

Prospektive COVID-19 Kohorte München (KoCo19):

Zusammenfassung der epidemiologischen Ergebnisse der Erstuntersuchung

KoCo19 Studienteam unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Hölscher, Prof. Dr. Katja Radon, Prof. Dr. Christiane Fuchs, Prof. Dr. Jan Hasenauer und PD Dr. Andreas Wieser

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Center for International Health, Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der LMU München; Helmholtz Zentrum München-Deutsches Zentrum für Gesundheit und Umwelt; Technische Universität München, Universität Bielefeld, Universität Bonn

Hintergrund

Im Januar dieses Jahres wurden die ersten COVID-19 Fälle in München durch uns diagnostiziert, die Ausbreitung des Virus konnte zunächst durch Kontaktverfolgung und Quarantänemaßnahmen verhindert werden. Nur fünf Wochen später wurden die nächsten Krankheitsfälle in München entdeckt, die Fallzahlen stiegen in den darauffolgenden Wochen exponentiell von 44 Fällen am 7. März 2020 auf 3.304 Fälle am 3. April 2020 an. Mit dem am 16. März 2020 begonnenen achtwöchigen Lockdown und der Weiterführung von Hygienemaßnahmen im Anschluss konnte die erste Welle der Pandemie unter Kontrolle gebracht werden.

Neben schweren Symptomverläufen können Infektionen mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 mit milden Symptomen einer Erkältung ähneln oder auch asymptomatisch verlaufen. Diese leichten Fälle werden oft nicht erkannt und die hieraus resultierende Dunkelziffer der Infektion für München ist unbekannt. Diese Kenntnis ist allerdings unter anderem wichtig, um die Durchseuchung mit dem Virus in der Bevölkerung zu verstehen, bessere Vorhersagen über die Auslastung des Gesundheitssystems machen zu können, die Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen überprüfen zu können und die vom Virus ausgehende Sterblichkeit für die Bevölkerung (sogenannte Infektionssterblichkeitsrate) abschätzen zu können.

Um zur Klärung dieser wichtigen Fragen beizutragen, haben wir im März 2020 mit der Planung einer epidemiologischen Studie an bis zu 3.000 Münchner Haushalten begonnen (KoCo19). Diese Haushalte werden über den Verlauf der Pandemie hinweg wiederholt untersucht und befragt. Wir berichten hier über die Ergebnisse der Erstuntersuchung, mit der wir die Infektionsdynamik zum Ende der ersten Welle in München beschreiben. Wir wollten wissen, wie hoch der Anteil der Münchner*innen ist, die im Blut bereits Antikörper gegen das Coronavirus aufwiesen. Weiterhin wollten wir Risikofaktoren für die Infektion identifizieren. Darüber hinaus interessierte uns, ob sich die Virusinfektionen in Haushalten und der Nachbarschaft häufen. Die zugrundeliegenden Labormethoden wurden umfangreich validiert, um zuverlässige Aussagen treffen zu können.

Methodik

Zunächst wählten wir 100 Münchner Stimmbezirke repräsentativ aus. Auf einer vorab festgelegten Route schlossen die Studienteams ausgehend vom geographischen Zentrum jedes der 100 Stimmbezirke etwa 30 Haushalte ein. Um die Häufung des Coronavirus (SARS-CoV-2) innerhalb eines Wohnhauses untersuchen zu können, wählten sie in

Mehrfamilienhäusern einen Haushalt pro Stockwerk aus. In jedem Haushalt wurden alle Bewohner über 13 Jahren zur Studienteilnahme eingeladen, um auch das Übertragungsrisiko innerhalb eines Haushaltes untersuchen zu können. Jedem*r Teilnehmer*in wurde eine Blutprobe aus der Armvene entnommen. Eine venöse Blutentnahme von jüngeren Kindern erfolgte aus ethischen und Akzeptanzgründen nicht.

Im Labor wurde jede dieser Proben mittels drei derzeit verfügbaren Antikörpertests¹ untersucht. Zusätzlich wurde die Genauigkeit der Tests an Blutproben mit bekanntem Infektionsstatus überprüft. Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse war sehr gut, wobei der Antikörpertest der Firma Roche die höchste Zuverlässigkeit zeigte (Sensitivität² 88,6%, Spezifität³ 99,7%). Daher wurden die Ergebnisse dieses Tests für die nachfolgenden Auswertungen verwendet.

Die Teilnehmer*innen wurden zudem gebeten, Informationen über ihren Haushalt (z.B. Haushaltsgröße, Wohnungsgröße) und ihre Person (z.B. Alter, Geschlecht, Geburtsland, Beruf, Gesundheitszustand) mittels Online-Fragebogen zu beantworten. Für Proband*innen, die z.B. über keinen Internetzugang verfügten, wurden Telefoninterviews anstelle des Online-Fragebogens angeboten.

