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektion

Im untenstehenden Flussdiagramm (Abbildung 12) sind die Fallzahlen der eingeschlossenen Studienteilnehmenden zum Basiszeitpunkt im Jahr 2020, der schrittweise angewandten Ausschlüsse und der zur Analyse herangezogenen Studienpopulation dargestellt (siehe Absatz 7.1); zudem sind die Fallzahlen der zur Analyse herangezogenen Studienpopulation differenziert nach „SARS-CoV-2-Infizierte zur Basisuntersuchung“, „SARS-CoV-2-Neu-Infizierte“ sowie im Studienzeitraum „SARS-CoV-2-Nie-Infizierte“ angegeben (siehe Absatz 7.1).

Im Folgenden werden zunächst soziodemografische Charakteristika und im Nachbefragungsbogen angegebene wiederkehrende bzw. dauerhafte gesundheitliche Beschwerden, erstmals ärztlich festgestellte Erkrankungen, krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit seit der ersten Teilnahme sowie der allgemeine Gesundheitszustand und Veränderungen im Gesundheitszustand seit der ersten Teilnahme für die Studienpopulation, untergliedert nach Infektionsstatus, betrachtet (Fragestellungen 1 bis 4). Im weiteren Verlauf geplant und an dieser Stelle noch nicht berichtet sind Analysen zu den weiteren oben genannten Merkmalen (Fragestellungen 4 und 5), die teilweise eine komplexe Scorebildung erfordern.

Abbildung 12: Flussdiagramm mit schrittweise angewandten Ausschlusskriterien zur Definition der CORONA-MONITORING *lokal* (CoMoLo)-Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen



Bezogen auf die soziodemografischen Charakteristika ist an dieser Stelle anzumerken, dass sich die Ausschlusskriterien sowie Variablendefinitionen zwischen dem seroepidemiologischen Studienteil und der Analyse der SARS-CoV-2-Langzeitfolgen unterscheiden (siehe Abbildung 7 und Abbildung 12), so dass Tabelle 4 und Tabelle 16 nicht direkt vergleichbar sind. In der Analyse der SARS-CoV-2-Langzeitfolgen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen „Infizierten“ / „Neu-Infizierten“ und „Nie-Infizierten“, jedoch waren Personen mit SARS-CoV-2-Infektion zum Basiszeitpunkt häufiger der unteren Bildungsgruppe und Personen mit erstmaliger SARS-CoV-2-Infektion während der Nachbeobachtungszeit häufiger der jüngsten Altersgruppe der 18- bis 34-Jährigen zuzuordnen als Personen ohne bisherige SARS-CoV-2-Infektion (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Soziodemografische Charakteristika der Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen differenziert nach SARS-CoV2-Infektionsstatus (Anteile in % bzw. Mittelwert mit 95%-KI)*

| | SARS-CoV-2-Infizierte zum Basiszeitpunkt | | | SARS-CoV-2 Neu-Infizierte während Nachbeobachtung | | | SARS-CoV-2-Nie-Infizierte | | |
|---|--|-------------|------------------|---|-------------|------------------|---------------------------|------|-----------|
| | n | % | 95%-KI | n | % | 95%-KI | n | % | 95%-KI |
| Insgesamt | 350 | | | 264 | | | 4.465 | | |
| Soziodemografische Charakteristika | | | | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | | | | |
| Frauen | 208 | 59,4 | 54,2-64,5 | 153 | 58,0 | 51,9-63,8 | 2.384 | 53,4 | 51,9-54,9 |
| Männer | 142 | 40,6 | 35,5-45,8 | 111 | 42,0 | 36,2-48,1 | 2.081 | 46,6 | 45,1-48,1 |
| Altersgruppe | | | | | | | | | |
| 18-49 Jahre | 167 | 47,7 | 42,5-53,0 | 177 | 67,0 | 61,1-72,5 | 2.189 | 49,0 | 47,6-50,5 |
| 50-74 Jahre | 146 | 41,7 | 36,6-47,0 | 75 | 28,4 | 23,3-34,2 | 1.882 | 42,2 | 40,7-43,6 |
| ≥ 75 Jahre | 37 | 10,6 | 7,7-14,3 | 12 | 4,5 | 2,6-7,9 | 394 | 8,8 | 8,0-9,7 |
| Bildungsstatus (ISCED) | | | | | | | | | |
| Untere Bildungsgruppe | 41 | 11,7 | 8,7-15,5 | 24 | 9,1 | 6,2-13,2 | 296 | 6,6 | 5,9-7,4 |
| Mittlere Bildungsgruppe | 177 | 50,6 | 45,3-55,8 | 131 | 49,6 | 43,6-55,7 | 1.993 | 44,6 | 43,2-46,1 |
| Obere Bildungsgruppe | 132 | 37,7 | 32,8-42,9 | 109 | 41,3 | 35,5-47,4 | 2.176 | 48,7 | 47,3-50,2 |

* Fett-geschrieben: näherungsweise auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikante Unterschiede (d. h. nicht-überlappende 95%-Konfidenzintervalle) in der Gruppe der zum Basiszeitpunkt Infizierten bzw. der Neu-Infizierten im Vergleich zur Gruppe der Nie-Infizierten.

Hinsichtlich der 18 abgefragten wiederkehrenden bzw. dauerhaften gesundheitlichen Beschwerden seit der ersten Teilnahme berichteten Personen mit SARS-CoV-2-Infektion zum Basiszeitpunkt folgende 7 Beschwerden häufiger im Nachbefragungsbogen als Personen ohne bisherige SARS-CoV-2-Infektion: Husten, Atemnot / Kurzatmigkeit, Schmerzen beim Atmen, Geruchs-/ Geschmackstörungen, Erschöpfung, Muskelschmerzen (Gliederreißen) /

Gelenkschmerzen und Schwäche in den Beinen. Personen mit erstmaliger SARS-CoV-2-Infektion während der Nachbeobachtungszeit berichten bis auf zwei Beschwerden (Schlafstörungen, Taubheit / Brennen / Kribbeln in den Füßen / Beinen / Händen) sämtliche abgefragten Beschwerden häufiger als Personen ohne bisherige SARS-CoV-2-Infektion. Es ist zu beachten, dass diese Gruppe auch häufiger über typische Infektionssymptome berichtete als die Personen mit SARS-CoV-2-Infektion zum Basiszeitpunkt, was auf die kürzer zurückliegende Infektion hindeutet (siehe Tabelle 17). Von den 8 abgefragten Neuerkrankungen seit der ersten Teilnahme wurden Lungenerkrankungen und Lebererkrankungen von Personen mit Infektion zum Basiszeitpunkt häufiger angegeben als von Personen ohne bisherige Infektion. Für Personen mit erstmaliger Infektion waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Neuerkrankungen zu Personen ohne bisherige Infektion zu beobachten. Jedoch muss angemerkt werden, dass die absoluten Zahlen an Neuerkrankungen im Nachbeobachtungszeitraum in den beiden Gruppen mit SARS-CoV-2-Infektion sehr gering waren und somit einerseits potenzielle Unterschiede nur bedingt statistisch nachweisbar sind und andererseits die zufällige Variabilität in den Daten groß ist und die Ergebnisse zu den Neuerkrankungen dadurch insgesamt mit größerer Unsicherheit behaftet sind (siehe Tabelle 17).

