

Serologische Untersuchung von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie) – Blutspendedienste unterstützen die Pandemieüberwachung

SeBluCo-Studiengruppe: Ruth Offergeld, Karina Preußel, Thomas Zeiler, Konstanze Aurich, Barbara I. Baumann-Baretti, Sandra Ciesek, Victor M. Corman, Viktoria Dienst, Christian Drosten, Siegfried Görg, Andreas Greinacher, Marica Grossegesse, Sebastian Haller, Hans-Gert Heuft, Natalie Hofmann, Peter A. Horn, Claudia Houareau, Ilay Gülec, Carlos L. Jiménez-Klingberg, David Juhl, Monika Lindemann, Silke Martin, Hannelore K. Neuhäuser, Andreas Nitsche, Julia Ohme, Sven Peine, Ulrich J. Sachs, Lars Schaade, Richard Schäfer, Heinrich Scheiblauber, Martin Schlaud, Michael Schmidt, Markus Umhau, Tanja Vollmer, Franz F. Wagner, Lothar H. Wieler, Hendrik Wilking, Malte Ziemann, Marlow Zimmermann, Matthias an der Heiden

Zusammenfassung

Blutspendeproben können die SARS-CoV-2-Serosurveillance unterstützen, um Maßnahmen zur Infektionskontrolle anzupassen. In einer wiederholten Querschnittsstudie von April 2020 bis April 2021, September 2021 und April/Mai 2022 wurden aus 13 Blutspendeeinrichtungen 134.510 Proben in 28 Regionen auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 getestet. Die Seroprävalenz lag bis Dezember 2020 unter 2 % und stieg im April 2021 auf 18,1 %, im September 2021 auf 89,4 % und im April/Mai 2022 auf 100 %. Die Untererfassung lag in den ersten beiden Wellen der Pandemie zwischen 5,1 und 1,1 und blieb danach unter 2, was auf eine angemessene Teststrategie und ein funktionierendes Meldesystem in Deutschland hinweist.

Summary

Blood donor samples can support SARS-CoV-2 serosurveillance to adapt infection control measures. In a repeated cross-sectional study 134,510 specimens from 13 blood establishments in 28 study regions were tested for antibodies against SARS-CoV-2 from April 2020 to April 2021, September 2021, and April/May 2022. The SARS-CoV-2 seroprevalence remained below 2 % until December 2020 and increased to 18.1 % in April 2021, 89.4 % in September 2021, and to 100 % in April/May 2022. Underreporting ranged between 5.1 and 1.1 in the first two waves of the pandemic and remained below 2 afterwards, indicating an adequate test strategy and notification system in Germany.

Nachdem im Januar 2020 die ersten Infektionen mit dem Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) in Deutschland auftraten¹, wurde schnell deutlich, dass Informationen über die Ausbreitung der Pandemie für die Entscheidungen zur Infektionskontrolle dringend benötigt wurden. Dies war wichtig, da auch asymptomatische Träger der Infektion zum Geschehen beitragen².

Die meisten Personen entwickeln nach einer Infektion bzw. Impfung messbare Antikörper. Seroprävalenzstudien können daher helfen, jene Infektionen zu identifizieren, die nicht im Meldesystem erfasst werden. Initial wurde die Mehrzahl der Seroprävalenzstudien einmalig in bestimmten Regionen oder nur in einen bestimmten Teil der Bevölkerung durchgeführt³⁻⁷. Wiederholte und repräsentative Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung waren in Zeiten von Social Distancing und Lockdown außerordentlich schwierig. Daher wurde schon früh in der Pandemie erwogen, Restproben von Blutspenden für diesen Zweck zu nutzen, da diese auch in der Pande-

mie in großer Anzahl und über einen langen Zeitraum verfügbar waren und effizient getestet werden konnten. Die Blutspende-basierte Serosurveillance war auch international Teil der Strategie zur Pandemieüberwachung⁸⁻¹³. Mehr als 300 Seroprävalenzstudien unter Blutspendenden wurden in 39 Ländern durchgeführt und insgesamt mehr als 7 Mio. Proben analysiert¹⁴. Die geschätzte Seroprävalenz lag zwischen 0,1 % in Neuseeland im Dezember 2020 und 100 % in Schottland im Mai 2022¹⁵.

