

Interimsanalyse des IMMUNEBRIDGE-Projektes zur Kommunikation von vorläufigen Ergebnissen an die Modellierungskonsortien der BMBF-geförderten Modellierungsplattformen

Lange B, Jäger V, Rücker V, Hassenstein M, Harries M, Berner R, Brandhorst G, Budde K, Fenzlaff M, Rosenkranz D, Schattenschneider M, Schäfer C, Winter T, Nauck M, Petersmann A, Töpfer N, Heuschmann P, Karch A

Unter Mitwirkung von: Armand J, Hovardovska O, Kessel B, Kohls M, Kurosinski MA, Reese JP, Störk S

Rückfragen/Korrespondenz bitte an Berit.Lange@helmholtz-hzi.de und Andre.Karch@ukmuenster.de

Hintergrund

IMMUNEBRIDGE ist ein vom BMBF über das Netzwerk Universitätsmedizin gefördertes Vorhaben, welches unter Nutzung populationsbasierter Bestandskohortenstudien und neu aufgesetzter Querschnittsstudien ein umfassendes Bild über den Immunstatus der deutschen Bevölkerung gegenüber SARS-CoV-2 im Sommer 2022 ermöglichen soll. Hierbei werden innerhalb der beteiligten Studien Antikörper gegen das S- und N-Antigen von SARS-CoV-2 gemessen und dann Seropositivitätsanteile für prädefinierte Subgruppen (stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen) abgeleitet. Zusätzlich werden epidemiologische Daten zur Impf- und Infektionshistorie der Studienteilnehmer*innen berücksichtigt. Diese werden bei den beteiligten Studien über einen Minimaldatensatz (MDS) abgebildet, soweit dessen Implementierung in den jeweiligen Studien möglich ist. Das Vorhaben ist so aufgebaut, dass Anfang August eine erste Ad-hoc-Rückmeldung an die Konsortien der BMBF-Modellierungsplattform stattfindet, um die Modellierungskonsortien über aktuelle Daten aus populationsbasierten Studien in den für den Herbst notwendigen Parametrisierungen zu unterstützen. Diese Ad-hoc Rückmeldung erfolgt, auch wenn zu diesem Zeitpunkt die Datenerhebung noch nicht finalisiert ist, da neu aufgesetzte Querschnittsstudien noch keine Ergebnisse beitragen können, bzw. nur Teilergebnisse verfügbar sind und das Analysekonzept ebenfalls nur teilweise anwendbar ist. Die an dieser Ad-hoc-Rückmeldung beteiligten Studien mit ihren Charakteristika sind untenstehend näher beschrieben.

Datengrundlage für die Interimsanalyse

Von Mai bis Ende Juli 2022 wurden in den bestehenden populationsbasierten Kohortenstudien MuSPAD (<https://hzi-c19-antikoerperstudie.de>), NAKO Gesundheitsstudie (<https://nako.de>), STAAB (<https://www.med.uni-wuerzburg.de/epidemiologie/projekte/klinische-epidemiologie/staab/>) sowie einer Kinderkohorte der TU Dresden erneut Antikörper gegen SARS-CoV-2 gemessen und Daten zur Impfung und vorangegangenen Infektionen abgefragt. Die Datenerhebung in diesen Studien wird teilweise extern finanziert. Die in den Studien durch eine Blutabnahme vor Ort gewonnenen Serumproben wurden zentral in den Instituten für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Oldenburg und Greifswald analysiert. Zur Bestimmung der quantitativen und qualitativen Antikörperantwort auf das S- und N-Antigen

von SARS-CoV-2 wurde der Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S und der Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 NC eingesetzt. Seropositivität gegenüber dem S-Antigen wurde ab ≥ 0.80 BAU/mL, gegenüber dem N-Antigen ab $COI > 1,0$ definiert. Alle Antikörperuntersuchungen, die bis zum 15.7.2022 vorlagen, wurden für die Interimsanalyse berücksichtigt.

Die Datenzusammenführung fand unter Nutzung des Serohubs statt unter Nutzung des zuvor mit den beteiligten Studien abgestimmten Minimaldatensatz. Hierbei handelt es sich um ein Instrument, das die Zusammenführung von anonymisierten Daten aus verschiedenen Studien zur gemeinsamen Datenanalyse erlaubt (www.serohub.net).

Endpunkte und Analyseziele in IMMUNEBRIDGE

Der primäre Endpunkt setzt sich aus Informationen zu Infektionen, Impfungen sowie aktuellem Antikörperstatus gegenüber dem N- und S-Antigen zusammen. Hierfür wurden basierend auf den unterschiedlichen Kombinationen vier Kategorien gebildet, die mit abgestuften Schutzniveaus vor erneuter Infektion und schwerem Verlauf verbunden sind (Abbildung 1). Der primäre Endpunkt wird stratifiziert nach Altersgruppen (elf Altersgruppen: 0-4, 5-11, 12-17, 18-29, 30-34, 35-39, 40-49, 50-59, 60-64, 65-79, >80 Jahre), selbstberichteten Vorerkrankungen (Bluthochdruck, Diabetes, Lungenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen, Erkrankungen, die zu einer Immunsuppression führen) und Geschlecht ausgewertet. Als sekundärer Endpunkt wird zudem die Seroprävalenz gegenüber dem S- und N-Antigen in den jeweiligen Strata berichtet. Altersübergreifende Schätzer stellen immer Ergebnisse dar, die nach der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes gewichtet wurden. Zur Berücksichtigung der Clusterung von Ergebnissen innerhalb der teilnehmenden Studien wurden random-effects Modelle eingesetzt. Für die Darstellung der Seroprävalenzen fand eine Adjustierung für die diagnostische Güte der verwendeten Tests statt. Als diagnostische Güte wurden die Herstellerangaben von 98,8% Sensitivität für den Antikörper gegen das S-Antigen und 99,5% für den Antikörper gegen das N-Antigen sowie eine Spezifität von 99,9% für den Antikörper gegen das S-Antigen und 99,8% für den Antikörper gegen das N-Antigen angenommen. Ergebnisse werden ohne und mit Berücksichtigung dieser Adjustierung berichtet.