Bezogen auf die Meldung einer krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit seit der ersten Teilnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit Infektion zum Basiszeitpunkt und Personen ohne bisherige Infektion. Dagegen war unter Personen mit erstmaliger Infektion während der Nachbeobachtungszeit der arbeitsunfähig gemeldete Anteil höher und gleichzeitig aber auch der Anteil auf den diese Frage nicht zutrifft (da nicht erwerbstätig) geringer als bei Personen ohne bisherige Infektion (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Gesundheitliche Beschwerden, Neuerkrankungen und krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit der CoMoLo-Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen differenziert nach SARS-CoV2-Infektionsstatus (Anteile in % mit 95%-KI)*

| | SARS-CoV-2-Infizierte zum Basiszeitpunkt | | | SARS-CoV-2-Neu-Infizierte während Nachbeobachtung | | | SARS-CoV-2-Nie-Infizierte | | |
|---|--|-------------|------------------|---|-------------|------------------|---------------------------|------|-----------|
| | n | % | 95%-KI | n | % | 95%-KI | n | % | 95%-KI |
| Insgesamt | 350 | | | 264 | | | 4.465 | | |
| Wiederkehrende bzw. dauerhafte gesundheitliche Beschwerden seit erster Teilnahme im Studienzentrum | | | | | | | | | |
| Fieber über 38 °C | 20 | 5,8 | 3,8-8,9 | 74 | 28,5 | 23,3-34,3 | 274 | 6,3 | 5,7-7,1 |
| Husten | 106 | 308, | 26,1-35,9 | 145 | 55,8 | 49,6-61,7 | 1.073 | 24,8 | 23,6-26,1 |
| Atemnot, Kurzatmigkeit | 79 | 23,0 | 18,8-27,7 | 56 | 21,5 | 16,9-27,0 | 412 | 9,5 | 8,7-10,4 |
| Schmerzen beim Atmen | 16 | 4,7 | 2,9-7,5 | 18 | 6,9 | 4,4-10,8 | 80 | 1,5 | 1,5-2,3 |
| Brustschmerzen | 23 | 6,7 | 4,5-9,9 | 37 | 14,3 | 10,5-19,1 | 224 | 5,2 | 4,6-5,9 |
| Halsschmerzen | 89 | 25,9 | 21,5-30,8 | 136 | 52,3 | 46,2-58,3 | 1.114 | 25,8 | 24,5-27,1 |
| Schnupfen | 132 | 38,4 | 33,4-43,6 | 171 | 65,8 | 59,8-71,3 | 1.638 | 37,9 | 36,5-39,4 |
| Geruchs- / Geschmacksstörungen | 44 | 12,8 | 9,6-16,8 | 133 | 51,4 | 45,2-57,4 | 147 | 3,4 | 2,9-4,0 |
| Appetitlosigkeit | 19 | 5,5 | 3,5-8,5 | 53 | 20,4 | 15,9-25,7 | 185 | 4,3 | 3,7-4,9 |
| Erschöpfung | 127 | 36,9 | 32,0-42,2 | 146 | 56,2 | 50,0-62,1 | 1.127 | 26,1 | 24,8-27,4 |
| Kopfschmerzen | 113 | 32,9 | 28,2-38,1 | 164 | 63,1 | 57,0-68,8 | 1.485 | 34,4 | 33,0-35,8 |
| Schwindelgefühle | 59 | 17,2 | 13,5-21,5 | 63 | 24,2 | 19,4-29,8 | 635 | 14,7 | 13,7-15,8 |
| Übelkeit / Magenverstimmung | 45 | 13,1 | 9,9-17,1 | 58 | 22,3 | 17,6-27,8 | 601 | 13,9 | 12,9-15,0 |
| Hitzewallungen / Kälteschauer | 37 | 10,8 | 7,9-14,5 | 58 | 22,3 | 17,6-27,8 | 516 | 11,9 | 11,0-12,9 |

| | SARS-CoV-2-Infizierte zum Basiszeitpunkt | | | SARS-CoV-2-Neu-Infizierte während Nachbeobachtung | | | SARS-CoV-2-Nie-Infizierte | | |
|---|--|-------------|------------------|---|-------------|------------------|---------------------------|------|-----------|
| Schlafstörungen | 76 | 22,1 | 18,0-26,8 | 75 | 28,8 | 23,6-34,7 | 1.004 | 23,2 | 22,0-24,5 |
| Muskelschmerzen (Gliederreißen), Gelenkschmerzen | 75 | 21,9 | 17,8-26,6 | 85 | 32,7 | 27,2-38,7 | 652 | 15,1 | 14,1-16,2 |
| Taubheit / Brennen / Kribbeln in Füßen / Beinen / Händen | 28 | 8,1 | 5,7-11,6 | 23 | 8,8 | 5,9-13,0 | 299 | 6,9 | 6,2-7,7 |
| Schwäche in den Beinen | 44 | 12,8 | 9,6-16,8 | 34 | 13,1 | 9,5-17,8 | 335 | 7,8 | 7,0-8,6 |
| Erstmals ärztlich festgestellte Erkrankungen seit erster Teilnahme im Studienzentrum | | | | | | | | | |
| Herz-Kreislauf-Erkrankung | 12 | 3,5 | 2,0-6,1 | 10 | 3,8 | 2,1-7,0 | 101 | 2,3 | 1,9-2,8 |
| Lungenerkrankung | 11 | 3,2 | 1,8-5,7 | 6 | 2,3 | 1,0-5,1 | 49 | 1,1 | 0,8-1,5 |
| Magen-Darm-Erkrankung | 8 | 2,3 | 1,2-4,6 | 7 | 2,7 | 1,3-5,6 | 134 | 3,1 | 2,6-3,6 |
| Lebererkrankung | 5 | 1,5 | 0,6-3,5 | 2 | 0,8 | 0,2-3,1 | 13 | 0,3 | 0,2-0,5 |
| Nierenerkrankung | 5 | 1,5 | 0,6-3,5 | 1 | 0,4 | 0,1-2,7 | 27 | 0,6 | 0,4-0,9 |
| Neurologische Erkrankung | 6 | 1,8 | 0,8-3,9 | 1 | 0,4 | 0,1-2,7 | 40 | 0,9 | 0,7-1,2 |
| Psychische Erkrankung | 9 | 2, | 1,4-5,0 | 11 | 4,3 | 2,4-7,6 | 140 | 3,2 | 2,7-3,8 |
| Stoffwechsel Erkrankung | 12 | 3,5 | 2,0-6,1 | 3 | 1,2 | 0,4-3,6 | 89 | 2,0 | 1,6-2,5 |
| Krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit seit erster Teilnahme im Studienzentrum | | | | | | | | | |
| Ja | 91 | 26,5 | 22,1-31,5 | 146 | 56,8 | 50,7-62,8 | 1,128 | 25,6 | 24,3-26,9 |
| Nein | 176 | 51,3 | 46,0-56,6 | 76 | 29,6 | 24,3-35,5 | 2.175 | 49,4 | 47,9-50,8 |
| Unzutreffend (nicht erwerbstätig) | 76 | 22,2 | 18,1-26,9 | 35 | 13,6 | 9,9-18,4 | 1.104 | 25,1 | 23,8-26,4 |

*Fett-geschrieben: näherungsweise auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikante Unterschiede (d. h. nicht-überlappende 95%-Konfidenzintervalle) in der Gruppe der zum Basiszeitpunkt Infizierten bzw. der Neu-Infizierten im Vergleich zur Gruppe der Nie-Infizierten.