In Deutschland wurde im April 2020 die SeBluCo-Studie (Serologische Untersuchung von Blutspendenden auf SARS-CoV-2-Antikörper) als wiederholte Querschnittsstudie für ein Jahr von Ende April 2020 bis April 2021 geplant und um zusätzliche Proben aus September 2021 und April/Mai 2022 ergänzt. Mit diesem Ansatz konnten wir den Anteil von SARS-CoV-2-Antikörpern bei Blutspendenden ab 18 Jahren fortlaufend erfassen. Um die Ergebnisse als Proxy für das Vorhandensein von Antikörpern in der gesunden erwachsenen Allgemeinbevölkerung im

Alter von 18 bis 65 Jahren zu interpretieren, haben wir die Daten gewichtet, um die demografischen Unterschiede der untersuchten Population zur Allgemeinbevölkerung zu berücksichtigen. Die geschätzte Seroprävalenz kann auch verwendet werden, um den Grad der Untererfassung in anderen Überwachungssystemen aufgrund nicht diagnostizierter oligo- oder asymptomatischer Infektionen zu schätzen.

2. MATERIALIEN UND METHODEN

In der SeBluCo-Studie wurden anonymisierte Restproben von Blutspenden der teilnehmenden Blutspendeeinrichtungen (BE) in Deutschland von April 2020 bis April 2021, September 2021 und April/Mai 2022 eingeschlossen. Nur Proben von Personen, die explizit zur Spende von SARS-CoV-2-Rekonvaleszentenplasma eingeladen worden waren, wurden ausgeschlossen. Es nahmen BE aller Träger an der Studie teil: Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes, staatlich-kommunale Blutspendeeinrichtungen und Blutspendedienste privater Träger.

Alle Spendenden waren bei der Spende beschwerdefrei. Nach den Vorgaben des Paul-Ehrlich-Instituts wurden Spendewillige nach einer abgeklungenen (Coronavirus-) COVID-19-Infektion für vier Wochen zurückgestellt. Eine SARS-CoV-2-Impfung führte bei Wohlbefinden nicht zu einer Rückstellung. Die BE sammelten Proben in 28

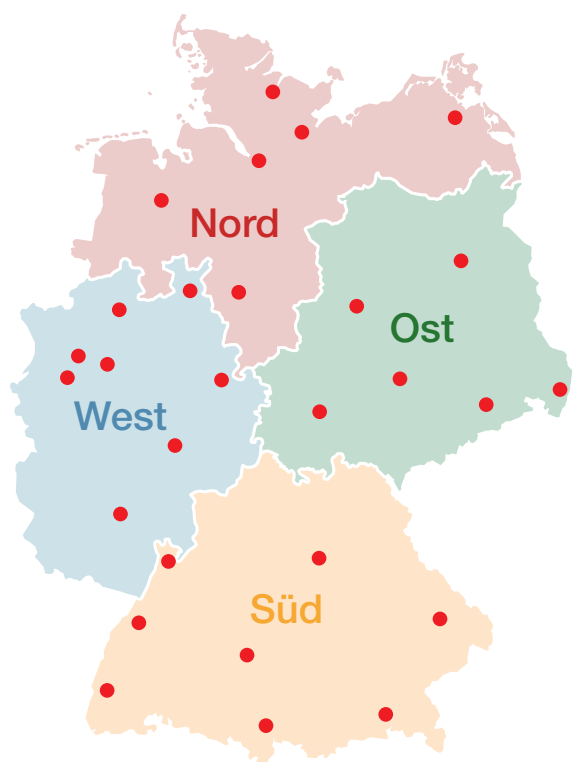


Abbildung 1: Geografische Verteilung der Entnahmeregionen der SeBluCo-Studie

Entnahmeregionen in 14 Bundesländern. Für die Analyse wurden Daten innerhalb der vier markierten Großregionen Nord, Ost, Süd und West ausgewertet (**Abbildung 1**).

In jeder der 28 Entnahmeregionen wurden im Jahr 2020 und bis April 2021 alle zwei Wochen ca. 170 Proben gesammelt, also etwa 10.000 Proben pro Monat. Eine weiterer Querschnitt mit ca. 170 Proben/Entnahmeregionen wurde in den Kalenderwochen (KW) 36 und 37 im September 2021 gewonnen. Bei einer weiteren Stichprobe im Jahr 2022 wurden ca. 500 Proben je Entnahmeregionen untersucht.

Folgende BE nahmen teil:

- DRK-Blutspendedienst West (vier Entnahmeregionen)
- Universitätsmedizin Greifswald (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Magdeburg (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Gießen und Marburg (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Essen (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Freiburg (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (zwei Entnahmeregionen)
- Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes (vier Entnahmeregionen)
- DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Frankfurt (sechs Entnahmeregionen)
- Haema AG (drei Entnahmeregionen)
- Blutspendedienst des Deutschen Roten Kreuzes NSTOB (zwei Entnahmeregionen)
- Institut für Labor- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW (eine Entnahmeregion).