Für die Interimsanalyse wurden zudem deskriptive Analysen durchgeführt. Hierbei werden Patientencharakteristika gemäß den Verfügbarkeiten der jeweiligen Bestandskohorten (Geschlecht, Alter, Schulbildung, Arbeitssituation, Rauchen und Größe des Haushalts) stratifiziert nach Kohorte dargestellt.

Die Analysen wurden in Stata 14 und R Version 4.1 durchgeführt.

Limitationen

Dies ist ein vorläufiger Zwischenbericht, der den aktuellen Erhebungsstand zum 25.7.2022 abbildet und alleinig zur internen Kommunikation mit den Konsortien der BMBF-Modellierungsplattform gedacht ist. Weder die Datengrundlage, noch die Auswertungsmethodik oder Darstellung sind final. Sie dienen aktuell nur dem Zweck einer möglichst raschen Kommunikation. Alle Ergebnisse werden fortlaufend aktualisiert und zu einem späteren Zeitpunkt den Konsortien auch in schriftlicher Form nach ausführlicher Validierung übermittelt.

Vom Förderer wurde das ursprünglich entwickelte Vorhaben einschließlich der Erhebung von neuen Daten in definierten Gruppen nur teilweise gefördert, so dass abweichend vom initialen Projektplan gerade für Risikogruppen (Kleinkinder, Menschen älter als 70 Jahre, Menschen mit relevanten Vorerkrankungen) nur eingeschränkt Informationen vorliegen.

Auch wenn alle eingeschlossenen Studien eine Bevölkerungsbasis haben, stellen sie am Ende nur bezüglich der gewichtbaren Variablen (Alter, Geschlecht, Bildungsstatus) ein repräsentatives Abbild der jeweiligen Bezugsbevölkerung dar. Zudem unterschieden sich die Stichprobenziehungen und Definitionen zwischen den beteiligten Bestandskohorten. Es muss angenommen werden, dass Personen, die die Impfung gegen SARS-CoV-2 ablehnen und/oder der politischen Reaktion auf die Pandemie kritisch gegenüberstehen, weniger wahrscheinlich an den jeweiligen Studien teilgenommen haben. Dies kann zu einer Überschätzung der in der Bevölkerung vorhandenen Immunität in den beteiligten Studien geführt haben.

IMMUNEBRIDGE kann nur Informationen zum Vorhandensein einer humoralen Immunantwort gegen das S- und N-Antigen des SARS-CoV-2 liefern, nicht aber zum Vorhandensein von zellulärer Immunität; diese Information kann parallelen Erhebungen (z. B. innerhalb von MuSPAD) entnommen werden sobald die entsprechenden Ergebnisse hierzu verfügbar sind. Inwiefern eine bestehende Antikörperantwort tatsächlich mit einer Schutzwirkung vor Infektion bzw. schwerem Verlauf nach Infektion verbunden ist, ist stark abhängig von der jeweils zirkulierenden SARS-CoV-2-Variante.

Analog zur aktuellen Kommunikation des Robert Koch-Institutes sowie bestehenden systematischen Reviews, Metaanalysen, Zusammenstellungen von Einzelstudien sowie ausgewählten Einzelstudien der letzten Wochen (siehe Literaturhinweise) wurde auch in IMMUNEBRIDGE unter Nutzung epidemiologischer Begleitdaten wie oben beschrieben eine Übersetzung der Antikörperantworten in Schutzprofile vorgenommen. Diese Interpretation ist explorativ und nur unter starken Annahmen nutzbar.

Überblick über vorläufige Ergebnisse

Insgesamt wurden 6.307 Teilnehmer*innen aus sechs Kohorten eingeschlossen, bei denen im Juni oder Juli 2022 Antikörperuntersuchungen durchgeführt wurden. Tabelle 1 beschreibt die verschiedenen teilnehmenden Studien und Tabelle 2 gibt beispielhaft Charakteristika der Teilnehmer*innen dieser Studien wieder.

In Tabelle 3 und 4 sind die Charakteristika der Teilnehmer*innen näher dargestellt.

In Tabelle 5 ist der oben beschriebene kombinierte Endpunkt stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen dargestellt.

In Tabelle 6 sind krude und adjustierte Seropositivitätsanteile stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen dargestellt.

In Tabelle 7 und 8 sind Impfstatus und stattgehabte selbstberichtete Infektionen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen dargestellt.

Kombinierter Endpunkt

- In Neuerhebungen bei 6.307 Personen aus sechs Bestandskohorten (NAKO, MuSPAD-Kohorten, STAAB, Dresden, siehe *Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3* und *Tabelle 4*) haben mehr als 30% der Teilnehmer*innen vier Expositionen gegenüber SARS-CoV-2 (Infektion oder Impfung) und weisen entsprechende humorale Immunkorrelate (Antikörper gegen das S-Antigen bei Impfung, Antikörper gegen das N-Antigen bei Infektion) auf.
- Mehr als 90% haben mindestens drei Expositionen mit entsprechenden humoralen Immunkorrelaten (*Abbildung 2*, Definition siehe *Abbildung 1*)
- Teilnehmer*innen, die über 80 Jahre alt sind, weisen zu 41% erst drei Expositionen auf; bei Teilnehmer*innen über 65 Jahre ist dieser Anteil 55%. (*Tabelle 5*)
- Bei Teilnehmer*innen mit Vorerkrankungen (Bluthochdruck, Diabetes, chronische Lungenerkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Krebserkrankung oder Immunsuppression) weisen bisher 41-58% der Teilnehmer*innen vier Expositionen mit humoralem Immunkorrelat auf (*Tabelle 5*)