Weiterhin schätzten sowohl Personen mit SARS-CoV-2-Infektion zum Basiszeitpunkt als auch Personen mit erstmaliger SARS-CoV-2-Infektion während der Nachbeobachtungszeit ihren derzeitigen allgemeinen Gesundheitszustand seltener als sehr gut oder gut ein als Personen ohne bisherige SARS-CoV-2-Infektion. Allerdings gaben Personen mit Infektion zum Basiszeitpunkt häufiger eine Verbesserung ihrer subjektiven Gesundheit im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten Teilnahme an, wohingegen Personen mit erstmaliger Infektion während der Nachbeobachtungszeit häufiger eine Verschlechterung als Personen ohne bisherige Infektion berichteten (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Selbsteingeschätzter allgemeiner Gesundheitszustand der CoMoLo-Studienpopulation zur Analyse von SARS-CoV-2-Langzeitfolgen differenziert nach SARS-CoV2-Infektionsstatus (Anteile in % mit 95%-KI)*

| | SARS-CoV-2-Infizierte zum Basiszeitpunkt | | | SARS-CoV-2-Neu-Infizierte während Nachbeobachtung | | | SARS-CoV-2-Nie-Infizierte | | |
|---|--|-------------|------------------|---|-------------|------------------|---------------------------|------|-----------|
| | n | % | 95%-KI | n | % | 95%-KI | n | % | 95%-KI |
| Insgesamt | 350 | | | 264 | | | 4.465 | | |
| Derzeitiger allgemeiner Gesundheitszustand (subjektive Gesundheit) | | | | | | | | | |
| Sehr gut oder gut | 280 | 80,7 | 76,2-84,5 | 207 | 79,3 | 73,9-83,8 | 3.858 | 87,0 | 85,9-87,9 |
| Veränderung der subjektiven Gesundheit seit erster Teilnahme im Studienzentrum | | | | | | | | | |
| Viel oder etwas besser | 64 | 18,4 | 14,7-22,8 | 15 | 5,7 | 3,4-9,2 | 288 | 6,5 | 5,8-7,2 |
| Etwa gleich | 242 | 69,5 | 64,5-74,2 | 164 | 62,1 | 56,1-67,8 | 3.611 | 81,0 | 79,8-82,1 |
| Viel oder etwas schlechter | 42 | 12,1 | 9,0-15,9 | 85 | 32,2 | 26,8-38,1 | 561 | 12,6 | 11,6-13,6 |

*Fett-geschrieben: näherungsweise auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikante Unterschiede (d. h. nicht-überlappende 95%-Konfidenzintervalle) in der Gruppe der zum Basiszeitpunkt Infizierten bzw. der Neu-Infizierten im Vergleich zur Gruppe der Nie-Infizierten.

In der Sensitivitätsanalyse, die nur die Teilnehmenden des Studienortes Straubing einschloss und eine erweiterte Definition der Neu-Infizierten und Nie-Infizierten ermöglichte (siehe Abbildung 12), bestätigten sich die für alle vier Studienorte beschriebenen Unterschiede zwischen den Infektionsgruppen bezüglich Soziodemografie, gesundheitlicher Beschwerden, krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit und Gesundheitszustand. Jedoch waren diese

Unterschiede teilweise nicht statistisch signifikant, was vermutlich zumindest partiell auf die deutlich geringeren Fallzahlen durch die Betrachtung nur eines Studienortes zurückführbar ist. Aufgrund der geringen Fallzahlen an Neuerkrankungen sind basierend auf dieser Sensitivitätsanalyse hierzu keinerlei Aussagen möglich. Ähnliches gilt für die weitergehende Differenzierung der Infektionsgruppen nach Impfstatus. Da nur relativ wenige Teilnehmende in Straubing nicht geimpft waren, sind Vergleiche zwischen Geimpften und Nicht-Geimpften innerhalb der Infektionsgruppen fallzahlmässig nicht valide durchführbar.

10. Gender Mainstreaming Aspekte

In allen Vorhaben, die innerhalb des Projektes realisiert wurden, wurde sowohl in Bezug auf die Datenerhebung als auch die Auswertung der Daten und die Berichterstattung ein verschiedenen Geschlechtern gerecht werdendes, gendersensibles Vorgehen sichergestellt. Daraus folgt, dass in allen Forschungsphasen geschlechtsspezifische Besonderheiten berücksichtigt wurden. So bestand in Fragebögen die Möglichkeit, nicht nur männlich oder weiblich, sondern auch divers anzukreuzen, und Feldteams setzten sich sowohl hinsichtlich des Empfangs- als auch des Untersuchungspersonals aus verschiedenen Geschlechtern zusammen. Analysen wurden, soweit möglich, geschlechtervergleichend durchgeführt.

11. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Angesichts der andauernden Pandemie und des Entstehens immer neuer SARS-CoV-2-Varianten sind seroepidemiologische Informationen von großer Bedeutung, z. B. für gesundheitspolitische Entscheidungen zu Impfkampagnen und nicht-pharmazeutischen Maßnahmen. Selbst wenn eine Herdenimmunität und ein Ausrotten von SARS-CoV-2 unter den aktuellen Bedingungen kaum möglich erscheint, kann durch geeignete Maßnahmen dennoch der Schutz der Bevölkerung vor schwerer Erkrankung aufrechterhalten werden.

Die adaptive Immunantwort, die sich sowohl in Folge einer natürlichen Infektion als auch nach Impfung spezifisch gegen Krankheitserreger richtet, besteht aus zwei Teilen: der sogenannten humoralen und der zellulären Reaktion. Die humorale Immunantwort führt zur Produktion von Erreger-spezifischen Antikörpern. Neutralisierende Antikörper können eindringende Viren außer Gefecht setzen und somit eine Infektion der körpereigenen Zellen

verhindern. Die zelluläre Immunantwort umfasst T-Zellen, die Erreger-spezifisch infizierte Körperzellen erkennen und eliminieren können. Damit sind T-Zellen zwar nicht in der Lage, die initiale Infektion körpereigener Zellen mit Viren zu verhindern, aber doch die Ausbreitung des Virus im Körper einzudämmen und den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Demnach ist es möglich, durch Bestimmung von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein (anti-S-Antikörper) im Blut abzuschätzen, ob ein gewisser Schutz in der Bevölkerung vor Infektion besteht. Allerdings sinken sowohl bei Geimpften [24-27] als auch bei Genesenen [28, 29] die Antikörperkonzentrationen mit der Zeit, und Antikörper gegen das ursprüngliche Virus schützen schlechter vor Infektion mit neuen Virus-Varianten wie Omikron [10, 30]. Daher ist es von Bedeutung, neben dem Vorhandensein von Antikörpern auch auf T-Zell-Reaktion zu testen, da die zelluläre Immunität - selbst wenn eine Infektion nicht verhindert werden kann - zu einem Schutz vor schweren Krankheitsverläufen beitragen könnte.

