

SARS-CoV-2-Antikörperprävalenz bei medizinischem Fachpersonal

Eine prospektive, serologische Kohortenstudie mit vier Testzeitpunkten in Thüringen 2020 bis 2021 (COVID-PraxImmun)

Im Zuge der pandemischen Ausbreitung des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) Anfang 2020 zeigte sich schnell, dass für medizinisches Fachpersonal im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko bestand, sich zu infizieren und an Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) zu erkranken.¹⁻⁷ So waren in China bis Anfang März 2020 bereits 3.300 Personen des medizinischen Fachpersonals infiziert und erkrankt.¹ In Italien, das in Europa als erstes Land von der Pandemie erreicht wurde, war laut einem Online-Survey die Infektionsrate unter medizinischem Fachpersonal in Norditalien Ende März 2020 18%.² Dabei sahen nur 22% der Befragten die verfügbaren persönlichen Schutzmaßnahmen als ausreichend an.² Eine multizentrische Studie aus den USA und Großbritannien kam zu entsprechenden Ergebnissen mit erhöhtem Infektionsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.³ Studien u. a. aus der Schweiz⁴ und Deutschland⁵⁻⁷ ergaben inzwischen vergleichbar höhere Infektionsrisiken bzw. Infektionsraten für Gesundheitsberufe, insbesondere auch für Pflegekräfte in Krankenhäusern und in der Altenpflege. Eine andere Studie aus Deutschland zeigte in diesem Zusammenhang allerdings auch auf, dass für Krankenhauspersonal das höchste Übertragungsrisiko im häuslichen Bereich bestand.⁸

Effektiver Schutz des medizinischen Personals aufgrund erhöhter beruflicher Exposition wurde früh als eine Priorität bei der Pandemiebekämpfung wahrgenommen.¹ So waren zu Beginn der Pandemie u. a. Schutzausrüstungen für die Praxen in der Primärversorgung nicht ausreichend und flächendeckend verfügbar. In Thüringen hat die für die ambulante Versorgung zuständige Kassenärztliche Vereinigung Thüringen (KVT) diesem Mangel frühzeitig organisatorisch entgegengewirkt.

Mit der Verfügbarkeit von SARS-CoV-2-Antikörpertests,⁹ darunter auch Schnelltests,¹⁰ entschied die KVT, den Immunstatus und dessen Verlauf bei Vertragsärztinnen und -ärzten und medizinischem Fachpersonal in Thüringen im Rahmen einer Studie systematisch und regional flächendeckend zu untersuchen. Die Ergebnisse waren sowohl auf individueller Ebene für die Mitarbeitenden selbst als auch auf organisatorischer Ebene von Bedeutung und leisteten einen potenziellen Beitrag zur Sicherstellung der ambulant-vertragsärztlichen Versorgung in Thüringen während des Pandemiegeschehens, dessen Verlauf und Dauer zum damaligen Zeitpunkt noch nicht abzusehen waren.

Im vorliegenden Beitrag werden zunächst die methodischen Grundlagen ausführlich erörtert. Weiterhin werden SARS-CoV-2-Antikörperprävalenzen und deren Verlauf über vier Erhebungszeiträume zwischen August/September 2020 und August/September 2021 dargestellt. Dabei werden hier nur die beiden aus epidemiologisch-arbeitsmedizinischer Sicht wichtigsten Teilnehmendengruppen Ärztinnen/Ärzte, Psychologinnen/Psychologen und Zahnärztinnen/Zahnärzte (Berufsgruppe 1) sowie nicht ärztliches Praxispersonal mit Patientenkontakt (Berufsgruppe 2) eingeschlossen, da diese aufgrund ihrer beruflichen Zusammensetzung sehr gut zu charakterisieren sind (im Gegensatz zu weiteren drei teilnehmenden Berufsgruppen, die in ihrer Zusammensetzung wesentlich diffuser sind). Bei der Auswertung werden auch Teile der gleichzeitig erhobenen Fragebogendaten genutzt, die für die primäre Beurteilung der Antikörperprävalenzen von Bedeutung sind. Unter Einschluss weiterer Teile des Fragebogens sind Folgepublikationen in Vorbereitung.

Methodik

Studiendesign

Zur Untersuchung des SARS-CoV-2-Immunstatus bei medizinischem Personal in Thüringer Vertragsarztpraxen wurde eine offene, prospektive Kohortenstudie mit vier Testzeitpunkten und ergänzender Fragebogenerhebung durchgeführt. Die Testungen fanden vom 1. August bis 15. September 2020 (Welle A), 1. November bis 15. Dezember 2020 (Welle B), 1. Februar bis 15. März 2021 (Welle C) und 1. August bis 15. September 2021 (Welle D) statt. Das Studiendesign erlaubte den nachträglichen Studieneintritt zu jedem Erhebungszeitpunkt.