Seroprävalenz gegenüber dem S- und N-Antigen von SARS-CoV-2

- Bei den Studienteilnehmer*innen weisen mehr als 95% Antikörper gegen das S-Antigen auf (IgG) (*Tabelle 6*)
- Antikörper gegen das N-Antigen (IgG) waren bei 43% vorhanden, wobei der Anteil bei Personen über 65 und bei Personen mit Komorbiditäten geringer war (*Tabelle 6*)
- Sowohl die gemeldeten Infektionen als auch der Anteil der Antikörper gegen das N-Antigen zeigen, dass ältere Menschen (>65 Jahre) und Personen mit Vorerkrankungen seltener SARS-CoV-2-Infektionen gehabt haben (*Tabelle 6* und *Tabelle 8*)

Impfquote

- Bei den Menschen, die an den Studien teilgenommen haben, haben 36% der über 65 Jahre alten Personen noch keine vierte Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten (*Tabelle 7*)
- 48% der über 80jährigen haben noch keine vierte Impfung erhalten (*Tabelle 7*)

Interferon-gamma Release Assays (IGRAs, Daten hier nicht gezeigt)

- Diese Daten sind nur für 1.037 Teilnehmer*innen der MuSPAD-Kohorten verfügbar und nicht Teil von IMMUNBRIDGE
- 25% der Personen mit vier Expositionen und humoralem Immunitätskorrelat haben negative IGRAs, während 37% der Personen mit drei Expositionen und humoralem Immunitätskorrelat negative IGRAs aufweisen
- IGRA-Positivität ist niedriger bei älteren Menschen (verglichen mit jüngeren Personen) und bei Männern (verglichen mit Frauen)

Kombinierte Endpunkte zur Immunitätsabschätzung

Exposition	Kombinierter Endpunkt	Parametrisierung in Modellen je nach Varianten
3 + 1 Expositionen	Drei Expositionen (Impfung oder Infektion) mit humoralen Immunkorrelaten + eine Infektion oder Impfung in 2022	Wahrscheinlich hoher Schutz gegen schweren Verlauf; Etwas Schutz gegen Infektion
3 Expositionen	Drei Expositionen (Impfung oder Infektion) mit humoralen Immunkorrelaten	Moderater Schutz gegen schweren Verlauf Wenig Schutz gegen Infektion
1-3 Expositionen -	1-2 Expositionen oder 3 Expositionen ohne Immunkorrelate	Etwas Schutz gegen schweren Verlauf Wenig Schutz gegen Infektion
0 Expositionen -	Keine humoralen Immunkorrelate und keine Expositionen	Kein Schutz gegen schweren Verlauf oder Infektion

Abbildung 1: Definition des kombinierten Endpunktes

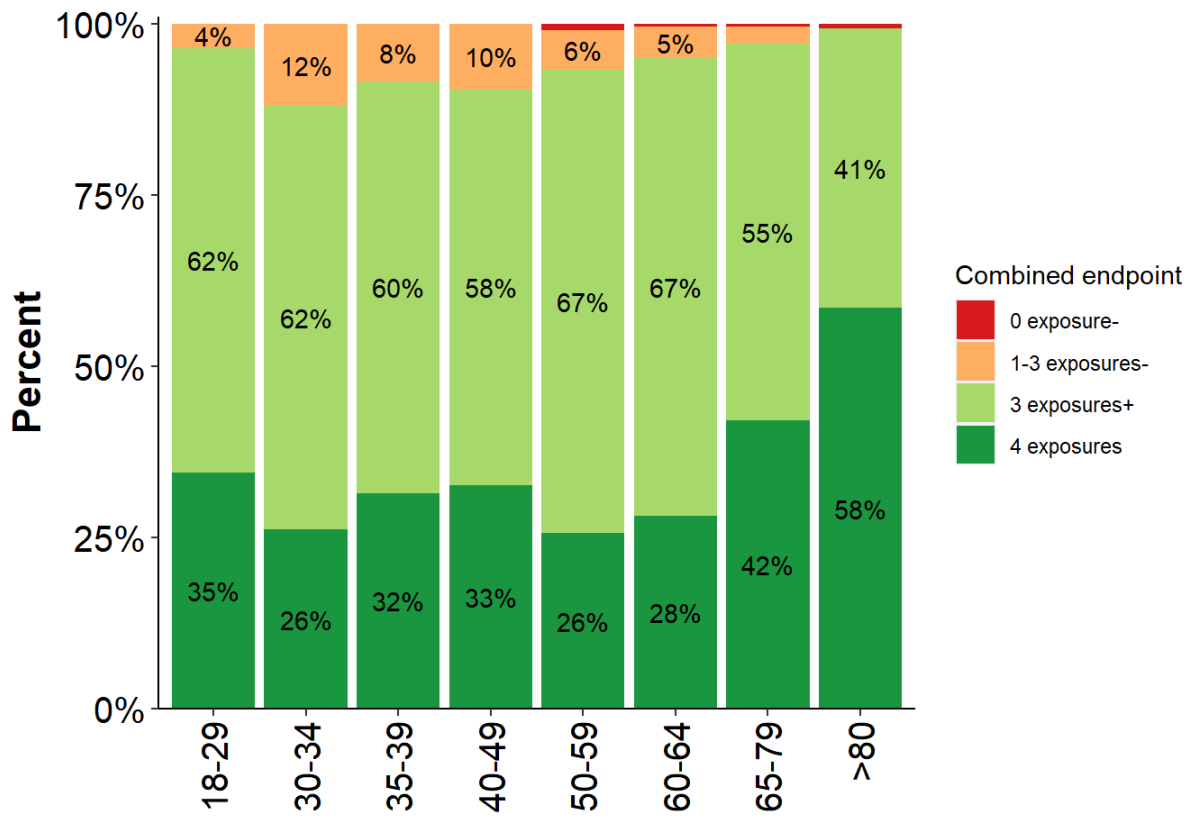


Abbildung 2: Kombiniertes Endpunkt zum Anteil der Anzahl der Expositionen durch Infektion oder Impfung mit entsprechender humoraler Immunantwort stratifiziert nach Alter, Definition s. Abbildung 1