11.1 Abhängigkeit der anti-S-Antikörperkonzentration von Impfung und / oder Infektion

In den Studienpopulationen aller vier Studienorte lag der Anteil der Teilnehmenden mit anti-S-Antikörpern bei 92 - 96 % (siehe Tabelle 4). Dies ist im Einklang mit der für den Jahreswechsel 2021 / 2022 geschätzten bundesweiten Seroprävalenz in der erwachsenen Bevölkerung von 92 % (Web Verlinkung: Informationen zur Studie "Corona-Monitoring bundesweit" ([CoMoBu-Studie](#))) und reflektiert die in der Studienpopulation sehr hohe Impfbereitschaft. Es zeigte sich auch, dass die meisten Teilnehmenden mit positivem anti-S-Antikörpertest auch positiv für neutralisierende Antikörper waren (94 %, siehe Tabelle 5). Dies spricht für eine gute Korrelation zwischen dem Vorhandensein von anti-S-Antikörpern und neutralisierenden Antikörpern, zumindest in Bezug auf das ursprüngliche Virus (Wuhan-Hu-1). Eine Korrelation zwischen absoluter Antikörperkonzentration und Neutralisation wurde in verschiedenen Studien beobachtet [31-34].

Betrachtet man die Antikörperkonzentration abhängig von Impfung oder Infektion, so implizieren die deskriptiven Ergebnisse in Abbildung 8, dass die Antikörperkonzentrationen

nach vollständiger Impfung höher ausfallen als allein nach Infektion. Dieser Befund ist bereits in der Literatur beschrieben [35] und bestätigt die Effektivität der Impfungen.

11.2 Verlauf der anti-S-Antikörperkonzentration über die Zeit nach Infektion

Mehrere Studien haben einen leichten Abfall der nach Infektion erreichten anti-S-IgG-Antikörperkonzentration über die Zeit gezeigt [28, 29, 36]. In den hier berichteten Ergebnissen war eine detaillierte Analyse der Antikörperkonzentration nach Infektion erschwert, da es nur relativ wenige Teilnehmende gab, die sich nach einer Infektion bis zum Zeitpunkt der Nachbeprobung in 2021 nicht haben impfen lassen. Daher beschränkt sich eine detailliertere Analyse im Wesentlichen auf die 185 Teilnehmenden aus Kupferzell, die zum Zeitpunkt der Erstbeprobung bereits infiziert gewesen waren und für die eine Zwischenbeprobung in 2020 vor Einführung der Impfungen durchgeführt worden war. Die bei der Erstbeprobung in Kupferzell bereits Infizierten haben sich vermutlich größtenteils während des Ausbruchs im März 2020 angesteckt (siehe Abbildung 6). Das bedeutet, dass die Erstbeprobung etwa zwei Monate und die Zwischenbeprobung etwa sieben Monate nach Infektion erfolgte, wobei zwischen Erst- und Zwischenbeprobung nur niedrige Inzidenzen im Landkreis Hohenlohekreis herrschten (siehe Abbildung 6). Über den Zeitraum von fünf Monaten zwischen Erst- und Zwischenbeprobung ergab sich auch hier ein deutlicher Abfall der Antikörperkonzentration bei den in 2020 bereits infizierten Kupferzeller Teilnehmenden: Die Antikörperkonzentration zum Zeitpunkt der Zwischenbeprobung lag im Durchschnitt etwa um die Hälfte niedriger als bei der Basiserhebung fünf Monate zuvor. Dies ist im Einklang mit in der Literatur geschätzten Halbwertszeiten von 116 - 244 Tagen für anti-Spike-, -RBD, oder -NTD-IgG-Antikörper [28].

Im Zeitraum zwischen der Zwischen- und Nachbeprobung in Kupferzell zeigten dann die meisten (16 von 25, siehe Tabelle 7) der bis dahin noch nicht geimpften Teilnehmenden einen Anstieg der Antikörperkonzentration. Da in diesem Zeitraum hohe SARS-CoV-2-Inzidenzen auftraten (siehe Abbildung 6), ist dies wahrscheinlich auf unerkannte Re-Infektionen zurückzuführen. Dies trifft auch auf die drei anderen Studienorten zu, wo im Vergleich zwischen Erst- und Nachbeprobung bei einigen Teilnehmenden ansteigende Antikörperkonzentrationen beobachtet wurden. Kreuzreaktionen mit endemischen Coronaviren sind auf Grund der Test-Designs als Ursache für „falsch positive“ Ergebnisse

eher auszuschließen (siehe Abschnitt 7.1).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass auch hier nach Infektion abfallende Antikörperkonzentrationen beobachtet werden, dem zum Aufrechterhalten des Immunschutzes mit Impfungen entgegengewirkt werden kann. Allerdings zeigt sich auch, dass vermutlich unerkannte Re-Infektionen bei einigen Teilnehmenden die Antikörperkonzentrationen hochhalten. Allerdings muss hier wiederum angemerkt werden, dass auch Re-Infektionen Risiken für Komplikationen und Langzeitfolgen mit sich bringen.

11.3 Abhängigkeit der anti-S-Antikörperkonzentration nach Impfung von Alter, Geschlecht, Impfstoff und Zeit seit letzter Impfung

Da der größte Teil der Studienteilnehmenden angab, zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung bereits geimpft gewesen zu sein, sind detaillierte Analysen zur Abhängigkeit der anti-S-IgG-Antikörperkonzentration nach Impfung von verschiedenen Merkmalen möglich. Im hier verwendeten statistischen Modell wurde neben den jeweils anderen Einflussgrößen auch für den Studienort adjustiert und damit für die in den einzelnen Orten unterschiedlichen Erhebungszeiträume in verschiedenen Phasen des Infektionsgeschehens.

In den hier dargestellten Ergebnissen (siehe Abbildung 10) zeigt sich, dass mRNA-basierte Impfstoffe höhere anti-S-IgG-Antikörperkonzentrationen hervorrufen als der Vektor-basierte Impfstoff von AstraZeneca. Dies wurde auch in einer multilokalen bevölkerungsbasierten Studie in Deutschland (MuSPAD [37]) und weiteren Studien [24, 27, 38] beobachtet. In Deutschland waren im Herbst 2021 die meisten Menschen mit dem mRNA-basierten Impfstoff von BioNTech / Pfizer (Comirnaty, BNT162b2) geimpft worden [39]. Dies trifft auch auf die hier untersuchte Studienpopulation zu (65,7 % mit BioNTech / Pfizer geimpft) und trägt zu den hohen beobachteten Antikörperkonzentrationen unter den Geimpften bei. Weiterhin zeigte sich hier deutlich, dass die Antikörperkonzentration mit der Zeit nach Impfung geringer ausfällt, im Einklang mit mehreren Studien, die übereinstimmend zeigen, dass durch Impfung erreichte anti-S-Antikörperkonzentrationen über die Zeit abfallen [24-27, 37, 40-42].

Außerdem konnte hier eine mit höherem Alter geringere Antikörperkonzentration nach

Impfung beschrieben werden, was sich ebenfalls übereinstimmend in verschiedenen Studien ergab [25, 27, 38, 41-43]. Auch die MuSPAD Studie zeigte einen signifikanten Rückgang der Inhibition der ACE2-Bindung für vollständig mit BioNTech / Pfizer Geimpfte mit dem Alter [37]. Da mit zunehmendem Alter auch das Immunsystem der Menschen altert [44], kann im Alter eine schwächere Immunantwort mit niedrigeren Antikörperkonzentrationen erwartet werden. Im Widerspruch dazu gibt es Hinweise, dass Antikörperkonzentrationen nach Infektion mit steigendem Alter höher ausfallen [22, 28, 42, 45], was dafür spricht, dass die Immunreaktion nach Infektion möglicherweise durch die Krankheitssymptomatik nicht so abläuft wie nach Impfung, was durch die im Alter gehäufte Komorbidität zusätzlich verstärkt werden könnte.