In den statistischen Auswertungen wurden die Art der Stichprobenziehung ebenso wie die Gütekriterien der Antikörpertests⁴ berücksichtigt; hieraus konnten wir die Seroprävalenz⁵ (also die relative Häufigkeit des Vorhandenseins) von Antikörpern gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 in der Münchner Bevölkerung abschätzen. Zusammenhänge zwischen untersuchten Risikofaktoren und einem positiven Antikörperbefund wurden analysiert. Die Ergebnisse wurden als relative Häufigkeiten sowie als Chancenverhältnis (englisch: Odds Ratio) mit 95% Konfidenzintervall⁶ dargestellt. Weiterhin wurde eine Ausbreitung im Haushalt, Gebäude oder in der Nachbarschaft überprüft.

Ergebnisse

Von 5.320 zur Teilnahme eingeladenen Haushalten nahmen 2.994 an KoCo19 teil. In diesen Haushalten konnten von 5.313 Bewohner*innen Blutproben gewonnen werden. Insgesamt waren die Teilnehmer*innen gut mit der Münchner Gesamtbevölkerung über 13 Jahren vergleichbar, der Anteil von in Deutschland geborenen Personen in KoCo19 (82%) war allerdings höher als in der Münchner Gesamtbevölkerung (69%).

Gemäß den offiziellen Zahlen des Statistischen Amtes München gab es im März/April 2020 die höchste Anzahl von Neuinfektionen (Abbildung 1A und 1B). Insgesamt wurden bis zum Abschluss der Feldarbeit 6.584 SARS-CoV-2 Infektionen in München registriert, was 0,4% der Münchner Bevölkerung entspricht. Der Anteil von KoCo19 Teilnehmer*innen, die Antikörper gegen das SARS-CoV-2 Virus entwickelt hatten, blieb während des gesamten Rekrutierungszeitraums stabil (Abbildung 1C und 1D). Unter Berücksichtigung des Auswahlverfahrens und der Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der Münchner

¹ Euroimmun Anti-S1-SARS-CoV2-ELISA-IgG; Euroimmun Anti-S1-SARS-CoV2-ELISA-IgA; Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Roche anti-N pan-Ig

² Die Sensitivität ist ein Maß dafür, wie viele Erkrankte mit einem Test als solche erkannt werden.

³ Die Spezifität gibt an, wie viele Gesunde durch eine Untersuchungsmethode als gesund eingestuft werden.

⁴ Zu den Testgütekriterien gehören die Sensitivität und die Spezifität.

⁵ Die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 Antikörpern bezeichnet die relative Häufigkeit für virologische Anzeichen einer stattgefundenen Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus unabhängig von Krankheitszeichen

⁶ Konfidenzintervalle dienen der Darstellung der natürlichen Unsicherheit statistischer Berechnungen.

Bevölkerung, wurde aus diesen Daten abgeschätzt, dass 1,8% (95% Konfidenzintervall 1,2-2,3%) der Münchner Bevölkerung im Alter über 13 Jahren bis Juni 2020 Antikörper gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 aufwiesen (Abbildung 1E). Die registrierte Zahl von COVID-19 assoziierten Todesfällen entsprach der Übersterblichkeit⁷, die im Vergleich zu früheren Jahren festgestellt wurde (Abbildung 2). Basierend auf den KoCo19 Antikörperbefunden und den zum Ende der Feldarbeit den Behörden gemeldeten COVID-19 Todesfällen in München ergab sich eine Infektionssterblichkeitsrate von 0,76% (95% Konfidenzintervall 0,59%-1,08%).