Literaturhinweise

Reviews und Übersichten von Studien

- https://view-hub.org/sites/default/files/2022-07/COVID19_Vaccine_Impact_Studies_SummaryTable_20220701.pdf
- https://view-hub.org/sites/default/files/2022-07/COVID19_Vaccine_Effectiveness_Transmission_Studies_Summary_Tables_2022_0728.pdf
- Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F: Wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2- Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung Epid Bull 2022;21:44-51 | DOI 10.25646/10068.2
- COVID-19 Forecasting Team, Past SARS-CoV-2 Infection Protection Against Reinfection: A Systematic Review and Meta-Analysis, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4155225

Relevante Einzelstudien und Berichte

- Chemaitelly et al, Duration of immune protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection in Qatar, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.06.22277306v1.full.pdf>
- Altarawneh et al, Protection afforded by prior infection against SARS-CoV-2 reinfection with the Omicron variant, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.05.22268782v1>
- SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 43, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1086494/Technical-Briefing-43-28.06.22.pdf
- Hansen et al, Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a Danish nation-wide population-based study, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4165630

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der teilnehmenden Kohortenstudien.....	9
Tabelle 2: Beispielhafte Charakteristika der Kohorten zur besseren Einordnung der Abdeckung von unterschiedlichen Bevölkerungsschichten in den Kohorten.....	10
Tabelle 3: Charakteristika der Teilnehmer*innen aus NAKO, STAAB, MuSPAD und Dresden mit Daten zu Alter und Geschlecht (n=6.307).....	11
Tabelle 4: Charakteristika der Teilnehmer*innen aus STAAB, MuSPAD und Dresden mit Daten aus dem Minimalen Datensatz (n=3.750).....	12
Tabelle 5: Kombiniertes Endpunkt von Infektion, Impfung und humoraler Immunität über Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (LCI: unter Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze).....	13
Tabelle 6: Anteil der nachgewiesenen Antikörper gegen das S-Antigen (S-AK) und das N-Antigen (NC-AK) mit 95%-Konfidenzintervallen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (LCI: unter Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze).....	14
Tabelle 7: Impfstatus der Teilnehmer*innen stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppen und Vorerkrankungen (LCI: unter Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze; Antikörper gegen das S-Antigen (S-AK) und das N-Antigen (NC-AK)).....	15
Tabelle 8: Selbstberichtete Erstinfektionen der Teilnehmer*innen in den Jahren 2020, 2021 und 2022 stratifiziert Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (LCI: unter Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze; Antikörper gegen das S-Antigen (S-AK) und das N-Antigen (NC-AK)).....	17

Tabelle 1: Beschreibung der teilnehmenden Kohortenstudien

	Finanziert durch IMMUNEBRIDGE	Finanzierung	Beschreibung der Kohorte (doi)	Art der Kohorte	Region	N (aktuell)	Vorhandene Untersuchungen	Vorhandene Datenitems	Einschränkungen
NAKO	Nein	BMBF, Länder, Helmholtz-Gemeinschaft	10.1007/s10654-014-9890-7	Populationsbasiert; Rekrutierung 2014-2019 über Einwohnermeldeämter	18 Standorte deutschlandweit	2557	NC-AK, S-AK	Alter, Geschlecht	Alter bei Baseline 20-69 Jahre
MuSPAD	Nein	Helmholtz-Gemeinschaft, RESPINOW (BMBF)	10.1177/2047487316680693	Populationsbasiert; Rekrutierung 2020 über Einwohnermeldeämter	Magdeburg	1043	NC-AK, S-AK, S-IGRA	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 2 Erhebungen	>18
MuSPAD	Nein	Helmholtz-Gemeinschaft, RESPINOW (BMBF)	10.1177/2047487316680693	Populationsbasiert; Rekrutierung 2020 über Einwohnermeldeämter	Aachen	870	NC-AK, S-AK, S-IGRA	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 2 Erhebungen	>18
MuSPAD	Geplant	Helmholtz-Gemeinschaft, RESPINOW (BMBF), IMMUNEBRIDGE (BMBF)	10.1177/2047487316680693	Populationsbasiert; Rekrutierung 2020 über Einwohnermeldeämter	Hannover	1111	NC-AK, S-AK	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 1 Erhebung	>18
STAAB	Nein	BMBF, Land Bayern	10.1177/2047487316680693	Populationsbasiert; Rekrutierung 2013-2015 über Einwohnermeldeämter	Würzburg	639	NC-AK, S-AK	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 2 Erhebungen	Alter bei Baseline 30-79 Jahre
Dresden	Ja, teilweise	IMMUNEBRIDGE (BMBF)	-	Schulbasiert	Dresden	87	NC-AK, S-AK	MDS vorhanden	12-17
Gesamt						6307			

Tabelle 2: Beispielhafte Charakteristika der Kohorten zur besseren Einordnung der Abdeckung von unterschiedlichen Bevölkerungsschichten in den Kohorten