Hier beobachten wir zusätzlich, dass weibliche Geimpfte leicht, aber statistisch signifikant höhere Antikörperkonzentrationen aufweisen als männliche. Für zweifach BioNTech / Pfizer-Geimpfte sind reduzierte Antikörperkonzentrationen [27, 41, 42] bzw. reduzierte Inhibition der ACE2-Bindung [37] bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Studienteilnehmenden ebenfalls beschrieben.

Insgesamt zeigen die hier dargestellten Analysen im Einklang mit der Literatur, dass die Antikörperkonzentration nach Impfung vom Impfstoff, Alter und Geschlecht abhängen und mit der Zeit abfallen. Eine Modellierung der Antikörperkonzentration basierend auf longitudinalen serologischen Daten zeigt zudem nicht nur, dass mit dem Alter niedrigere Antikörpertiter erreicht werden, sondern diese auch schneller abfallen [42]. Damit bestätigt sich das Vorgehen, älteren Menschen früher weitere Impfungen zu empfehlen, als jüngeren.

11.4 T-Zell-Reaktion

Um die Immunitätslage der Bevölkerung gegenüber SARS-CoV-2 abzuschätzen, ist neben der Antikörperkonzentration auch die T-Zell-Reaktivität zu berücksichtigen. Während hohe Antikörperkonzentrationen - sofern die Antikörper aktuell zirkulierende Virusvarianten noch neutralisieren können - vor Infektion schützen können, so kann das T-Zell-Gedächtnis eine erfolgte Infektion kontrollieren und die Krankheitsschwere begrenzen. Weiterhin hat sich gezeigt, dass neuere Virusvarianten wie Delta und vor allem Omikron der humoralen Immunantwort zumindest teilweise entkommen können, während die T-Zell-Reaktivität

besser erhalten zu bleiben scheint [24, 46-48].

In den hier verwendeten Tests auf anti-S-IgG-Antikörper (quant. ELISA, Euroimmun) und auf S-spezifische T-Zell-Reaktion (IGRA, Euroimmun) zeigte sich, dass die meisten Teilnehmenden (78 %) zum Zeitpunkt der Nachbeprobung positiv für beide Indikatoren waren (siehe Tabelle 9). Dabei sind unter den „nur Geimpften (2x)“ mehr (82 % (1.433 von 1.739)) positiv für Antikörper und T-Zell-Reaktion als unter den „nur Genesenen“ (57 % (47 von 83)). Allerdings waren unter den „nur Geimpften“ deutlich weniger Teilnehmende positiv für T-Zell-Reaktion als für Antikörper, wohingegen unter den Teilnehmenden mit Infektion der Positiven-Anteil in beiden Tests ähnlich war (siehe Tabelle 6). Dies könnte bedeuten, dass die Impfung insgesamt eine stärkere Immunreaktion hervorruft als die Infektion, während nach einer Infektion aber die zelluläre Immunantwort im Verhältnis stärker stimuliert wird. Von den Teilnehmenden, die im Antikörpertest negativ sind, zeigten insgesamt 36 % (65 von 180) eine T-Zell-Reaktion, so dass diese Personen trotz nicht detektierbarer Antikörper immunologisch nicht ungeschützt sind. Grundsätzlich ist es auch hier möglich, dass eine T-Zell-Reaktion basierend auf prä-existierenden Gedächtnis-T-Zellen gegen andere saisonale humane Corona-Viren entsteht [48]. Solche Kreuzreaktionen mit endemischen Coronaviren sind auf Grund des Test-Designs jedoch eher unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 7.1).

Da die SARS-CoV-2-spezifische T-Zell-Reaktion nur für den Zeitpunkt der Nachbeprobung bestimmt werden konnte, liegen hier keine longitudinalen Daten zum Verlauf der T-Zell-Reaktion über die Zeit vor. Aufgrund der geringen Zahl der „nur Genesenen“ waren keine weiteren detaillierten Analysen zur T-Zell-Reaktion nach Infektion möglich. Aus Regressionsanalysen kann jedoch für Geimpfte die Abhängigkeit der T-Zell-Reaktion von der Zeit seit Impfung und anderen Variablen abgeschätzt werden. Nach Impfung wird eine grundsätzlich ähnliche Abhängigkeit der T-Zell-Reaktion von Alter, Geschlecht und Zeit seit Impfung wie für die Antikörperkonzentration beobachtet (siehe Abbildung 11). In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse: In einer Studie zeigten sechs Monate nach Impfung 81 % der Teilnehmenden SARS-CoV-2 spezifische T-Zell-Reaktion (IGRA, Euroimmun) [42]. Bei älteren Menschen konnte eine geringere SARS-CoV-2-spezifische T-Zell-Reaktion (IGRA, Euroimmun [42, 49] und Interferon- γ -Fluoro-Spot-Assays [50]) nach Impfung mit BioNTech /

Pfizer ein Abfall über die Zeit ebenfalls beobachtet werden [24, 42].

Ein im Vergleich zur Antikörperkonzentration unterschiedliches Bild zeigt sich in Bezug auf die Abhängigkeit der T-Zell-Reaktion vom Impfstoff: Während beide mRNA-basierten Impfstoffe höhere Antikörperkonzentrationen hervorriefen als der Vektor-basierte Impfstoff von AstraZeneca, so zeigte hier nur der Impfstoff von Moderna häufiger eine T-Zell-Reaktion als der Impfstoff von BioNTech / Pfizer oder AstraZeneca. Auch in der Literatur ist nach Impfung mit Moderna die höchste T-Zell-Reaktion beobachtet worden [24, 35].

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass sowohl Antikörper als auch T-Zell-Aktivität zum Immunschutz gegen SARS-CoV-2 beitragen und dass Antikörpertiter allein keine Aussage zum Schutz erlauben. Es ist hingegen möglich, dass selbst bei nicht detektierbaren Antikörpern ein Schutz durch T-Zellen bestehen könnte.

11.5 Nebenergebnisse

In einer Untersuchung von 12 verschiedenen SARS-CoV-2 Antikörpertests konnte bereits gezeigt werden, dass die Testperformance u. a. vom Zielantigen, den detektierten Antikörperklassen und dem Testdesign abhängen [19]. Hier wurden folgende Tests verwendet: der quantitative ELISA auf anti-S-IgG (Euroimmun), der quantitative ECLIA auf anti-S-Gesamtantikörper (Roche), der qualitative ELISA auf anti-S-Gesamtantikörper (Wantai) und der Surrogat-Virusneutralisationstest (Genscript) (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 7.1). Die Tests von Euroimmun, Roche und Wantai detektierten hier Antikörper mit ähnlich hoher Qualität (siehe Tabelle 12 und Tabelle 13). Dabei ließ sich die etwas höhere Sensitivität der Tests von Roche und Wantai zumindest teilweise damit erklären, dass sie alle Antikörperklassen detektieren, wohingegen der Test von Euroimmun nur IgG misst. Demgegenüber war der Anteil an neutralisierenden Antikörpern unter den Euroimmun-positiven etwas höher als unter denen, die im Test von Roche oder Wantai positiv waren (siehe Tabelle 5, Tabelle 14 und Tabelle 15).