2.1. Laboruntersuchungen

Alle Proben bis einschließlich September 2021 wurden mit dem semiquantitativen Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG) (EUROIMMUN, Lübeck, Deutschland) entsprechend der Herstellerangaben auf Antikörper gegen die S1-Domäne des Spike-Proteins (S1-Antikörper) getestet. Proben mit einer Ratio von $\geq 1,1$ wurden als positiv gewertet. Die initiale ELISA-Testung erfolgte entweder beim Robert Koch-Institut (RKI) (sechs BE, 14 Entnahmeregionen) oder bei der jeweiligen BE. Die Sensitivität und Spezifität des

Tests wurden für die in der Studie verwendete spezifische Charge mit 83,03 % bzw. 99,65 % bestimmt¹⁸. Für die Untersuchung in 2022 wurde der Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Total Antikörper-Assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) auf Antikörper gegen das Spike-Protein (S-Antikörper) entsprechend der Herstellerangaben verwendet. Proben mit einem Cutoff-Index (COI) von $\geq 1,0$ wurden als positiv angesehen. (98,8 % Sensitivität und 100 % Spezifität)¹⁸. Die Untersuchungen mit dem Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Total Antikörper-Assay wurden im DRK-Blutspendedienst West (15 Entnahmeregionen) oder in den jeweiligen BE durchgeführt.

Ab Januar 2021 wurden S1-positive Proben zusätzlich mit dem Roche Elecsys® N-Total-Antikörper-Assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) auf Antikörper gegen das Nukleokapsid (N)-Antigen (N-Antikörper) untersucht, um Antikörper nach Infektion von denen zu unterscheiden, die ausschließlich nach Impfung gebildet wurden.

In Deutschland sind nur Impfstoffe mit Spike-Protein-Antigenen zugelassen, so dass nach einer ausschließlichen Impfung nur Antikörper gegen das S-Antigen nachweisbar sind, während nach einer Infektion auch N-Antikörper nachgewiesen werden können. Die Untersuchung auf N-Antikörper wurde bis September 2021 vom Zentrallabor des DRK Blutspendedienst West für alle BE nach Herstellerangaben durchgeführt, in 2022 für 15 Entnahmeregionen im DRK-Blutspendedienst West oder den jeweiligen BE. Proben mit einem Cutoff-Index (COI) von $\geq 1,0$ wurden als positiv angesehen (95,07 % Sensitivität und 100 % Spezifität)¹⁶. S1-positive Proben mit N-Antikörpern wurden als Folge einer Infektion mit SARS-CoV-2 (mit oder ohne zusätzliche Impfung) angesehen, während Antikörper nur gegen das S1-Protein als impfstoffinduziert definiert wurden.

Sämtliche Analysen zur Sensitivität und Spezifität der Tests wurden durch die Prüfstelle für *in vitro* Diagnostik am Paul-Ehrlich-Institut durchgeführt.

Im Jahr 2022 erschwerte der natürlich vorkommende Rückgang von N-Antikörpern nach einer Infektion (das so genannte waning) eine laborbasierte Entscheidung über die Art der vorhandenen Antikörper. Daher bildet der Anteil an N-Antikörpern nur die minimale infektionsbedingte Prävalenz ab.

Die meisten (96,8 %, $n=4.634$) der bis April 2021 eingegangenen positiven Proben wurden zusätzlich in einem

Plaque-Reduktions-Neutralisationsassay (PRNT) ($n=647$) und/oder einem Surrogat-Virus-Neutralisationstest (sVNT) ($n=4.246$; cPass™ Neutralization Antibody Detection Kit, Genscript Biotech, Piscataway Township, NJ, USA) analysiert. Eine Teilmenge von 379 N-positiven Proben, die im Jahr 2022 gesammelt wurden, wurde mit diskriminierendem sVNT untersucht, der zwischen Wildtypvirus und Omikron-Variante unterscheiden konnte.

Die PRNT wurden entweder am Konsiliarlabor für Coronaviren an der Charité, dem Institut für Virologie der Goethe-Universität Frankfurt oder am RKI nach demselben Protokoll unter Verwendung von VERO E6-Zellen (#85020206, European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC), Porton Down, UK) durchgeführt¹⁷. Die Proben wurden qualitativ unter Verwendung von Verdünnungstitern von 20 und 80 analysiert. Proben, bei denen ein Verdünnungstiter von mindestens 20 zu einer Plaque-Reduktion von 50 % führte, wurden als positiv betrachtet. Die sVNT wurde am RKI nach Herstellerangaben^{17,18} ohne Reihenverdünnung durchgeführt. Als positiv wurden Hemmwerte von ≥ 30 % gewertet¹⁹.