	N aktuell	% Männer	Mittleres Alter	% Personen mit Diabetes	% Besuch einer Notaufnahme im letzten Jahr	% Abitur	Vorhandene Datenitems	Einschränkungen
NAKO	2557	48,4%	56	NA	NA	NA	Alter, Geschlecht	>18
MuSPAD – Aachen	1043	42,6%	55	5,8%	11,4%	62,5%	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 2 Erhebungen	>18
MuSPAD – Hannover	870	42%	55	4,3%	8,7%	64,5%	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 2 Erhebungen	>18
MuSPAD - Magdeburg	1111	35,1%	60	9,4%	9,6%	50,8%	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 1 Erhebung	>18
STAAB	639	46,8%	54	8,4%	8,2%	48,5%	MDS vorhanden, Vorbefunde aus 2 Erhebungen	>18
Dresden	87	32,2%	16	NA	>13%	74.0% (Eltern)	MDS vorhanden	12-17
Gesamt	6307							

Tabelle 3: Charakteristika der Teilnehmer*innen aus NAKO, STAAB, MuSPAD und Dresden mit Daten zu Alter und Geschlecht (n=6.307)

	N aktuell	Anteil (%)
Alter (Jahre)		
12-17	76	1,2
18-29	205	3,4
30-34	295	4,8
35-39	270	4,4
40-49	733	12
50-59	1617	26,4
60-64	845	13,8
65-79	1905	31,1
>80	169	2,8
Fehlend	186	
Geschlecht		
Frauen	3438	56,2
Männer	2684	43,8
Fehlend	179	
Gesamt	6307	100

Tabelle 4: Charakteristika der Teilnehmer*innen aus STAAB, MuSPAD und Dresden mit Daten aus dem Minimalen Datensatz (n=3.750)

	N	%
Alter (Jahre)		
12-17	76	2,1
18-29	123	3,5
30-34	158	4,4
35-39	150	4,2
40-49	409	11,5
50-59	898	25,2
60-64	459	12,9
65-79	1122	31,5
>80	169	4,7
Fehlend	186	
Geschlecht		
Frauen	2125	59,5
Männer	1449	40,5
Fehlend	176	
Bildung		
Abitur	1903	57,8
Realschule	800	24,3
Hauptschule	344	10,4
Kein Schulabschluss	11	0,3
Anderes	236	7,2
Beruf		
Rentner	1144	40,3
Arbeitslos	40	1,4
Studierende	81	2,9
Berufstätig (kein Lehr- und medizinischer Beruf)	1271	44,8
Berufstätig (Lehrberuf)	117	4,1
Berufstätig (medizinischer Beruf)	186	6,6
Fehlend	911	
Komorbiditäten		
Keine Hypertension	2051	61,9
Hypertension	1265	38,1
Fehlend (Hypertension)	430	
Kein Diabetes	3097	93,3
Diabetes	223	6,7
Fehlend (Diabetes)	430	
Keine Lungenerkrankung	2972	89,5
Lungenerkrankung	348	10,5
Fehlend (Lungenerkrankung)	430	
Keine kardiovaskulären Erkrankungen	2486	87
Kardiovaskuläre Erkrankungen	370	13
Fehlend (Kardiovaskuläre Erkrankungen)	894	
Kein Krebs	3206	96,6
Krebs	114	3,4
Fehlend (Krebs)	430	
Keine Immunosuppression	3131	94,3
Immunosuppression	189	5,7
Fehlend (Immunosuppression)	430	
Gesamt	3750	100

Tabelle 5: Kombiniertes Endpunkt von Infektion, Impfung und humoraler Immunität über Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (LCI: untere Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze)