Im Gegensatz dazu zeigten sich starke Unterschiede in der Detektion von anti-N-Antikörpern zwischen dem semiquantitativen Test von Euroimmun und dem qualitativen Test von Roche (siehe Tabelle 11). Laut Herstellerangaben unterscheidet sich die Sensitivität der beiden

Tests weniger als die der beiden anti-S-Antikörpertests (siehe Tabelle 2). Die dennoch sichtbaren großen Unterschiede können darauf zurückzuführen sein, dass im Euroimmun-Test ein modifiziertes Nukleokapsid-Protein als Ziel-Antigen verwendet wird (siehe Tabelle 2). Da hier unspezifische Epitope entfernt worden sind, könnte es sein, dass der Roche-Test einen größeren Anteil unspezifischer Bindung aufweist, was sich allerdings in den Angaben zur Spezifität der Hersteller nicht widerspiegelt (siehe Tabelle 2). Außerdem detektiert der Roche-Test Gesamtantikörper und nicht nur IgG und profitiert durch die Bridging-Technologie mehr von einer durch Antikörperreifung gesteigerten Avidität [51]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Euroimmun-Test auf anti-N-Antikörper nicht zuverlässig in der Lage ist, genesene Personen zu erkennen (siehe Tabelle 10). Der Test von Roche hingegen erkennt zuverlässig anti-N-Antikörper in den Proben von „nur Genesenen“.

Da die in 2021 verfügbaren Antikörper- und T-Zell-Reaktionstests auf der ursprünglichen Sequenz des Virus (Virusisolat Wuhan-Hu-1 [17]) basieren, lässt sich nicht grundsätzlich ausschließen, dass Tests unterschiedlich ausfallen, wenn Studienteilnehmende mit neueren Virusvarianten infiziert waren. Allerdings zeigen interne Studien des Herstellers Euroimmun, dass ihre Tests zumindest die Antikörper nach Infektion mit der Alpha und Delta-Variante, die während der Studie CORONA-MONITORING *lokal - Follow-up* dominierend waren (siehe Abbildung 1 und Abbildung 6), weiterhin detektieren (Web Verlinkung: Informationen zum Hersteller [Euroimmun](#)).

11.6 Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektion

Im Zusammenhang mit einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion sind auf Basis der in der Literatur beschriebenen Studien zahlreiche mögliche gesundheitliche Langzeitfolgen beobachtet worden. Hierzu zählt eine Vielfalt körperlicher, kognitiver und psychischer Symptome, welche die Funktionsfähigkeit im Alltag und die Lebensqualität negativ beeinflussen [52]. In unserer Studie haben wir beobachtet, dass Personen mit SARS-CoV-2-Infektion zum Basiszeitpunkt sieben Beschwerden häufiger im Nachbefragungsbogen angaben als Personen ohne bisherige SARS-CoV-2-Infektion. Diese Beschwerden gehören zu den typischen Long-COVID-Symptomen: Husten, Atemnot / Kurzatmigkeit, Schmerzen beim Atmen, Geruchs- / Geschmacksstörungen, Erschöpfung, Muskelschmerzen (Gliederreißen) /

Gelenkschmerzen und Schwäche in den Beinen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht geklärt, wobei Erkenntnisse hierzu dank intensiver Forschung fortlaufend hinzukommen; so gibt es mittlerweile Hinweise darauf, dass chronische Entzündungen und Verschlüsse der kleinen Gefäße (Mikrothromben) sowie eine Aktivierung der Autoimmunprozesse an der Entstehung gesundheitlicher Langzeitfolgen beteiligt sind [53].

Abgesehen von sehr vielschichtigen gesundheitlichen Symptomen mehren sich Hinweise auf umschriebene Organkomplikationen und neu aufgetretene chronische nicht-übertragbare Krankheiten als mögliche Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion [54, 55]. In unserer Studie wurden Lungenerkrankungen und Lebererkrankungen als neuauftretene Erkrankungen seit der ersten Teilnahme häufiger von Personen mit Infektion zum Basiszeitpunkt angegeben als von Personen ohne bisherige Infektion. Eine Anfang 2022 publizierte Studie aus Deutschland berichtete bereits signifikant häufigere, zuvor nicht bekannte Multi-Organ-Schädigungen bei Erwachsenen im Alter von 45 - 74 Jahren mit überwiegend mildem Krankheitsverlauf nach gesicherter SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [56]. Die pathophysiologischen Ursachen dieser Beobachtungen sind noch nicht geklärt und bedürfen weiterer wissenschaftlicher Forschungsanstrengungen.

Weitergehende, im Abschnitt 9.8 noch nicht dargestellte deskriptive Auswertungen zu gesundheitlichen Alltagsbeeinträchtigungen, zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und zur Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgungsleistungen sowie multivariate Analysen sind geplant.

11.7 Methodendiskussion

Bei jeder epidemiologischen Studie müssen die Ergebnisse im Licht methodischer Stärken und Schwächen betrachtet werden. Limitationen dieser Studie liegen in den in den vier Orten unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten, so dass das jeweils aktuelle Infektionsgeschehen vor Ort zur Zeit der Beprobungen sehr unterschiedlich war und sich unterschiedlich lange Nachbeobachtungsperioden in den Studienorten ergaben. Daher sind die Ergebnisse aus den vier Gemeinden nur begrenzt vergleichbar und nicht repräsentativ für ganz Deutschland. Weiterhin konnten in drei der vier Orte nur ausgewählte Teilnehmende zur Nachbeprobung eingeladen werden (siehe Abbildung 3). Durch die insgesamt freiwillige

Teilnahme entstanden Selbstselektionseffekte, die z. B. an der hohen Impfbereitschaft der Studienpopulation erkennbar sind. Die erfolgreiche Impfkampagne und die hohe Impfbereitschaft führten zu einer geringen Zahl an immunologisch naiven oder „nur genesenen“ Teilnehmenden, so dass die statistische Aussagekraft für diese Gruppen eingeschränkt bleibt. Da die Studie nur erwachsene Personen aus Privathaushalten einschloss, können keine Aussagen über Kinder und Jugendliche sowie über Personen in Gemeinschaftsunterkünften wie z. B. Alten- oder Pflegeheimen gemacht werden. Informationen zu positiven PCR-Ergebnissen und Impfungen beruhen auf Selbstangaben der Teilnehmenden.

Limitationen der hier verwendeten Labortests liegen in der Sensitivität und Spezifität (siehe Tabelle 2), die durch das Absinken der Antikörperkonzentration über die Zeit zudem abhängig vom Zeitpunkt der Probennahme ist. Weiterhin ist nicht vollständig auszuschließen, dass es zu Kreuzreaktionen mit endemischen Corona-Viren kommen kann oder Infektionen mit Virusvarianten die Testergebnisse beeinflussen können (siehe Abschnitt 7.1).