Dezentrale Studienzentren, Rekrutierung sowie Einschlusskriterien der Probandinnen und Probanden

Es handelte sich um eine Vollerhebung im Bereich der KVT. Teilnehmende Studienzentren waren alle Vertragsarztpraxen, Berufsausübungsgemeinschaften (BAG), Medizinische Versorgungszentren (MVZ), Ermächtigungsambulanzen sowie KV-Eigeneinrichtungen unter ärztlicher Leitung in Thüringen, die über die KVT zum Studienablauf und den Teilnahmebedingungen schriftlich informiert wurden. Die Rekrutierung der Teilnehmenden und die Durchführung der Schnelltests sowie ggf. die Blutentnahmen für die Bestätigungstests erfolgten unter Verantwortung der jeweiligen ärztlichen Leitung in den eigenen Einrichtungen. Die Teilnahme war sowohl für die Versorgungseinrichtungen als auch für die Probandinnen und Probanden freiwillig. Der Studieneinschluss der einzelnen Probandinnen und Probanden erfolgte nach standardisierter Aufklärung ausschließlich über die zuständigen Studienleitungen der aufgeführten Einrichtungen. Die Studieneinschlusskriterien waren Alter ab 18 Jahre, schriftliche Einwilligung und kein Vorliegen von Kriterien, die eine Blutentnahme ausschlossen. Probandinnen und Probanden konnten ihre Studienteilnahme jederzeit beenden.

Treuhandstelle, Registrierung der Studienzentren und der Teilnehmenden

Die Registrierung der teilnehmenden Einrichtungen erfolgte über die für die Studie eingerichtete Treuhandstelle. Von dort erhielten die Studienleitenden der dezentralen Studienzentren entspre-

chend der angemeldeten Teilnehmendenzahl individuelle Zugangsdaten zum Online-Fragebogen, die an die einzelnen Teilnehmenden ausgegeben wurden.

Screeningtests und Labormethoden

Das Untersuchungsmaterial für die Schnelltestdurchführung wurde den Studienzentren vor Studienbeginn von einem von der Treuhandstelle beauftragten Logistikunternehmen zugestellt.

Die SARS-CoV-2-Antikörperbestimmung erfolgte zweistufig mit einem Schnelltest aus Kapillarblut als Screening und einem Bestätigungstest bei positivem Schnelltestergebnis. Als Screeningmethode wurde der Cleartest Corona 2019-nCoV IgG/IgM-Kassetten-Schnelltest (Servoprax, Wesel) eingesetzt, der aus einer IgG- und einer IgM-Komponente besteht. Mit dem Test werden Antikörper gegen das Nukleokapsid-Antigen⁹ von SARS-CoV-2 detektiert. Als Bestätigungstest wurde ein kombinierter IgA- bzw. IgG-ELISA-Test (Euroimmun, Lübeck) genutzt, der spezifisch auf Antikörper gegen das Spikeprotein¹⁰ von SARS-CoV-2 reagiert. Die Schnelltests wurden in den Studienzentren durchgeführt. Dort erfolgte bei positivem Schnelltestergebnis auch eine venöse Blutentnahme mit anschließendem Versand zur Untersuchung im zentralen Studienlabor.

Inhalte der Online-Fragebögen

Die online für die Leitenden der dezentralen Studienzentren zugänglichen Praxisfragebögen sowie die Personalfragebögen für die Teilnehmenden umfassten Strukturdaten zur Praxis und zu den dort umgesetzten Schutzmaßnahmen, demografische Daten der Teilnehmenden, Fragen zu Schnelltest- und Laboruntersuchungsergebnissen, zum beruflichen Hintergrund, zu beruflichen und privaten Expositionen gegenüber SARS-CoV-2, zu Vorerkrankungen und Risiken, zur Art der Symptome bei ggf. stattgehabter SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19 sowie zu durchgeführten COVID-19-Impfungen. Die letztere Komponente wurde in den Erhebungszeiträumen C und D ergänzt. Genutzt wurden für die hier vorliegende Auswertung nur die Teildaten zu Demografie, Schnelltest und Labor, zum beruflichen Hintergrund und zu COVID-19-Impfungen.

Datenerhebung/Datenhaltung und Auswertung

Die Daten des Praxisfragebogens wurden von den dezentralen Studienleitenden zu Studienbeginn einmalig über den Online-Fragebogen eingegeben. Die Personenfragebögen konnten von den Teilnehmenden während aller vier Erhebungszeiträume beantwortet werden. Sämtliche Fragebogendaten auf Praxis- und Individualebene wurden pseudonymisiert erhoben.

Prävalenzen werden als Prozentangabe mit der Gesamtzahl der Teilnehmenden im jeweiligen Studienzeitraum als Nenner und der im SARS-CoV-2-Antikörperschnelltest positiven und mit ELISA positiv bestätigten Teilnehmenden als Zähler berechnet. Die statistischen Vertrauensbereiche der jeweiligen Prävalenzwerte werden nach Wilson als 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) bestimmt. Da nicht alle Teilnehmenden an allen Erhebungszeiträumen teilgenommen haben und darüber hinaus einmal positive SARS-CoV-2-Antikörperspiegel in den zeitversetzten Folgeuntersuchungen auch wieder unterhalb der Nachweisgrenze liegen können, ist neben den Prävalenzquerschnitten an den vier Erhebungszeiträumen auch eine kumulierte Prävalenz über den gesamten Untersuchungszeitraum epidemiologisch sinnvoll. Als Nenner für die Berechnung der kumulativen Gesamtprävalenzen kann methodisch aber nur die Teilpopulation genutzt werden, die an allen vier Beobachtungszeiträumen teilgenommen hat, da ansonsten eine Unterschätzung der Prävalenz zu erwarten ist.

Die Auswertung der Laborergebnisse und Fragebögen erfolgte am Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) mit IBM SPSS Statistics Version 26.