	N (Teilnehmer*innen)	N (Kohorten)	Drei Expositionen + Infektion oder Impfung in 2022			Drei Expositionen mit Immunkorrelaten			Drei Expositionen ohne Immunkorrelate oder weniger als drei Expositionen (mind. 1 Exposition/Immunkorrelat)			Keine Immunkorrelate und keine Infektion oder Impfung		
			Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI
Gesamt	3286	5	35,1%	28,9%	41,8%	59,6%	54,0%	65,0%	5,0%	3,3%	7,3%	0,4%	0,2%	0,8%
Alter (Jahre)		5												
18-29	113		34,5%	26,4%	43,6%	61,9%	53,5%	69,7%	3,5%	1,6%	7,6%			
30-34	141		26,2%	15,0%	41,7%	61,7%	52,2%	70,4%	12,1%	7,4%	19,1%			
35-39	130		31,5%	23,4%	41,0%	60,0%	51,4%	68,0%	8,5%	4,3%	15,9%			
40-49	376		32,7%	26,6%	39,5%	57,7%	49,9%	65,2%	9,6%	3,2%	25,3%			
50-59	843		25,7%	22,5%	29,2%	67,5%	63,2%	71,5%	5,8%	4,1%	8,2%	0,9%	0,3%	2,7%
60-64	439		28,2%	18,1%	41,2%	66,7%	55,8%	76,1%	4,6%	2,4%	8,3%	0,5%	0,3%	2,9%
65-79	1060		42,2%	29,4%	56,1%	54,9%	41,7%	67,4%	2,5%	1,7%	3,8%	0,4%	0,1%	2,2%
>80	159		58,5%	39,6%	75,2%	40,9%	25,0%	58,9%				0,6%	0,2%	2,6%
Geschlecht		5												
Frauen	1962		34,7%	27,1%	43,1%	59,5%	51,8%	66,7%	5,5%	4,1%	7,4%	0,3%	0,2%	0,7%
Männer	1323		35,8%	31,3%	40,6%	59,7%	56,1%	63,2%	4,1%	2,1%	7,6%	0,4%	0,2%	1,1%
Komorbiditäten														
Keine Hypertension	2013	4	32,5%	26,0%	39,6%	60,9%	58,3%	63,5%	6,4%	3,1%	12,5%	0,2%	0,1%	0,5%
Hypertension	1248		43,5%	34,3%	53,1%	53,3%	43,8%	62,6%	2,6%	1,4%	4,7%	0,6%	0,2%	2,4%
Kein Diabetes	3047	4	35,1%	28,8%	41,9%	59,3%	55,1%	63,4%	5,3%	3,2%	8,8%	0,3%	0,1%	0,7%
Diabetes	214		52,3%	37,3%	66,8%	44,2%	31,1%	58,2%	1,8%	0,4%	8,6%	1,7%	0,4%	7,1%
Keine Lungenerkrankung	2917	4	35,8%	29,5%	42,7%	58,3%	53,7%	62,8%	5,4%	0,8%	8,7%	0,4%	0,1%	0,9%
Lungenerkrankung	344		38,7%	29,4%	48,8%	58,8%	49,5%	67,5%	2,4%	0,3%	3,5%	0,2%	0,1%	2,5%
Keine kardiovaskuläre Erkrankung	2435	4	34,3%	24,8%	45,2%	59,9%	53,7%	65,8%	5,5%	2,3%	12,6%	0,4%	0,1%	2,6%
Kardiovaskuläre Erkrankung	364		50,4%	34,7%	66,1%	47,8%	31,2%	64,9%	1,6%	0,2%	11,6%	0,2%	0,0%	14,2%
Kein Krebs	3148	4	35,5%	29,2%	42,3%	58,9%	54,6%	63,1%	5,2%	3,3%	8,1%	0,4%	0,2%	1,0%
Krebs	113		58,0%	42,0%	72,4%	40,7%	26,7%	56,4%	1,3%	0,2%	7,3%			
Keine Immunosuppression	3075	4	35,9%	29,8%	42,4%	58,5%	54,2%	62,6%	5,3%	3,2%	8,5%	0,4%	0,1%	1,0%
Immunosuppression	186		41,1%	25,9%	58,1%	56,4%	36,1%	74,7%	2,2%	0,5%	9,5%	0,4%	0,0%	6,4%

Tabelle 6: Anteil der nachgewiesenen Antikörper gegen das S-Antigen (S-AK) und das N-Antigen (NC-AK) mit 95%-Konfidenzintervallen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (LCI: unter Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze)

	N (Teilnehmer*innen)	N (Kohorten)	S-AK, krude			NC-AK, krude			NC-AK, adjustiert		
			Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI
	6301	6	98,9%	97,9%	99,4%	43,2%	35,9%	50,7%	43,3%	36,0%	50,9%
Alter (Jahre)											
12-17	76	6	97,8%	96,0%	98,8%	62,6%	52,4%	71,9%	62,9%	52,6%	72,2%
18-29	205		99,6%	97,0%	100,0%	53,8%	41,8%	65,4%	54,0%	41,9%	65,6%
30-34	295		99,4%	98,5%	99,7%	47,2%	43,3%	51,2%	47,3%	43,4%	51,3%
35-39	270		99,0%	94,1%	99,8%	57,2%	46,5%	67,3%	57,4%	46,6%	67,6%
40-49	733		98,5%	97,2%	99,2%	54,3%	46,5%	61,9%	54,5%	46,7%	62,1%
50-59	1617		98,8%	97,9%	99,3%	42,8%	35,4%	50,5%	42,9%	35,5%	50,6%
60-64	845		99,1%	97,5%	99,7%	38,9%	31,0%	47,5%	39,0%	31,0%	47,6%
65-79	1905		99,2%	98,5%	99,6%	31,3%	27,3%	35,6%	31,3%	27,3%	35,6%
>80	169		99,5%	97,9%	99,9%	26,6%	17,5%	38,2%	26,6%	17,5%	38,2%
Geschlecht											
Frauen	3438	6	99,0%	98,1%	99,5%	44,3%	38,5%	50,3%	44,4%	38,6%	50,4%
Männer	2684		99,0%	97,6%	99,6%	45,7%	36,0%	55,8%	45,9%	36,1%	56,0%
Komorbiditäten											
Keine Hypertension	2051	4	99,4%	98,3%	99,8%	40,8%	34,5%	47,5%	40,9%	34,5%	47,7%
Hypertension	1265		99,2%	97,6%	99,8%	32,5%	25,7%	40,2%	32,5%	25,6%	40,3%
Kein Diabetes	3094	4	99,4%	98,4%	99,8%	38,8%	32,6%	45,4%	38,9%	32,6%	45,6%
Diabetes	222		98,3%	93,2%	99,6%	26,7%	20,4%	34,3%	26,7%	20,3%	34,3%
Keine Lungenerkrankung	2968	4	99,3%	98,2%	99,8%	38,5%	32,1%	45,4%	38,6%	32,1%	45,5%
Lungenerkrankung	348		99,5%	92,8%	100,0%	34,1%	21,2%	49,8%	34,1%	21,1%	50,0%
Keine kardiovaskuläre Erkrankung	2482	3	99,3%	94,9%	99,9%	38,3%	28,7%	48,9%	38,4%	28,7%	49,1%
Kardiovaskuläre Erkrankung	370		99,8%	86,9%	100,0%	30,2%	23,5%	38,0%	30,2%	23,4%	38,0%
Kein Krebs	3202	4	99,4%	98,1%	99,8%	38,3%	32,6%	44,4%	38,4%	32,6%	44,5%
Krebs	114		99,4%	82,4%	100,0%	29,2%	24,4%	34,4%	29,2%	24,4%	34,5%
Keine Immunosuppression	3127	4	99,4%	98,0%	99,8%	38,4%	32,7%	44,4%	38,5%	32,7%	44,5%
Immunosuppression	189		99,2%	87,9%	100,0%	31,8%	18,1%	49,6%	31,8%	18,0%	49,8%