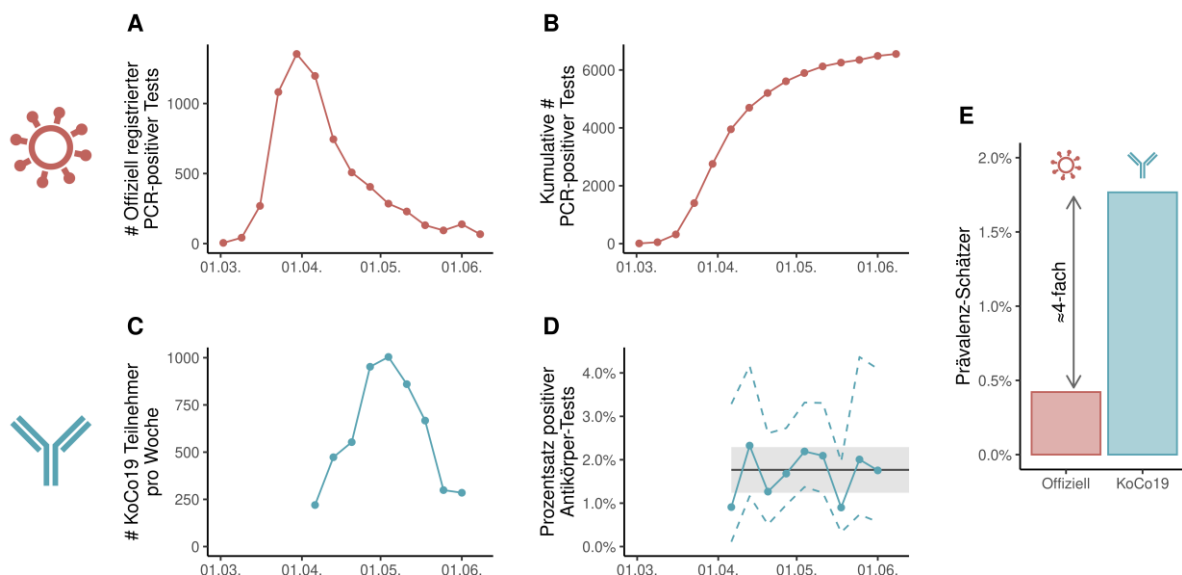


Abbildung 1: Dynamik der COVID-19 Pandemie und Verlauf der KoCo19 Studie in München von Pandemiebeginn bis zum Ende der KoCo19 Ersterhebung. (A) Zahl der pro Woche offiziell registrierten Neuinfektionen; (B) Kumulative Anzahl der offiziell registrierten Neuinfektionen; (C) Anzahl der in KoCo19 pro Woche untersuchten Teilnehmer*innen; (D) Relative Häufigkeit (mit 95% Konfidenzintervall) positiver Antikörpertests in KoCo19; die graue Linie gibt den gewichteten, korrigierten Gesamtschätzer wieder, das 95% Konfidenzintervall ist grau schattiert (E) Geschätzter Anteil der Münchner*innen mit SARS-CoV-2 Infektion basierend auf den offiziell registrierten Infektionen (rot) und den KoCo19 Antikörperbefunden (blau).

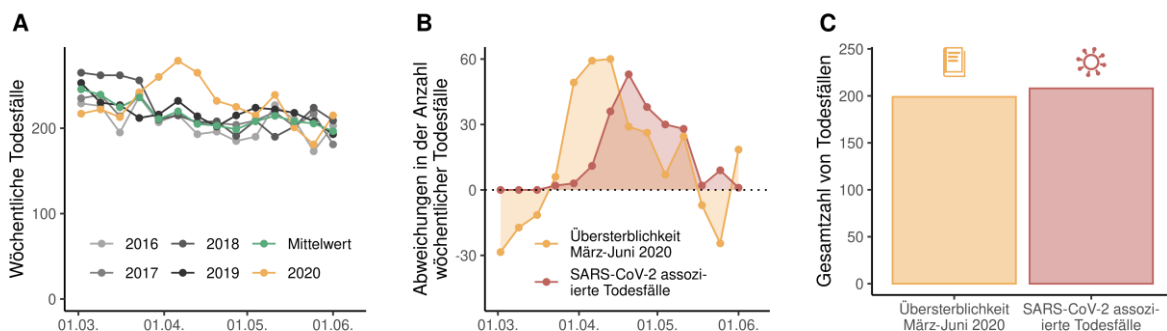


Abbildung 2: Dynamik der COVID-19 Pandemie basierend auf den offiziellen Todeszahlen. (A) Zahl der wöchentlichen Todesfälle in München von 2016 bis 2020 und Mittelwert 2016-2019; (B) Zeitlicher Verlauf der basierend auf der Zahl der wöchentlichen Todesfälle errechneten Übersterblichkeit und zeitlicher Verlauf der offiziell gemeldeten SARS-CoV-2 assoziierten Todesfälle; (C) Gesamtzahl von Todesfällen von März bis Juni 2020 basierend auf der errechneten Übersterblichkeit (gelb) und den offiziell gemeldeten SARS-CoV-2 assoziierten Todesfällen (rot).

Bezogen auf die Fragebogenangaben zeigten sich kaum Hinweise auf besondere Risikogruppen für eine SARS-CoV-2 Infektion (Abbildung 3). Personen mit Geruchs- oder Geschmackseinschränkungen im Befragungszeitraum hatten häufiger positive SARS-CoV-2 Antikörperbefunde (Odds Ratio unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht 41; 95%

⁷ Die Übersterblichkeit ist die Erhöhung der Todesfälle in 2020 im Vergleich zum Durchschnitt der Vorjahre.

Konfidenzintervall 7 bis 231). Weiterhin zeigten sich Haushaltshäufungen. Innerhalb von Wohnhäusern und in bis zu 200 m Entfernung lag die Infektionshäufung leicht (aber nicht statistisch signifikant) höher als erwartet.