2.2. Demografische Daten, Fallzahlen und Durchimpfungsraten

Die BE stellten demografische Daten zu jeder Probe bereit: Geburtsjahr, Geschlecht und dreistellige Postleitzahl des Wohnorts. Die Proben und die Daten wurden am Ort der Entnahme vollständig anonymisiert.

Die Fallzahlen wurden aus den Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) aus dem vom RKI bereitgestellten COVID-19-Dashboard entnommen²⁰. Hierbei handelte es sich um durch PCR identifizierte SARS-CoV-2-Infektionen.

Daten zu Impfungen wurden dem Digitalen Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung (DIM) entnommen²¹.

2.3. Statistische Methoden

Wir schätzten die Seroprävalenz in Zeiträumen von vier Wochen in verschiedenen Regionen Deutschlands, stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppe (18 bis 29, 30 bis 49 und 50 bis 65 Jahre). Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Proben von Personen ab 66 Jahren wurden Seroprävalenzschätzungen auf diese Altersgruppen beschränkt. Um die impfinduzierten Seroprävalenzen mit den Impfquoten im DIM vergleichen zu können, haben wir zusätzlich die Daten der Altersgruppe 18 bis 59 Jahre analysiert.

Die vier geografischen Großräume Süd (Bayern und Baden-Württemberg, 27,4 % der Proben), West (Nord-

rhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Hessen, 29,3 % der Proben), Ost (Berlin, Brandenburg, Thüringen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, 19,3 % der Proben) und Norddeutschland (Bremen, Niedersachsen, Hamburg, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, 24,0 % der Proben) enthielten jeweils sechs bis acht Entnahmeregionen.

Für die Gewichtung der Daten hinsichtlich demografischer Merkmale wurde jeder Entnahmeregion des BE eine Nomenclature des Unités Territoriales Statistiques der Stufe 2 (NUTS2) zugewiesen, in der die Mehrheit der beitragenden Spendenden wohnte. Blutspendende der jeweiligen Entnahmeregion aus anderen NUTS2-Gebieten wurden als Pendler interpretiert und ebenso dieser NUTS2-Region zugeordnet. Ausgenommen von dieser Strategie waren die Entnahmeregion Breitscheid (DRK-Blutspendedienst West), die zwei NUTS2 beisteuerte, sowie ganz Bayern (Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes), das in Nord und Süd geteilt wurde. Einzelheiten zur Methodik finden sich hier²².

Schätzungen der infektionsinduzierten Seroprävalenz wurden gemäß einem Bayes'schen Modell mit einer A-priori-Beta-Verteilung basierend auf beobachteten Sensitivitäten und Spezifitäten für die definierte Testgenauigkeit angepasst^{16,23}. Schätzungen der impfinduzierten Seroprävalenz (geschätzt ab Anfang 2021) blieben unadjustiert.

Das Ergebnis der Studie war die infektions- und impfinduzierte SARS-CoV-2-Seroprävalenz im Zeitverlauf, stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppe und Region:

- Die Gesamt-SARS-CoV-2-Seroprävalenz wurde als die Prävalenz von Proben mit S1-Antikörpern definiert.
- Die infektionsinduzierte Seroprävalenz entsprach im Jahr 2020 vor der Durchführung von Impfungen der Prävalenz von S1-Antikörpern. In 2021 und 2022, nach Beginn der Impfungen, wurde die infektionsinduzierte Seroprävalenz als Prävalenz von Proben mit sowohl S1- als auch N-Antikörpern definiert.
- Impfinduzierte Seroprävalenz wurde definiert als Gesamtseroprävalenz minus infektionsinduzierte Seroprävalenz nach Einführung von Impfungen.

Der Untererfassungsfaktor wurde definiert als das Verhältnis zwischen der geschätzten infektionsinduzierten Seroprävalenz und der kumulierten Anzahl gemeldeter Fälle dividiert durch die Population der jeweiligen Großräume.

Statistische Analysen wurden mit Stata Version 17 (Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX, USA: StataCorp LLC) und R-Version 4.1.2 durchgeführt. Das Bayes'sche Modell für die Anpassungen wurde mit dem R-Paket „Prävalenz“ erstellt²⁴. Details zur Methodik sind publiziert²².