Tabelle 7: Impfstatus der Teilnehmer*innen stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppen und Vorerkrankungen (LCI: unter Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze; Antikörper gegen das S-Antigen (S-AK) und das N-Antigen (NC-AK))

	N (Teilnehmer *innen)	N (Kohorten)	Keine Impfung			Erste Impfung			Zweite Impfung			Dritte Impfung			Vierte Impfung		
			Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI
	3336	5	3,3%	0,8%	12,7%	1,3%	0,4%	4,0%	9,1%	1,7%	37,4%	70,3%	53,8%	82,9%	15,9%	10,5%	23,3%
Alter																	
12-17	76	5	15,8%	9,2%	25,9%	5,3%	2,0%	13,3%	51,3%	40,1%	62,4%	27,6%	18,7%	38,8%			
18-29	113					0,9%	0,1%	5,7%	2,7%	0,9%	7,6%	92,0%	89,9%	93,8%	4,4%	3,4%	5,8%
30-34	141		2,8%	0,7%	10,5%	2,8%	1,1%	6,9%	8,5%	2,0%	29,3%	83,0%	71,0%	90,6%	2,8%	1,2%	6,6%
35-39	128		3,1%	0,4%	21,8%	2,3%	0,2%	25,9%	5,5%	2,1%	13,6%	83,6%	63,7%	93,7%	5,5%	2,1%	13,6%
40-49	374		4,8%	1,5%	14,7%	1,1%	0,3%	3,3%	7,5%	3,3%	16,3%	80,7%	69,8%	88,4%	5,9%	2,9%	11,7%
50-59	841		3,0%	1,6%	5,5%	0,7%	0,1%	5,7%	5,7%	3,5%	9,1%	83,2%	78,6%	87,1%	7,4%	4,5%	11,9%
60-64	437		1,6%	0,3%	8,9%				5,3%	3,0%	9,0%	80,1%	69,8%	87,5%	13,0%	5,7%	27,3%
65-79	1056		0,8%	0,3%	2,2%	0,5%	0,1%	0,9%	2,7%	1,6%	4,3%	64,3%	49,7%	76,6%	31,8%	18,9%	48,3%
>80	159		0,6%	0,2%	2,6%				1,3%	0,6%	2,8%	45,9%	23,8%	69,8%	52,2%	28,8%	74,7%
Geschlecht																	
Frauen	1994	5	3,2%	0,8%	11,8%	2,0%	0,6%	6,8%	8,8%	1,8%	33,6%	71,6%	55,0%	83,8%	14,4%	8,9%	22,6%
Männer	1341		3,5%	0,8%	14,5%	0,2%	0,1%	0,6%	9,7%	1,5%	43,5%	68,4%	49,6%	82,6%	18,2%	11,5%	27,6%
Komorbiditäten																	
Keine Hypertension	2006	4	2,3%	0,7%	7,3%	1,0%	0,4%	2,2%	5,0%	2,2%	11,2%	80,5%	76,6%	83,9%	11,1%	7,6%	16,1%
Hypertension	1243		1,3%	0,3%	4,5%	0,5%	0,1%	3,4%	3,4%	2,3%	5,1%	64,3%	54,7%	72,9%	30,5%	20,8%	42,3%
Kein Diabetes	3034	4	1,9%	0,6%	6,2%	0,9%	0,5%	1,5%	4,6%	2,4%	8,7%	76,6%	75,3%	77,8%	16,0%	12,5%	20,2%
Diabetes	215		2,6%	1,3%	5,4%	0,3%	0,0%	2,2%	2,6%	0,7%	8,9%	52,0%	35,8%	67,8%	42,4%	23,9%	63,3%
Keine Lungenerkrankung	2972	3	2,1%	0,6%	6,4%	0,9%	0,5%	1,6%	4,8%	2,3%	9,6%	75,6%	73,8%	77,3%	16,6%	12,5%	21,8%
Lungenerkrankung	348		1,2%	0,2%	5,4%	0,2%	0,0%	2,5%	2,1%	0,6%	7,3%	70,5%	65,2%	75,4%	26,0%	22,2%	30,3%
Keine kardiovaskuläre Erkrankung	2425	4	2,0%	0,3%	14,1%	0,9%	0,5%	1,7%	4,7%	1,3%	15,4%	77,9%	74,2%	81,1%	14,5%	9,5%	21,7%
Kardiovaskuläre Erkrankung.	363		0,7%	0,4%	1,3%	0,2%	0,0%	3,5%	3,3%	1,6%	6,5%	56,0%	34,1%	75,7%	39,9%	22,0%	61,0%
Kein Krebs	3136	4	2,0%	0,6%	6,1%	0,9%	0,5%	1,4%	4,6%	2,4%	8,6%	75,7%	74,1%	77,2%	16,8%	13,4%	21,0%
Krebs	113		0,6%	0,0%	17,6%				0,7%	0,0%	10,1%	55,0%	36,9%	71,8%	43,7%	25,6%	63,6%
Keine Immunsuppression	3065	4	2,0%	0,6%	6,3%	0,9%	0,5%	1,5%	4,7%	2,4%	9,0%	75,2%	72,6%	77,7%	17,2%	13,4%	21,8%
Immunsuppression	184		0,8%	0,1%	7,7%				0,8%	0,0%	11,3%	71,9%	52,2%	85,7%	26,5%	14,8%	42,9%