Ergebnisse

Insgesamt nahmen 782 Vertragsarztpraxen und andere Einrichtungen der ambulanten Versorgung in Thüringen als dezentrale Studienzentren teil. Dies entspricht bei insgesamt 2.899 Praxen in Thüringen (Stand 2019) einer einrichtungsbezogenen Teilnahmequote von 27 %. Dabei waren Einzelpraxen mit 65 % der teilnehmenden Einrichtungen im Vergleich zu 85 % in der KVT unterrepräsentiert,

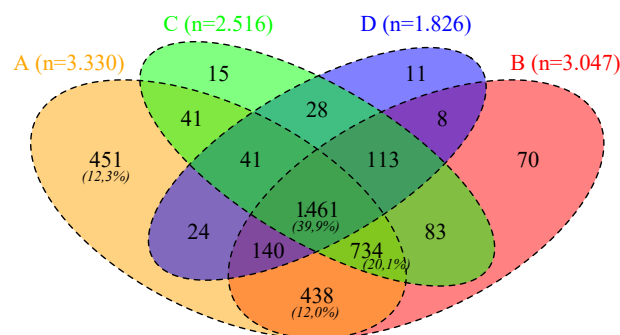


Abb. 1 | Venn-Diagramme für die Studienteilnehmenden der Berufsgruppen 1 und 2 (n=3.658) nach Teilnahme in den vier Erhebungszeiträumen (Wellen) A bis D (für die vier größten Zellen der Venn-Diagramme sind in Klammern die Anteile an allen Studienteilnehmenden in % angegeben).

BAG mit 22,3 % und MVZ mit 11,7 % überrepräsentiert (in der KVT 13,8 bzw. 4,3 %).¹⁰

Von den registrierten Studienzentren wurden insgesamt 6.344 Personen für die Teilnahme angemeldet. Von diesen gaben 5.983 Teilnehmende Daten im Online-Fragebogen ein (94,3 %). Darunter waren 5.773 Teilnehmende, die die Einschlusskriterien zur Studie erfüllten (91,0 %). Im Verlauf der vier Erhebungszeiträume (Wellen A bis D) ging die Teilnahme sukzessive zurück. Die höchste Gesamtteilnehmendenzahl lag in A bei 5.263, in D wurden noch 2.781 Teilnehmende erreicht.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Berufsgruppe 1 (Ärztinnen/Ärzte, Psychologinnen/Psychologen und Zahnärztinnen/Zahnärzte) umfasste insgesamt 1.144 Personen, die Berufsgruppe 2 (nicht ärztliches Praxispersonal mit Patientenkontakt) 2.514 Personen. Für die Berufsgruppe 1 ergibt sich ein Anteil weiblicher Teilnehmerinnen von 65,9 % (52,5 % in der KVT)¹¹ und ein Altersmedian von 53 Jahren. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigte, dass Ärztinnen/Ärzte im Alter bis 39 Jahre in der Studienpopulation einen fast doppelt so hohen Anteil aufwiesen als wie sie in der gesamten KVT proportional vertreten sind, ältere Jahrgänge waren in der Studie unterrepräsentiert.¹¹ Ebenso waren Hausärztinnen/Hausärzte mit 54 % der Teilnehmenden (KVT 38 %) gegenüber Fachärztinnen und -ärzten mit 46 % (KVT 62 %) überrepräsentiert.¹¹ Somit kann für die Berufsgruppe 1 nicht von einer Zusammensetzung ausgegangen werden, die reprä-

Merkmal	Berufsgruppe 1 (n=1.144)	Berufsgruppe 2 (n=2.514)
Geschlecht (Anteil in %)		
weiblich	65,9	96,5
männlich	34,1	3,4
divers	0,0	0,1
Alter (in Jahren)		
mittleres Alter	51,6	44,8
Median	53	45
Minimum/Maximum	25/83	18/78
COVID-19-Impfung durchgeführt (Anteil in %)*	86,8	69,8
Teilnahme nach Erhebungszeiträumen (Anteil in %)		
A, B, C und D	41,4	39,3
nur A	10,4	13,2

Tab. 1 | Charakteristika der in die Auswertung einbezogenen teilnehmenden Berufsgruppen „Ärzte/Ärztinnen, Psychologen/Psychologinnen, Zahnärzte/Zahnärztinnen“ (Berufsgruppe 1) und „nicht ärztliches Praxispersonal mit Patientenkontakt“ (Berufsgruppe 2)

* mindestens einmal seit Ende 2020; nur bei Teilnahme auch im Erhebungszeitraum D

sentativ für die Mitgliederstruktur der KVT ist. In Berufsgruppe 2 betrug der Anteil weiblicher Beschäftigter 96,5%, der Altersmedian lag bei 45 Jahren. Weitere Daten zur Beurteilung der Repräsentativität der Teilnehmenden der Berufsgruppe 2 standen in Thüringen nicht zur Verfügung.

Die Teilnahmequote der Berufsgruppe 1 ging während der vier Erhebungszeiträume zurück. Sie lag bei einer Gesamtteilnehmendenzahl von 1.144 im Erhebungszeitraum A bei 91,2% und in den späteren Erhebungszeiträumen bei 85,2% (B), 67,1% (C) und 50,2% (D). Die Entwicklung der Teilnahme-

quoten in der Berufsgruppe 2 (n=2.514) verlief ähnlich mit 91,0% (A), 82,4% (B), 68,5% (C) und 49,8% (D). Eine Subpopulation von 1.461 Personen nahm an allen vier Erhebungszeiträumen teil, darunter 474 Personen aus Berufsgruppe 1 (41,4% aller Teilnehmenden aus dieser Gruppe) und 987 Personen aus Berufsgruppe 2 (39,3%). Die Entwicklung über die Zeit für die Studienkohorte der Berufsgruppen 1 und 2 ist in [Abbildung 1](#) als Venn-Diagramm dargestellt. In [Tabelle 1](#) werden die spezifischen Charakteristika der beiden in die Auswertung einbezogenen Berufsgruppen vergleichend gegenübergestellt.