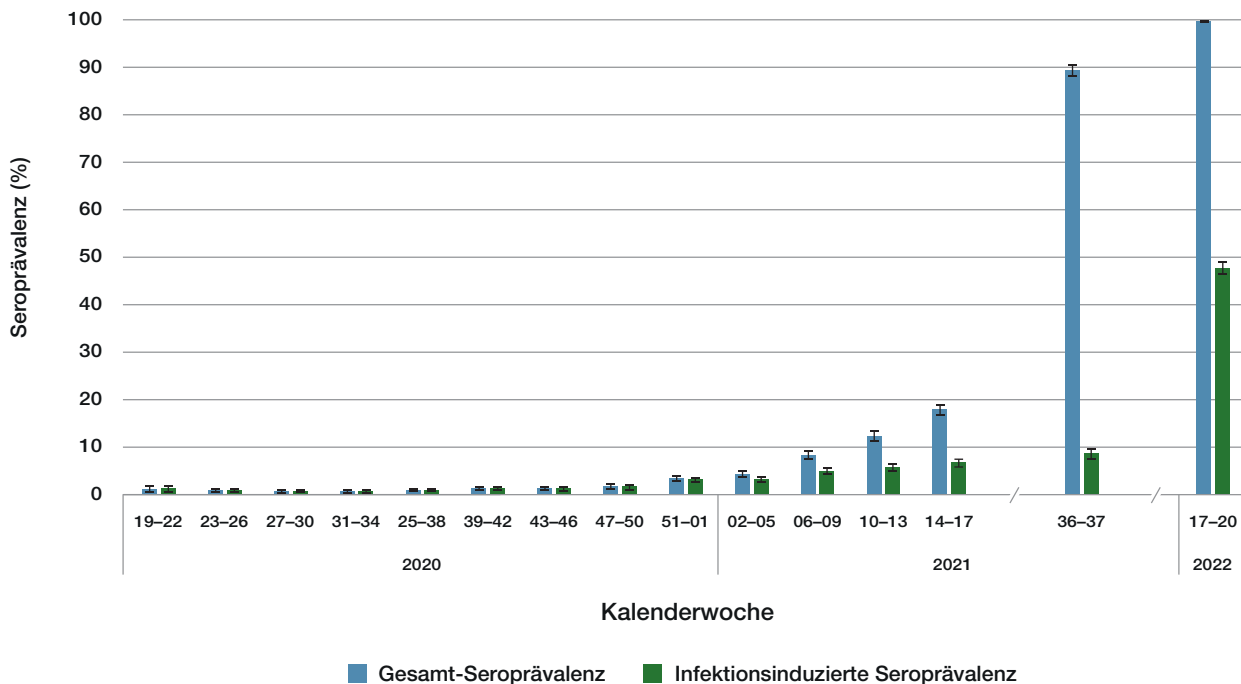


Abbildung 2: Gesamtseroprävalenz und infektionsinduzierte Seroprävalenz 2020 bis 2022

3. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 134.510 Blutspendeproben getestet:

74.978 Proben stammten von Spendern (55,7 %) und 59.527 von Spenderinnen (44,3 %). Das Spenderalter lag zwischen 18 und 83 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren. Bei fünf Proben fehlten Angaben zum Geschlecht, für 104 Proben fehlte die Altersangabe und bei 369 Proben fehlten Angaben zur dreistelligen Postleitzahl.

Die monatliche Anzahl der von allen BE beigesteuerten Proben reichte von 937 in KW 15 bis 18 2020 bis zu 14.034 in KW 17 bis 20 2022.

3.1. Seroprävalenz im Zeitverlauf

In KW 19 bis 22 (Mai) 2020 betrug die adjustierte Seroprävalenz insgesamt 1,2 % (95 %-KI: 0,6–2,1 %). In KW 27 bis 34 (Juli bis August) fiel sie dann auf 0,6 % (95 %-KI: 0,4–0,9 %). Danach stieg sie wieder an, blieb aber bis Dezember 2020 unter 2 % und erreichte in KW 47 bis 50 1,8 % (95 %-KI: 1,4–2,2 %). Ende 2020 begann die Gesamtseroprävalenz zu steigen und erreichte 18,1 % (95 %-KI: 17,2–19,0 %) in KW 14 bis 17 (April) 2021. In KW 36 bis 37 (September) 2021 wurde die Gesamtseroprävalenz auf 89,4 % (95 %-KI: 88,4,3–90,4 %) und in KW 17 bis 20 (April/Mai) 2022 auf 100 % (95 %-KI: 98,5–100 %) geschätzt (**Abbildung 2**).

Am 27. Dezember 2020 begannen die COVID-19-Impfungen in Deutschland, wobei die am stärksten gefährdeten Personen, Angehörige der Gesundheitsberufe und Pflegenden priorisiert wurden. Ab diesem Zeitpunkt galten nur Proben mit Antikörpern gegen S1 und N gemäß Studiendefinition als infektionsbedingt. Von Januar 2021 bis April 2021 stieg die Schätzung der infektionsinduzierten Seroprävalenz von 3,2 % (95 %-KI: 2,7–3,6 %) auf 6,8 % (95 %-KI: 6,2–7,4 %). Die infektionsbedingte Seroprävalenz erreichte im September 2021 8,6 % (95 %-KI: 7,7–9,6 %) und im April/Mai 2022 47,7 % (95 %-KI: 46,6–48,8 %) (**Abbildung 2**).