Zu beachten sind zudem die teilweise kleinen Fallzahlen für einzelne seltene Endpunkte in der Analyse der Langzeitfolgen, sodass die entsprechenden Ergebnisse mit größeren Unsicherheiten behaftet sind und entsprechend zurückhaltend interpretiert werden müssen. Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass keine Ableitung der zeitlichen Reihenfolge von Auftreten der SARS-CoV-2-Infektion und Auftreten des jeweiligen Gesundheitsproblems im Nachbeobachtungszeitraum durch den fehlenden Zeitpunkt für das erstmalige Auftreten des Gesundheitsproblems im Nachbeobachtungszeitraum möglich ist, weshalb die Neu-Infizierten als separate Gruppe mitgeführt wurden (siehe Ergebnisse im Abschnitt 9.8).

Eine Stärke dieser Studie ist der relativ lange Nachbeobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr. Hervorzuheben ist auch die Verwendung von Labortests sowohl auf Antikörper als auch auf T-Zell-Reaktion, so dass Informationen über die humorale und zelluläre Immunreaktion erhalten werden konnten. Zudem ermöglicht der quantitative Antikörpertest eine Analyse der Antikörperkonzentrationen abhängig von der Zeit und weiteren Merkmalen.

Stärken dieser Studie sind auch die detaillierten Informationen zum Nachbeobachtungszeitpunkt bezüglich gesundheitlicher Beschwerden, Neuerkrankungen, Alltagseinschränkungen und Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen sowie die Berücksichtigung subjektiver Maße wie allgemeiner Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

12. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Insgesamt war die *Follow-up*-Studie in den lokalen und regionalen Medien nicht so präsent wie die Ausgangsstudie CORONA MONITORING *lokal*, als die Pandemie und wissenschaftliche Untersuchungen dazu noch einen viel stärkeren Ereigniswert hatten. In Kupferzell wurde vom Landratsamt eine Pressemitteilung zum Start der Folgeerhebung sowie eine kurze Mitteilung zum Ende veröffentlicht, woraufhin es Berichterstattung und Interviews in regionalen Zeitungen und Radiostationen gab. In Bad Feilnbach gab es einen Pressebericht zur Folgeuntersuchung, in Berlin und Straubing wurde die Studie nicht in den Medien thematisiert. Factsheets mit ersten Studienergebnissen sowie mit Auswertungen zu den vier Studienorten wurden auch auf den Webseiten des RKI veröffentlicht: Web Verlinkung [RKI](#).

13. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

Multilokale bevölkerungsbasierte seroepidemiologische Studien geben Aufschluss über die Entwicklung der SARS-CoV-2-spezifischen Immunität an verschiedenen Orten in Deutschland. Da das Infektionsgeschehen und auch die Impfbereitschaft in der Bevölkerung lokal sehr unterschiedlich sein können, sind die Ergebnisse nicht auf ganz Deutschland übertragbar. Für eine deutschlandweit repräsentative Studie verweisen wir an dieser Stelle auf die Webseite [RKI-Studie CORONA-MONITORING bundesweit](#) [57]. Erfahrungen aus CORONA-MONITORING *lokal* bezüglich Studienorganisation, Feldarbeit, Labortests und Auswertungen waren für die bundesweite Studie sehr hilfreich.

Eine Fortführung der Studie CORONA-MONITORING *lokal* ist einstweilen nicht geplant, da

bundesweit bereits eine sehr hohe Seroprävalenz vorliegt und zudem hier bereits informative Daten über anti-S-IgG-Antikörperkonzentration und T-Zell-Reaktion sowie zu Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion erhoben werden konnten.

14. Publikationsverzeichnis

14.1 Publikationen mit Peer-Review in Vorbereitung

1. C. Heidemann et al. "Long-term health consequences of SARS-CoV-2 infection: Results of the population-based study CoMoLo Follow-up" (Manuskript in Bearbeitung).
2. C. Kußmaul et al. "Humoral and cellular immune response following SARS-CoV-2 vaccination: Results of the CoMoLo study" (Manuskript in Bearbeitung).

14.2 Veröffentlichungen ohne Peer-Review

1. Robert Koch-Institut (2022): CORONA-MONITORING lokal - Follow-up: Überblick zu ersten Ergebnissen (30.08.2022). Robert Koch-Institut, Berlin. doi: 10.25646/10464
2. Robert Koch-Institut (2022): CORONA-MONITORING lokal - Follow-up: Eckdaten für Kupferzell (27.10.2022). Robert Koch-Institut, Berlin. doi: 10.25646/10707.2
3. Robert Koch-Institut (2022): CORONA-MONITORING lokal - Follow-up: Eckdaten für Straubing (20.10.2022). Robert Koch-Institut, Berlin. doi: 10.25646/10708
4. Robert Koch-Institut (2022): CORONA-MONITORING lokal - Follow-up: Eckdaten für Berlin-Mitte (20.10.2022). Robert Koch-Institut, Berlin. doi: 10.25646/10709
5. Robert Koch-Institut (2022): CORONA-MONITORING lokal - Follow-up: Eckdaten für Bad Feilnbach (20.10.2022). Robert Koch-Institut, Berlin. doi: 10.25646/10710

14.3 Vorträge

1. Kußmaul C, Schaffrath Rosario A, Allen J, Hintze M, Koschollek C, Haller S, Sticht J, Schlaud M, and the CoMoLo Study Team. IgG Antikörper-Waning nach Impfung - Erste Ergebnisse der Studie "Corona Monitoring lokal - Follow-up". Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie am 26.–29.9.2022 in Greifswald.
2. Kußmaul C, Schaffrath Rosario A, Allen J, Hintze M, Koschollek C, Haller S, Sticht J, Schlaud M, and the CoMoLo Study Team. IgG antibody-waning after vaccination:

Results from the seroepidemiological study Corona Monitoring lokal Follow-up".
Vortrag auf der European Public Health Conference am 09.-12.11.2022 in Berlin.

15. Literatur

1. RKI, Seroepidemiologische Studie zur Abschätzung der Verbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung an besonders betroffenen Orten in Deutschland CORONA-MONITORING lokal, Abschlussbericht, RKI, Editor. 2021: Berlin
2. Santos-Hovener, C., et al., Seroepidemiological study on the spread of SARS-CoV-2 in populations in especially affected areas in Germany - Study protocol of the CORONA-MONITORING lokal study. *J Health Monit*, 2020. 5(Suppl 5): p. 2-16.
3. Santos-Hövener, C., et al., Serology- and PCR-based cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection in adults in a successfully contained early hotspot (CoMoLo study), Germany, May to June 2020. *Eurosurveillance*, 2020. 25(47): p. pii=2001752.
4. RKI, Seroepidemiologische Studien zu SARS-CoV-2 in Stichproben der Allgemeinbevölkerung und bei Blutspenderinnen und Blutspendern in Deutschland - Ergebnisse bis August 2021, RKI, Editor. 2021: Berlin.
5. Schilling, J., et al., [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2021. 64(9): p. 1093-1106.
6. RKI, Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 20.05.2020 - AKTUALISierter STAND FÜR DEUTSCHLAND, RKI, Editor. 2020: Berlin.
7. RKI, Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 15.07.2021 – AKTUALISierter STAND FÜR DEUTSCHLAND, RKI, Editor. 2021: Berlin.
8. RKI, Die Impfung gegen COVID-19 in Deutschland zeigt eine hohe Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Infektionen, Krankheitslast und Sterbefälle Analyse der Impfeffekte im Zeitraum Januar bis Juli 2021, RKI, Editor. 2021: Berlin.
9. Luring, A.S., et al., Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ*, 2022. 376: p. e069761.
10. Eggink, D., et al., Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 compared with Delta in vaccinated and previously infected individuals, the Netherlands, 22 November 2021 to 19 January 2022. *Euro Surveill*, 2022. 27(4).