SARS-CoV-2-Antikörperprävalenzen

In den ersten beiden Erhebungszeiträumen A und B bis Mitte Dezember 2020 finden sich in der Berufsgruppe 1 geschlechtsunabhängig Antikörperprävalenzen von 0,77% (A) bzw. 1,23% (B), in der Berufsgruppe 2 entsprechend 0,87% (A) bzw. 1,35% (B). In den Erhebungszeiträumen C und D stiegen die Prävalenzen deutlich an und erreichten in der Berufsgruppe 1 8,07% (C) bzw. 6,79% (D) und in der Berufsgruppe 2 8,30% (C) bzw. 10,62% (D). Die kumulativen Gesamtprävalenzen anhand der Teilpopulation mit durchgängiger Teilnahme an allen vier Erhebungszeiträumen (n=1.461) lag für die Berufsgruppe 1 mit 11,39% unterhalb der Antikörperprävalenzen in Berufsgruppe 2 von 14,99%. Die 95%-KI aller Prävalenzwerte der Berufsgruppen 1 und 2 sind in [Tabelle 2](#) aufgeführt.

Bereits in den Erhebungszeiträumen A und B zeichnete sich ab, dass bei den männlichen Teilnehmern aus Berufsgruppe 1 die SARS-CoV-2-Antikörperprä-

Berufsgruppe	Erhebungszeitpunkt und SARS-CoV-2-Antikörperprävalenz in % (95%-Konfidenzintervall)				
	A	B	C	D	kumuliert*
	August bis September 2020	November bis Dezember 2020	Februar bis März 2021	August bis September 2021	August 2020 bis September 2021
Gruppe 1; n = 1.144	0,77 (0,39; 1,51)	1,23 (0,70; 2,14)	8,07 (6,37; 10,17)	6,79 (5,01; 9,15)	11,39 (8,84; 14,57)
Gruppe 2; n = 2.514	0,87 (0,57; 1,35)	1,35 (0,94; 1,95)	8,30 (7,09; 9,70)	10,62 (4,51; 12,17)	14,99 (12,90; 17,36)

Tab. 2 | SARS-CoV-2-Antikörperprävalenzen zu den Erhebungszeitpunkten A bis D bzw. kumuliert* über gesamten Untersuchungszeitraum in den Berufsgruppen „Ärzte/Ärztinnen, Psychologen/Psychologinnen, Zahnärzte/Zahnärztinnen“ (Gruppe 1) und „nicht ärztliches Praxispersonal mit Patientenkontakt“ (Gruppe 2)

* über den gesamten Untersuchungszeitraum kumulierte Prävalenzwerte in der Subpopulation der Studienteilnehmenden, bei denen Antikörperbestimmungen zu allen vier Erhebungszeitpunkten durchgeführt wurden (n=1.461)

SARS-CoV-2-Antikörperprävalenz (%)

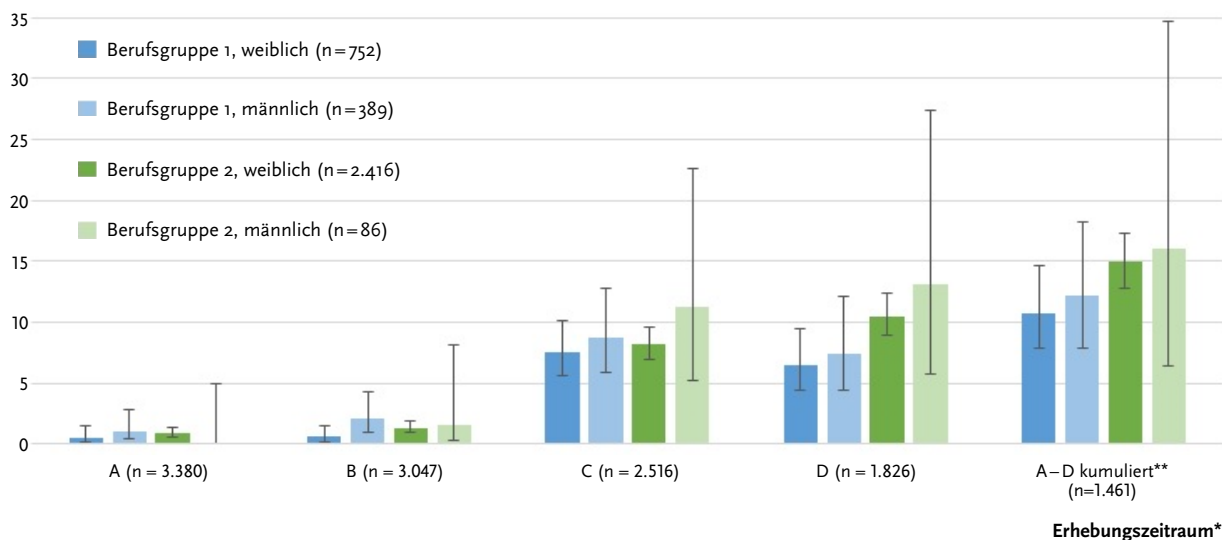


Abb. 2 | SARS-CoV-2-Antikörperprävalenzen der PraxImmun-Studienteilnehmenden nach Berufsgruppen, Geschlecht und Erhebungszeitraum sowie kumuliert über den gesamten Studienzeitraum (%)