Neutralisierende Antikörper waren in 74 % (3.429) der 4.634 getesteten ELISA-positiven Proben in den Jahren 2020 und 2021 nachweisbar, 57,1 % im Oktober 2020 und 80,3 % im Februar 2021. Im Jahr 2022 wurde eine Stichprobe von 379 Proben mit N-Antikörpern mit einem diskriminierenden Surrogat-Neutralisationsassay analysiert: 97,1 % (368) der Proben wiesen neutralisierende Antikörper gegen das Wildtypvirus und 92,9 % (352) gegen die Omikron-Variante auf.

3.2. Seroprävalenz in verschiedenen Regionen

Die infektionsinduzierte Seroprävalenz variierte im Laufe der Zeit in den verschiedenen SeBluCo-Studienregionen (**Abbildung 3**). Mit Ausnahme einer höheren Seroprävalenz im Süden nach der ersten Welle zeigten sich bis Ende 2020 keine großen Unterschiede zwischen den Regionen. Anschließend stiegen die Seroprävalenzen deutlich an und waren im weiteren Studienverlauf im Osten und Süden generell höher als im Westen und Norden. Im April 2021 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Regionen mit der niedrigsten Seroprävalenz von 3,0 % im Norden und der mit 10,8 % höchsten im Osten. Im Süden lag die Seroprävalenz zu diesem Zeitpunkt bei 8,7 %, im Westen bei 5,6 %.

Im September 2021 betrug die Seroprävalenz im Süden 10,8 % (95 %-KI: 9,1–12,6 %), im Osten 10,1 % (7,7–12,3 %), im Westen 7,3 % (5,8–8,9 %) und im Norden 6,7 % (4,8–8,8 %). Im April/Mai 2022 fand sich eine ähnliche Verteilung mit 56,0 % (95 %-KI: 53,8–58,4 %) im Osten und 53,1 % (95 %-KI: 51,3–54,9 %) im Süden, während weiterhin im Westen mit 45,1 % (95 %-KI: 43,3–46,9 %) und im Norden mit 37,6 % (95 %-KI: 35,8–39,4 %) deutlich niedrigere Seroprävalenzen geschätzt wurden.

Nach Einführung der Impfungen variierte die Gesamtseroprävalenz in den Untersuchungsregionen von Januar bis April 2021 ebenfalls leicht. Im September 2021 war die Gesamtseroprävalenz jedoch zwischen den Regionen signifikant unterschiedlich, wobei die niedrigste Seroprävalenz im Osten (87,4 %, 95 %-KI: 75,5–81,4 %) gefunden wurde. Im Süden (89,6 %, 95 %-KI: 85,9–91,3 %) und im Norden (90,9 %, 95 %-KI: 88,8–92,7 %) war sie höher und am höchsten im Westen (93,6 %, 95 %-KI: 92,1–95,1 %). Im April/Mai 2022 betrug die Gesamtseroprävalenz in allen vier Regionen 99,1–100 %.

3.3. Seroprävalenz stratifiziert nach Geschlecht und Alter

3.3.1. Geschlecht

Die Gesamtseroprävalenzschätzungen für Männer und Frauen unterschieden sich bis KW 06/2021 nicht signifikant. In der KW 06 bis 17 2021 lag diese für Frauen bis zu einem Faktor 1,5 höher als die Schätzungen für Männer. Im September 2021 und April/Mai 2022 war die Seroprävalenz bei männlichen und weiblichen Spendern nahezu identisch (88,8 % und 88,2 % bzw. 99,9 % und 100 %).