NC-AK																		
Negativ	2097	5	1,3%	0,4%	3,9%	0,3%	0,2%	0,5%	5,5%	0,9%	27,6%	71,3%	62,9%	78,4%	21,6%	15,9%	28,7%	
Positiv	1239		6,3%	1,6%	21,5%	2,8%	0,9%	8,4%	14,4%	3,2%	46,4%	69,0%	38,6%	88,7%	7,6%	4,0%	13,9%	
S-AK																		
Negativ	25		89,7%	58,1%	98,2%				2,4%	0,2%	20,6%	5,5%	0,5%	40,4%	2,4%	0,1%	33,6%	
Positiv	3307		2,6%	0,6%	11,2%	1,3%	0,4%	4,0%	9,2%	1,6%	38,0%	70,9%	54,6%	83,1%	16,1%	10,7%	23,3%	

Tabelle 8: Selbstberichtete Erstinfektionen der Teilnehmer*innen in den Jahren 2020, 2021 und 2022 stratifiziert Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (LCI: unter Konfidenzintervallgrenze; UCI: obere Konfidenzintervallgrenze; Antikörper gegen das S-Antigen (S-AK) und das N-Antigen (NC-AK))

	N (Teilnehmer*innen)	N (Kohorten)	Keine berichtete Infektion			Erste Infektion 2020			Erste Infektion 2021			Erste Infektion 2022		
			Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI	Anteil	95% LCI	95% UCI
	3320	4	73,7%	70,6%	76,6%	0,1%	0,0%	1,0%	1,6%	1,1%	2,3%	24,6%	22,0%	27,3%
Alter (Jahre)														
18-29	117	4	63,2%	53,4%	72,1%	0,0%	0,0%	0,0%	1,7%	1,1%	2,8%	35,0%	25,9%	45,4%
30-34	144		65,3%	48,4%	79,0%	0,8%	0,1%	8,2%	3,5%	1,8%	6,5%	31,3%	16,7%	50,8%
35-39	133		59,4%	46,2%	71,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,1%	8,2%	39,1%	27,7%	51,9%
40-49	381		60,9%	52,0%	69,1%	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	0,8%	8,2%	36,5%	26,8%	47,4%
50-59	855		73,7%	65,6%	80,4%	0,4%	0,0%	11,8%	1,8%	0,9%	3,3%	24,1%	18,3%	31,0%
60-64	442		78,7%	72,8%	83,7%	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%	0,8%	2,4%	19,9%	14,4%	26,9%
65-79	1082		84,8%	78,6%	89,5%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,4%	2,6%	14,1%	9,9%	19,7%
>80	166		89,2%	77,8%	95,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	0,0%	16,8%	10,2%	3,6%	25,7%
Geschlecht														
Frauen	1969	4	72,3%	68,4%	76,0%	0,1%	0,0%	0,8%	1,3%	0,7%	2,4%	26,2%	22,1%	30,8%
Männer	1350		75,7%	72,1%	79,1%	0,1%	0,0%	4,3%	2,1%	0,6%	6,6%	22,1%	19,7%	24,7%
Komorbiditäten														
Keine Hypertension	2054	4	70,5%	65,4%	75,1%	0,1%	0,0%	1,0%	1,9%	1,1%	3,1%	27,5%	23,8%	31,7%
Hypertension	1266		80,1%	76,2%	83,5%	0,1%	0,0%	4,5%	1,1%	0,3%	3,3%	18,7%	14,7%	23,6%
Kein Diabetes	3097	4	73,0%	69,3%	76,5%	0,1%	0,0%	1,1%	1,7%	1,2%	2,3%	25,2%	22,1%	28,5%
Diabetes	223		83,7%	75,8%	89,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	8,5%	16,0%	9,7%	25,2%
Keine Lungenerkrankung	2972	4	73,0%	68,4%	77,1%	0,1%	0,0%	1,2%	1,6%	0,9%	2,9%	25,3%	21,3%	29,8%
Lungenerkrankung	348		79,8%	63,9%	89,8%	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	0,3%	7,6%	18,6%	7,7%	38,4%
Keine kardiovaskuläre Erkrankung	2486	4	72,6%	65,4%	78,8%	0,1%	0,0%	3,4%	1,4%	1,0%	1,9%	25,9%	20,2%	32,7%
Kardiovaskuläre Erkrankung	370		82,1%	78,8%	84,9%	0,0%	0,0%	0,0%	2,7%	0,5%	14,5%	15,2%	12,1%	18,9%
Kein Krebs	3320	4	73,5%	70,4%	76,4%	0,1%	0,0%	1,1%	1,5%	1,2%	1,8%	24,8%	22,2%	27,7%
Krebs	114		79,7%	73,6%	84,7%	0,0%	0,0%	0,0%	4,1%	0,2%	42,5%	16,2%	8,4%	29,0%
Keine Immunosuppression	3131	4	73,4%	70,3%	76,3%	0,1%	0,0%	1,1%	1,6%	1,2%	2,2%	24,8%	22,1%	27,8%
Immunosuppression	189		79,2%	65,1%	88,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%	0,0%	17,0%	20,1%	11,8%	32,2%

NC-Antikörper														
Negativ	2108	4	97,1%	93,6%	98,7%	0,0%	0,0%	1,6%	0,2%	0,1%	0,5%	2,7%	1,2%	6,0%
Positiv	1212		35,4%	31,5%	39,6%	0,2%	0,0%	1,6%	3,9%	2,8%	5,5%	60,4%	55,9%	64,8%
S-Antikörper														
Negativ	24	4	86,0%	36,7%	98,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	14,0%	1,5%	63,3%
Positiv	3292		73,6%	70,5%	76,4%	0,1%	0,0%	1,0%	1,6%	1,1%	2,3%	24,7%	22,1%	27,5%