Berufsgruppe 1: Ärzte/Ärztinnen, Psychologen/Psychologinnen und Zahnärzte/Zahnärztinnen

Berufsgruppe 2: nicht ärztliches Praxispersonal mit Patientenkontakt

* A: 01.08. bis 15.09.2020; B: 01.11. bis 15.12.2020; C: 01.02. bis 15.03.2021; D: 01.08. bis 15.09.2021

** nur Teilnehmende an allen vier Erhebungszeitpunkten (n = 1.461)

valenz mit 1,1 % (A; 95 %-KI [0,43; 2,82]) bzw. 2,13 % (B; 95 %-KI [1,03; 4,33]) höher lag als bei den weiblichen Teilnehmerinnen dieser Berufsgruppe mit 0,59 % (A; 95 %-KI [0,23; 1,50]) bzw. 0,62 % (B; 95 %-KI [0,24; 1,59]). Bei den weiblichen Teilnehmerinnen der Berufsgruppe 2 lagen die Prävalenzen bei 0,91 % (A; 95 %-KI [0,59; 1,40]) bzw. 1,35 % (B; 95 %-KI [0,93; 1,96]). Die Prävalenz bei den männlichen Teilnehmern der Berufsgruppe 2 betrug 0,00 % (A; 95 %-KI [0,00; 5,00]) bzw. 1,54 % (B; 95 %-KI [0,27; 8,21]), wobei die Untergruppe der männlichen Teilnehmer der Berufsgruppe 2 (n=86) im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmerinnen dieser Gruppe (n=2.416) sehr klein ist (s. Abb. 2).

In den Erhebungszeiträumen C und D wurden in beiden Berufsgruppen auch geschlechtsabhängig deutlich höhere Prävalenzen gefunden. In Berufsgruppe 1 stiegen sie in der Gruppe der männlichen Teilnehmer auf 8,78 % (C; 95 %-KI [5,93; 12,83]) mit anschließend leichtem Rückgang im letzten Erhebungszeitraum auf 7,49 % (D; 95 %-KI [4,51; 12,17]). Bei den weiblichen Teilnehmerinnen der Berufsgruppe 1 stiegen die Prävalenzwerte zunächst auf 7,58 % (C; 95 %-KI [5,61; 10,15]), um dann wieder leicht auf 6,51 % (D; 95 %-KI [4,45; 9,43]) abzufallen.

In Berufsgruppe 2 stiegen die Prävalenzen in der Gruppe der männlichen Teilnehmer auf 11,32 % (C; 95 %-KI [5,29; 22,58]) bzw. 13,16 % (D; 95 %-KI [5,75; 27,33]), bei den weiblichen Teilnehmerinnen auf 8,24 % (C; 95 %-KI [7,01; 9,66]) bzw. 10,50 % (D; 95 %-KI [8,90; 12,36]). Antikörperpositive Personen zum Erhebungszeitpunkt A der Teilpopulation mit durchgängiger Teilnahme an allen vier Erhebungszeiträumen hatten in Erhebungszeitpunkt D nur noch zu 55 % nachweisbare Antikörper, positiv getestete Personen zum Zeitpunkt B hatten dies noch zu 61 % und positiv getestete Personen zum Zeitpunkt C noch zu 57 % (Daten nicht dargestellt). Die kumulativen Gesamtprävalenzen der durchgängig Teilnehmenden lagen für die männlichen und weiblichen Teilnehmenden der Berufsgruppe 1 mit 12,18 % (männlich; 95 %-KI [7,94; 18,24]) bzw. 10,79 % (weiblich; 95 %-KI [7,83; 14,70]) unterhalb der entsprechenden Prävalenzwerte in der Berufsgruppe 2 mit 16,00 % (männlich; 95 %-KI [6,40; 34,65]) bzw. 14,93 % (weiblich; 95 %-KI [12,81; 17,32]).

Die positiven prädiktiven Werte (PPW) des Schnelltests (berechnet auf Basis der Ergebnisse der Bestätigungstests) betrugen im Erhebungszeitraum A 29,6 %, in B 34,3 %, in C 86,1 % und in D 95,6 %.

Für eine angemessene Interpretation der gefundenen PPW wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass im Erhebungszeitraum D bereits 86,8 % der Teilnehmenden der Berufsgruppe 1 und 69,8 % der Berufsgruppe 2 mindestens einmal gegen COVID-19 geimpft waren.

Interferenz der SARS-CoV-2-Antikörperbestimmung mit COVID-19-Impfungen

Seit 27. Dezember 2020 werden in Deutschland Impfungen gegen COVID-19 durchgeführt. Sämtliche im Erhebungszeitraum von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfstoffe immunisieren gegen das SARS-CoV-2-Spike-Antigen und führen zu einer dagegen gerichteten Antikörperbildung. Die bei der Studienplanung noch nicht absehbare Einführung der Impfung führte dazu, dass ab dem Erhebungszeitraum C im März und Februar 2021 eine Interferenz zu den Antikörperuntersuchungen im Rahmen der Studie bestand. Diese betraf nicht das Screening mit dem Schnelltest, der gegen Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antigen gerichtet ist, sondern die Bestätigung mittels ELISA, der Antikörper gegen das Spikeprotein nachweist. Ein positiver Bestätigungstest kann folglich sowohl durch Erregerkontakt als auch durch Impfung verursacht sein. Daher wurden ab Erhebungszeitraum C Fragen zu stattgehabten Impfungen in den Online-Fragebogen aufgenommen. Mit diesen ergänzend erhobenen Angaben kann abgeschätzt werden, für welchen Mindestanteil der im Bestätigungstest nachgewiesenen SARS-CoV-2-Antikörperprävalenz ein direkter Erregerkontakt und nicht die Impfung verantwortlich ist.