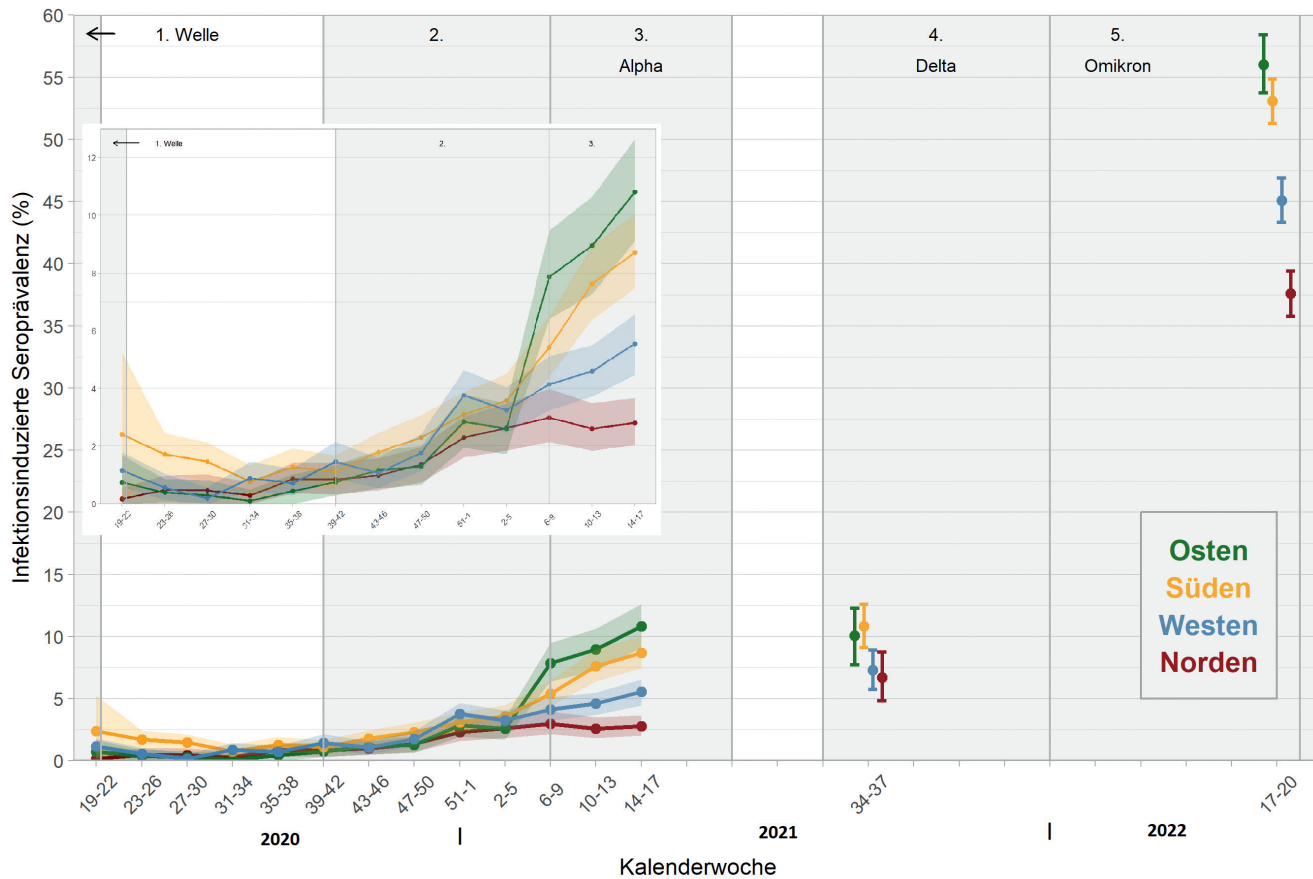


Abbildung 3: Infektionsinduzierte Seroprävalenz in verschiedenen Regionen Mai 2020 bis April 2021, einschließlich einer detaillierteren Ansicht der Daten von April 2020 bis April 2021.

3.3.2. Alter

Mit Ausnahme des ersten Studienmonats wurden die höchsten Schätzungen der infektionsinduzierten Seroprävalenz bei Spendern im Alter von 18 bis 29 Jahren gefunden. Daten für 2020 und 2021 sind in **Abbildung 4 (a-c)** dargestellt. Impfinduzierte Antikörper unterschieden sich zwischen den Altersgruppen nicht signifikant. Im Jahr 2022 betrug die infektionsinduzierte Seroprävalenz 56,7 % (95 %-KI: 54,9–58,5 %) bei 18 bis 29-Jährigen, 48,8 % (95 %-KI: 47,1–50,4 %) bei 30 bis 49-Jährigen und 41,8 (95 %-KI: 39,6–42,9 %) bei 50 bis 69-jährigen Spendern.

3.4. Vergleich von gemeldeten Impfungen mit impfinduzierter Seroprävalenz

Der Vergleich der gemeldeten Impfungen in der Allgemeinbevölkerung und der Prävalenz von S1-Antikörpern in der Studienpopulation zeigte von Ende Dezember 2020 bis April 2021 keine signifikanten Unterschiede. Im September 2021 hatten signifikant mehr Spendende im Alter von 18 bis 59 Jahren nur mutmaßlich impfinduzierte S1-Antikörper (80,3 %, 95 %-KI: 79,1–81,4 %) im Vergleich zu den Impfungen in der Allgemeinbevölkerung

(65,4 %), die im anonymisierten Impfregeister DIM erfasst wurden.