11. Bernd Löwe, R.L.S., Stephan Zipfel, Wolfgang Herzog, PHQ-D. Gesundheitsfragebogen für Patienten. Manual. Komplettversion und Kurzform. Autorisierte deutsche Version des „Prime MD Patient Health Questionnaire (PHQ). 2002.
12. Beierlein, C., et al., Ein Messinstrument zur Erfassung subjektiver Kompetenzerwartungen – Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzskala (ASKU). Methoden-Daten-Analysen: Standardisierte Kurzskalen zur Erfassung psychologischer Merkmale in Umfragen, 2012. 7(2).
13. Dalgard, O.S., S. Bjørk, and K. Tambs, Social support, negative life events and mental health. *The British Journal of Psychiatry*, 1995. 166: p. 29-34.
14. Meltzer, H., Editors. 2003, IOS Press: Amsterdam. p. 35., Development of a common instrument for mental health, in *EUROHIS: Developing common instruments for health surveys*, G.C. Nosikov A, Editor. 2003, IOS Press: Amsterdam. p. 35.
15. Hoebel, J., et al., Messung des subjektiven sozialen Status in der Gesundheitsforschung mit einer deutschen Version der MacArthur Scale. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2015. 58(7): p. 749-757.
16. Betsch, C., et al., Germany COVID-19 Snapshot MOnitoring (COSMO Germany): Monitoring knowledge, risk perceptions, preventive behaviours, and public trust in the current coronavirus outbreak in Germany. *PsychArchives*, 2020.
17. Wu, F., et al., A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020. 579(7798): p. 265-269.
18. Kanji, J.N., et al., Stability of SARS-CoV-2 IgG in multiple laboratory conditions and blood sample types. *J Clin Virol*, 2021. 142: p. 104933.
19. Scheiblauer, H., et al., Antibody response to SARS-CoV-2 for more than one year - kinetics and persistence of detection are predominantly determined by avidity progression and test design. *J Clin Virol*, 2022. 146: p. 105052.
20. Harvey, W.T., et al., SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*, 2021. 19(7): p. 409-424.
21. Mateus, J., et al., Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*, 2020. 370(6512): p. 89-94.
22. Koerber, N., et al., Dynamics of spike-and nucleocapsid specific immunity during long-term follow-up and vaccination of SARS-CoV-2 convalescents. *Nat Commun*, 2022. 13(1): p. 153.

23. Tarke, A., et al., SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell*, 2022. 185(5): p. 847-859 e11.
24. GeurtsvanKessel, C.H., et al., Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol*, 2022. 7(69): p. eabo2202.
25. Naaber, P., et al., Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *Lancet Reg Health Eur*, 2021. 10: p. 100208.
26. Shrotri, M., et al., Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet*, 2021. 398(10298): p. 385-387.
27. Wei, J., et al., Antibody responses and correlates of protection in the general population after two doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 vaccines. *Nat Med*, 2022. 28(5): p. 1072-1082.
28. Cohen, K.W., et al., Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Cell Rep Med*, 2021. 2(7): p. 100354.
29. Dan, J.M., et al., Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021. 371(6529).
30. Cui, Z., et al., Structural and functional characterizations of infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 Omicron. *Cell*, 2022. 185(5): p. 860-871 e13.
31. Gilbert, P.B., et al., Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science*, 2022. 375(6576): p. 43-50.
32. Earle, K.A., et al., Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*, 2021. 39(32): p. 4423-4428.
33. Dolscheid-Pommerich, R., et al., Correlation between a quantitative anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA and neutralization activity. *J Med Virol*, 2022. 94(1): p. 388-392.
34. Decru, B., et al., IgG Anti-Spike Antibodies and Surrogate Neutralizing Antibody Levels Decline Faster 3 to 10 Months After BNT162b2 Vaccination Than After SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Workers. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 909910.
35. Richardson, J.R., et al., SARS-CoV2 wild type and mutant specific humoral and T cell immunity is superior after vaccination than after natural infection. *PLoS One*, 2022. 17(4): p. e0266701.
36. Vanshylla, K., et al., Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans. *Cell Host Microbe*, 2021. 29(6): p. 917-929 e4.

37. Dulovic, A., et al., Comparative Magnitude and Persistence of Humoral SARS-CoV-2 Vaccination Responses in the Adult Population in Germany. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 828053.
38. Karachaliou, M., et al., SARS-CoV-2 infection, vaccination, and antibody response trajectories in adults: a cohort study in Catalonia. *BMC Med*, 2022. 20(1): p. 347.
39. RKI, COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland (COVIMO) (Report 8, 22.11.2021), RKI, Editor. 2021: Berlin.
40. Agrati, C., et al., Persistent Spike-specific T cell immunity despite antibody reduction after 3 months from SARS-CoV-2 BNT162b2-mRNA vaccine. *Sci Rep*, 2022. 12(1): p. 6687.
41. Levin, E.G., et al., Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med*, 2021. 385(24): p. e84.
42. Perez-Alos, L., et al., Modeling of waning immunity after SARS-CoV-2 vaccination and influencing factors. *Nat Commun*, 2022. 13(1): p. 1614.
43. Prendecki, M., et al., Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet*, 2021. 397(10280): p. 1178-1181.
44. Nikolich-Zugich, J., The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol*, 2018. 19(1): p. 10-19.
45. Yang, H.S., et al., Association of Age With SARS-CoV-2 Antibody Response. *JAMA Netw Open*, 2021. 4(3): p. e214302.
46. Tarke, A., et al., Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases. *Cell Rep Med*, 2021. 2(2): p. 100204.
47. Moss, P., The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*, 2022. 23(2): p. 186-193.
48. Dan, J., et al., Observations and perspectives on adaptive immunity to SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*, 2022.
49. Schwarz, T., et al., Delayed Antibody and T-Cell Response to BNT162b2 Vaccination in the Elderly, Germany. *Emerg Infect Dis*, 2021. 27(8): p. 2174-2178.
50. Collier, D.A., et al., Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*, 2021. 596(7872): p. 417-422.

51. Muecksch, F., et al., Longitudinal analysis of clinical serology assay performance and neutralising antibody levels in COVID19 convalescents. medRxiv, 2020.
52. Nittas, V., et al., Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. Public Health Rev, 2022. 43: p. 1604501.
53. Peluso, M.J. and S.G. Deeks, Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. Trends Immunol, 2022. 43(4): p. 268-270.
54. Nalbandian, A., et al., Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med, 2021. 27(4): p. 601-615.
55. Al-Aly, Z., Y. Xie, and B. Bowe, High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature, 2021. 594(7862): p. 259-264.
56. Petersen, E.L., et al., Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. Eur Heart J, 2022. 43(11): p. 1124-1137.
57. Hoebel, J., et al., Seroepidemiological study on the spread of SARS-CoV-2 in Germany: Study protocol of the CORONA-MONITORING bundesweit' study (RKI-SOEP study). J Health Monit, 2021. 6(Suppl 1): p. 2-16.