Bis zum Erhebungszeitraum D waren insgesamt 86,8 % der Teilnehmende der Berufsgruppe 1 und 69,8 % der Teilnehmende der Berufsgruppe 2 mindestens einmal gegen COVID-19 geimpft (s. Tab. 1). Im Erhebungszeitraum C (Februar/März 2021) waren 19,6 % der im Bestätigungstest antikörperpositiv getesteten Teilnehmenden vor oder noch am Tag der Blutentnahme des Antikörperpestests erstmals geimpft. Im Erhebungszeitraum D (August/September 2021) traf dies für 47,7 % der Teilnehmenden mit antikörperpositivem Bestätigungstest zu. Die Anteile waren allerdings für die Berufsgruppen 1 und 2 unterschiedlich: In Berufsgruppe 1 lag das Impfdatum im Erhebungszeitraum C bei 39,1 % vor dem Testdatum

bzw. fiel auf den Tag der Blutentnahme, im Erhebungszeitraum D bei 61,5 %. In der Berufsgruppe 2 lagen die entsprechenden Anteile bei 14,7 % (C) bzw. 45,1 % (D). Von den im Erhebungszeitraum C gefundenen 147 seropositiven Teilnehmenden, die in den Erhebungszeiträumen A und B noch negativ waren, waren 21,8 % vor oder spätestens am Tag der Blutentnahme geimpft, die übrigen 115 Teilnehmenden waren bei den Blutentnahmen ungeimpft (78,2 %).

Diskussion

In den beiden Erhebungszeiträumen A und B zwischen August und Dezember 2020 wurden in den zwei ambulant tätigen, exponierten Berufsgruppen 1 (ärztlich, psychologisch und zahnärztlich) und 2 (nicht ärztlich) in Thüringen SARS-CoV-2-Seroprävalenzwerte zwischen 0,77 % und 1,35 % gefunden. Diese Prävalenzwerte liegen tendenziell unter den Prävalenzwerten von 1,3–2,8 %, die in einem vergleichbaren Untersuchungszeitraum in einer bundesweiten Studie für die Allgemeinbevölkerung gezeigt wurden, wobei die Konfidenzintervalle überlappend sind.¹² Dies gilt auch für den Erhebungszeitraum C, in dem die Prävalenzen in der bundesweiten Allgemeinbevölkerungsstudie zwischen 4,1 und 13,1 % lagen¹² und in der vorliegenden Thüringer Studie in den Berufsgruppen 1 und 2 bei 8,07 % bzw. 8,30 %. Die Ergebnisse einer bundesweiten Seroprävalenzstudie bei Gesundheitspersonal ergab für einen nicht vollständig mit der vorliegenden Studie überlappenden Untersuchungszeitraum mit medianem Teilnahmedatum im November 2020 eine Prävalenz von 4,6 %, ⁵ die somit deutlich höher liegt als in der vorliegenden Thüringer Studie zum Erhebungszeitpunkt B, November/Dezember 2020 (1,23–1,35 %). In einer Seroprävalenzstudie bei Pflegekräften im Krankenhaussektor in Westdeutschland wurde im Zeitraum Juni bis Juli 2020 eine Prävalenz von 4,0 % und im Oktober bis Dezember 2020 von 5,1 % gemessen (Angaben ohne Konfidenzintervalle).⁶ Diese Prävalenzen liegen ebenfalls höher als in den vergleichbaren Erhebungszeiträumen A und B der Thüringer Studie.

Auch die gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom Robert Koch-Institut veröffentlichte kumulierte Prävalenz der über das Meldesystem erfassten COVID-19-Infektionen lag in Thüringen bis Ende

November 2020 mit 797 Fällen pro 100.000 Einwohner unter dem Bundeswert von 1.267 pro 100.000.¹³ Erst am Ende der ersten Januarwoche 2021 überstieg die Prävalenz der Meldedaten in Thüringen mit 2.230 pro 100.000 erstmals den Bundeswert von 2.214 pro 100.000 Fällen,¹⁴ eine Entwicklung die bis zum Ende der PraxImmunistudie fortbestand. Am Erhebungsende, dem 15. September 2021, lag die kumulierte Prävalenz in Thüringen mit 6.250 pro 100.000 Einwohner deutlich über dem Bundeswert von 4.933 pro 100.000.¹⁵ Ein direkter Vergleich der Prävalenz auf Basis der Meldezahlen mit der Seroprävalenz ist aus methodischen Gründen jedoch obsolet.

Da der Schnelltest Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antigen untersucht, sind die Prävalenzraten auch während der Erhebungszeiträume C und D weitgehend unabhängig von durch Impfung erworbene Spikeprotein-Antikörper. In den Erhebungszeiträumen A und B waren die PPW des Schnelltests aufgrund der niedrigen Prävalenzen mit ca. 30 % noch gering. Im Erhebungszeitraum C testeten 86,1 % der im Schnelltest positiv Getesteten auch im Bestätigungstest positiv. Diese Verbesserung ist zum einen auf die insgesamt höhere Antikörperprävalenz in der Studienpopulation selbst zurückzuführen. Zum anderen wird im Bestätigungstest auch Seropositivität nach Impfung gemessen. Unsere Daten zeigen jedoch, dass zumindest im Erhebungszeitraum C noch 78,2 % der im Bestätigungstest antikörperpositiv getesteten Teilnehmenden zum Zeitpunkt der Blutentnahme ungeimpft waren. Somit kann der bei weitem größte Anteil des PPW im Erhebungszeitraum C noch durch Erregerkontakt erklärt werden. Eine PPW ist zum Zeitpunkt D aufgrund der hohen Impfquote von über 80 % in Berufsgruppe 1 bzw. etwa 70 % in Berufsgruppe 2 nicht mehr aussagekräftig.