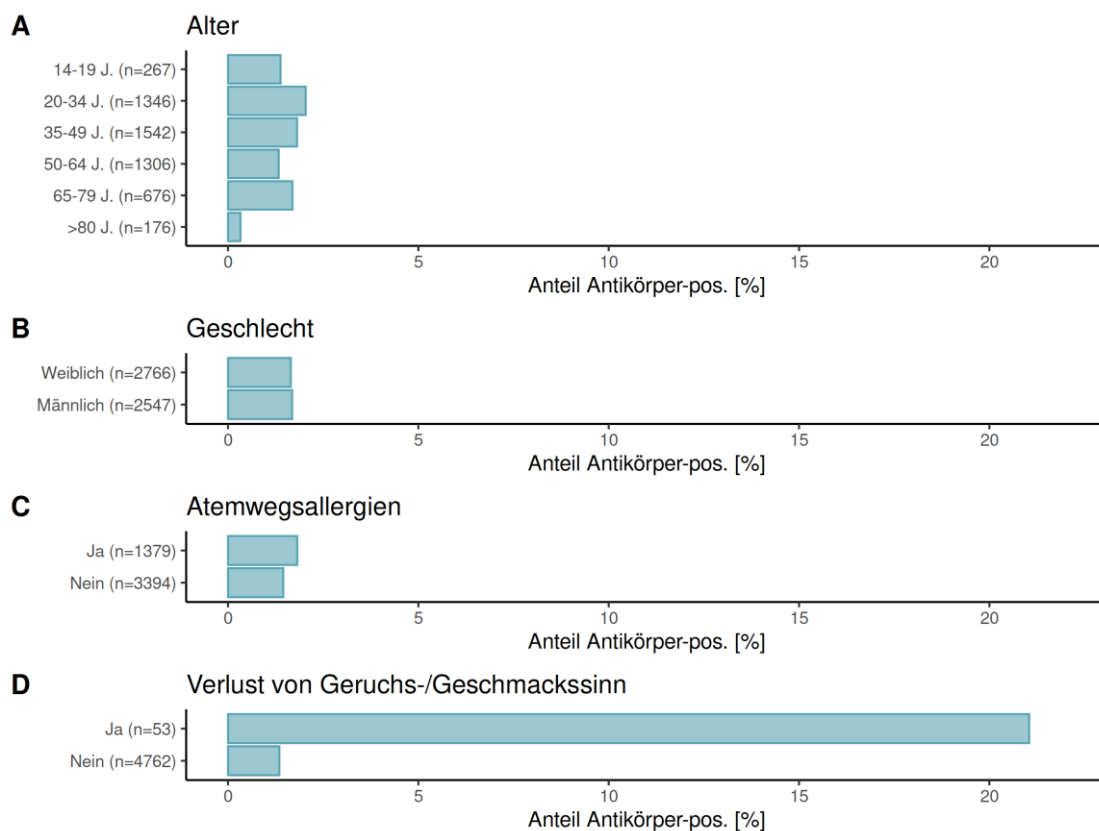


Abbildung 3: Anteil SARS-CoV-2 Antikörper-positiver KoCo19 Teilnehmer*innen nach ausgewählten Merkmalen

Schlussfolgerung

Unter Anwendung eines validierten und hochspezifischen Tests kann aus unseren Daten abgeschätzt werden, dass in der ersten Welle der COVID-19 Pandemie knapp 2% der Münchner*innen Antikörper gegen das Virus entwickelt haben. Diese Seroprävalenz lag etwa 4mal so hoch wie der Anteil offiziell registrierter Infektionen. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass KoCo19 nur Daten für Personen ab 14 Jahren umfasst. Die generelle Beherrschung der Maßnahmen zum Infektionsschutz durch die Bevölkerung könnte ein Faktor für die in der ersten Welle erfolgreiche Eindämmung der Pandemie in Bayern sein. Die in KoCo19 beobachtete tendenzielle Infektionshäufung in Haushalten bestätigt auch, dass Quarantänemaßnahmen für Personen, die im selben Haushalt leben, sinnvoll sind. Darüber hinaus deutet der Vergleich von Übersterblichkeit und der registrierten Anzahl von COVID-19 assoziierten Todesfällen auf eine niedrige Dunkelziffer von COVID-19 assoziierten Todesfällen hin. Die Sterblichkeit an COVID-19 Infektionen liegt nach unseren Daten mit knapp 1% der Personen mit Antikörperbildung um ein Vielfaches über der für saisonale Grippeinfektionen.

Finanzielle Unterstützung: Bayerische Staatsregierung, LMU Klinikum, Helmholtz Zentrum München