Auffällig ist ein Rückgang der Seroprävalenzwerte in der Berufsgruppe 1 zwischen den Erhebungszeitpunkten C und D, während es in der Berufsgruppe 2 zu einem weiteren Anstieg kam. Dieser Rückgang kann einerseits auf die höhere Impfquote in Berufsgruppe 1 zurückzuführen sein. Andererseits kann es sein, dass Teilnehmende der Berufsgruppe 1 bei früheren positiven SARS-CoV-2-Nachweisen im Studienverlauf aus persönlichen Gründen auf eine wei-

tere Teilnahme im Erhebungszeitpunkt D häufiger verzichtet haben als Teilnehmende der Berufsgruppe 2. Unsere Daten zeigen tatsächlich, dass 75,7 % der im Erhebungszeitraum C seropositiven Teilnehmenden der Berufsgruppe 2 auch im Erhebungszeitraum D teilgenommen haben. In Berufsgruppe 1 waren das nur 68,8 %. Zudem zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass bei einigen Teilnehmenden mit zuvor positivem SARS-CoV-2-Antikörpernachweis die Antikörper bei späteren Erhebungszeitpunkten nicht mehr nachweisbar waren. Diese Beobachtung korrespondiert mit der bereits veröffentlichten Erkenntnis, dass gegen das SARS-CoV-2-Nukleokapsid gerichtete IgG-Antikörper nachweise gegen Ende des ersten Jahres nach Erstnachweis signifikant seltener replizierbar sind.¹⁶

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Prävalenzunterschiede zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmenden waren bei überlappenden Konfidenzintervallen nicht signifikant und stimmen mit früher publizierten Ergebnissen überein, bei denen ein geringeres Infektionsrisiko für weibliche Gesundheitsfachkräfte gezeigt wurde, allerdings ebenfalls ohne statistische Signifikanz.¹⁷

Insgesamt zeigte sich in der Thüringer Studienkohorte, dass sich die SARS-CoV-2-Antikörperprävalenz bei in der ambulanten Versorgung tätigen Gesundheitsfachkräften weitgehend parallel zu den Meldefallzahlen entwickelt hat. Soweit bei unterschiedlichen methodischen Ansätzen und Designs der verfügbaren Seroprävalenzstudien in Deutschland vergleichbar, weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im bundesweiten Vergleich auf ein eher unterdurchschnittliches Infektionsrisiko für medizinisches Fachpersonal in Thüringen hin. Analysen zur weiteren Eingrenzung berufsspezifischer und nicht berufsspezifischer Infektionsrisiken in der Thüringer Studienkohorte anhand der hier noch nicht vorgestellten erhobenen Fragebogendaten sind in Vorbereitung.

Stärken und Limitationen

Das Screening auf SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antikörper erlaubt den Nachweis der tatsächlich abgelaufenen Infektionen, da dieser Antikörpertyp ausschließlich bei direktem Erregerkontakt und

nicht durch die Impfung ausgebildet wird. Hierbei handelt es sich um einen Vorteil gegenüber anderen Seroprävalenzstudien, bei denen ausschließlich Antikörper gegen SARS-CoV-2-Spikeprotein nachgewiesen werden. Die Analyse und die Aussagekraft der Daten ist erwartungsgemäß beeinträchtigt durch die bei Studienplanung nicht absehbare Dynamik des Infektionsgeschehens und der damit verbundenen Entwicklung von Impfstoffen, die wiederum mit Antikörpernachweisen interferieren. Das zweistufigen Testverfahren mit Screening und Bestätigungstest bei positivem Screening erweist sich in diesem Kontext als vorteilhaft. Allerdings stand für die Studie auch nach dem Start der COVID-19-Impfungen Ende 2020 weiterhin nur ein Bestätigungstest zur Verfügung, der auch mit impf-induzierten Antikörpern reagiert. Hier ist insbesondere eine Verbesserung des PPW im Vergleich zu den frühen Erhebungszeiträumen A und B mit Niedrigprävalenz hervorzuheben. Der Anteil seropositiver Ergebnisse im Bestätigungstest aufgrund von Erregerkontakt konnte durch Berücksichtigung

von Impfdaten eingegrenzt werden. Eine Überschätzung der gefundenen Prävalenzen ist für den Erhebungszeitraum C nicht auszuschließen, insbesondere aber für den Erhebungszeitraum D anzunehmen, kann jedoch zum derzeitigen Stand nicht quantifiziert werden.

Eine weitere Limitation ist der Rückgang der Teilnehmendenzahlen im Verlauf der Erhebungszeitpunkte. Gründe für Nichtteilnahme oder unvollständige Teilnahme wurden nicht erfasst – dies war vom Studiendesign her auch nicht vorgesehen. Bei der Stichprobe handelt es sich um eine Vollerhebung in allen Versorgungseinrichtungen der KVT. Die Teilnahmequote lag bei etwa 30%. Die Zusammensetzung der vertragsärztlichen Teilnehmenden (Berufsgruppe 1) ist bzgl. einiger Charakteristika nicht völlig übereinstimmend mit der Zusammensetzung in der KVT insgesamt, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch nicht repräsentative Teilnahme u. a. bei mehr weiblichen und mehr jüngeren Teilnehmenden nicht auszuschließen ist.

Literatur

- 1 Editorial. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet* 2020; 395: 922.
- 2 Felice C, di Tanna GL, Zanus G, et al. Impact of COVID-19 Outbreak on Healthcare Workers in Italy: Results from a National E-Survey. *J Community Health* 2020; 45: 675–683.
- 3 Nguyen LH, Drew DA, Joshi AD, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health* 2020; 5(9): e475-e483.
- 4 Stringhini S, Zaballa M-E, Pullen N, et al. Large variation in anti-SARS-CoV-2 antibody prevalence among essential workers in Geneva, Switzerland. *Nat Commun* 2021; 12: 3455.
- 5 Wachtler B, Neuhauser H, Haller S, et al. The risk of infection with SARS-CoV-2 among healthcare workers during the pandemic – findings of a nationwide sero-epidemiological study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 842-843.
- 6 Korth J, Wilde B, Dolff S, et al. SARS-CoV-2 Sero-prevalence in Healthcare Workers in Germany: A Follow-Up Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 4540.
- 7 Klein C, Borsche M, Balck A, et al. One-year surveillance of SARS-CoV-2 transmission of the ELISA cohort: A model for population-based monitoring of infection risk. *Sci Adv* 2011; 8: eabm5016.
- 8 Bahrs C, Kimmig A, Weis S, et al. Prospective surveillance study in a 1,400-bed university hospital: COVID-19 exposure at home was the main risk

- factor for SARS-CoV-2 point seroprevalence among hospital staff. *Transbound Emerg Dis* 2022; 69(2): 720-730.
- 9 Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71(16): 2027-2034.
 - 10 Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020; 92(9): 1518-1524.
 - 11 Kassenärztliche Vereinigung Thüringen. Mit Sicherheit gut versorgt – Versorgungsbericht 2019. Weimar 2019. www.kv-thueringen.de/fileadmin/media2/Kommunikation/Publikationen/Versorgungsbericht_2019.pdf [last accessed on 28 July 2022].
 - 12 Gornyk D, Harries M, Glöckner S, et al., on behalf of the MuSPAD Team. SARS-CoV-2 seroprevalence in Germany – a population-based sequential study in seven regions. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 824-831.
 - 13 Robert-Koch Institut (RKI). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19). 30.11.2020 – Aktualisierter Stand für Deutschland. Berlin 2020. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Nov_2020/2020-11-30-de.pdf?__blob=publicationFile [last accessed on 31 August 2022].
 - 14 Robert-Koch Institut (RKI). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19). 07.01.2021 – Aktualisierter Stand für Deutschland. Berlin 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Ja_n_2021/2021-01-07-de.pdf?__blob=publicationFile [last accessed on 31 August 2022].
 - 15 Robert-Koch Institut (RKI). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19). 15.09.2021 – Aktualisierter Stand für Deutschland. Berlin 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Sept_2021/2021-09-15-de.pdf?__blob=publicationFile [last accessed on 21 October 2022].
 - 16 Scheiblauer H, Nübling CM, Wolf T, 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. *Journal of Clinical Virology* 2022; 146: 105052.
 - 17 Dörr T, Haller S, Müller MF, et al. Risk of SARS-CoV-2 Acquisition in Health Care Workers According to Cumulative Patient Exposure and Preferred Mask Type. *JAMA Network Open* 2022; 5(8): e2226816.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Jörg Bätzing | ^{a)} Joachim Heuer | ^{b)} Dr. Urs Dieter Kuhn | ^{b)} Dr. Anke Möckel | ^{a)} Dr. Manas Akmatov | ^{c)} Dr. Florian Wolf | ^{c)} Prof. Dr. Jutta Bleidorn | ^{d)} Prof. Dr. André Scherag | ^{b)} Dr. Thomas Schröter

^{a)} Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, Fachbereich Epidemiologie & Versorgungsatlas, Berlin

^{b)} Kassenärztliche Vereinigung Thüringen (KVT), Weimar

^{c)} Universitätsklinikum Jena, Institut für Allgemeinmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena

^{d)} Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Korrespondenz: jbaetzing@zi.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Bätzing J, Heuer J, Kuhn UD, Möckel A, Akmatov M, Wolf F, Bleidorn J, Scherag A, Schröter T: SARS-CoV-2-Antikörperprävalenz bei medizinischem Fachpersonal – Eine prospektive, serologische Kohortenstudie mit vier Testzeitpunkten in Thüringen 2020 bis 2021 (COVID-PraxImmuno)

Epid Bull 2022;45:3-11 | DOI 10.25646/10774

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Ethikerklärung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Thüringen geprüft und mit Entscheidung vom 03.06.2020 aus berufsethischer Perspektive für unbedenklich erklärt (Votum Nr. 22860/2020/57). Die Studie wurde außerdem im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert.

Finanzierung

Die Finanzierung erfolgte aus Mitteln der KVT und der Thüringer Krankenkassen im Rahmen der Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung sowie aus satzungsgemäßen Stiftungsmitteln des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland im Rahmen des Stiftungszweckes Forschung und Wissenschaft auf dem Gebiet der ärztlichen Versorgung.