3.5. Untererfassung

Im Vergleich der kumulativen COVID-Meldefälle und der geschätzten infektionsinduzierten Seroprävalenz sank die geschätzte Anzahl von SARS-CoV-2-Infektionen pro gemeldetem COVID-19-Fall von 5,1 (95 %-KI: 2,5–8,4) zu Beginn der Studie auf 1,4 (95 %-KI: 1,4–1,5). Stratifiziert man diese Ergebnisse für die vier Studienregionen, so war die Untererfassung in den KW 10 bis 17 im Jahr 2021 im Osten und Süden signifikant höher als im Norden und Westen.

4. DISKUSSION

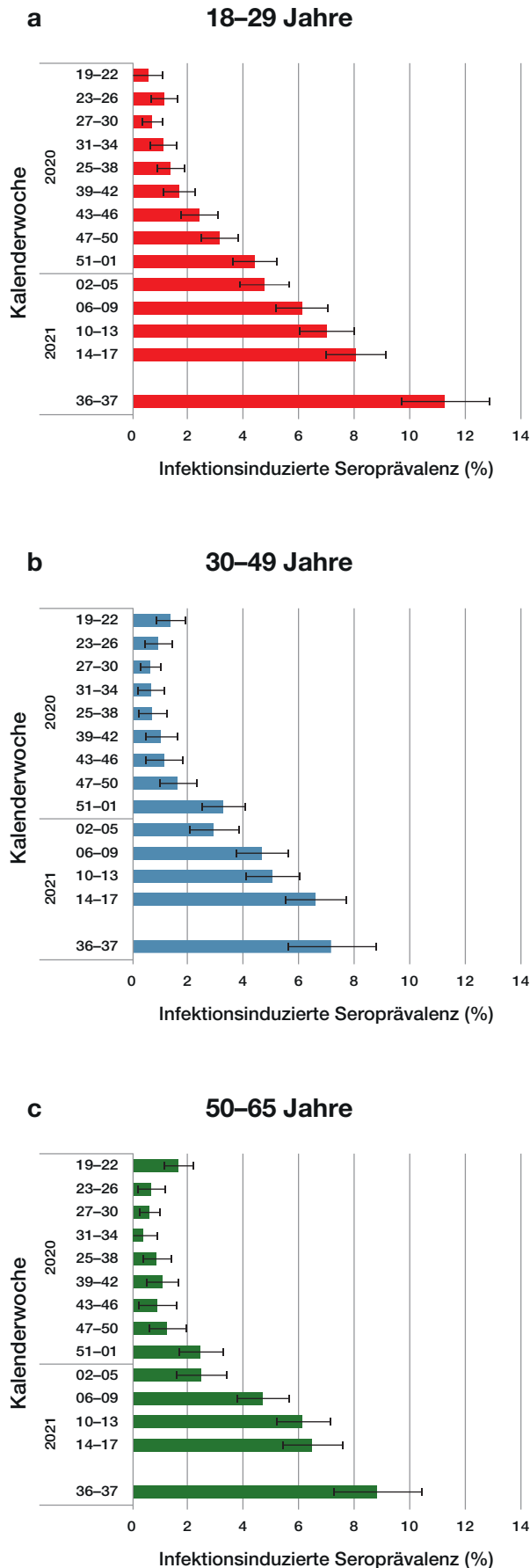


Abbildung 4 (a-c): Infektionsinduzierte Seroprävalenz in den Altersgruppen 18 bis 29 (a), 30 bis 49 (b) und 50 bis 65 (c), 2020 und 2021

Um die Ausbreitung von Corona-Infektionen zu verringern und schwere Verläufe und Todesfälle zu vermeiden, wurden während der Corona-Pandemie bislang ungeahnte Einschränkungen des öffentlichen Lebens angeordnet. Die Überwachung der SARS-CoV-2-Pandemie war demnach unerlässlich, um Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit festzulegen und wirksam umzusetzen. Serosurveys identifizieren Infektionen in einem breiten Spektrum von asymptomatisch infizierten bis symptomatischen Patientinnen und Patienten und ergänzen daher sinnvoll Daten aus Meldesystemen bestätigter Fälle.

Die SeBluCo-Studie hat hierzu wesentlich beigetragen, indem sie SARS-CoV-2-Antikörper in Restblutspendeproben in 14 von 16 Bundesländern in Deutschland alle zwei Wochen über einen Zeitraum von einem Jahr von Ende April 2020 bis April 2021 untersucht hat, ergänzt durch zusätzliche Proben im September 2021 und April/Mai 2022.

Bis Anfang Dezember 2020 lag die insgesamt geschätzte Seroprävalenz bei Blutspendenden unter 2 %. Dies zeigte die effektive Eindämmung der Pandemie während der ersten beiden Wellen. Ab Mitte Dezember 2020 stieg die infektionsbedingte Seroprävalenz moderat an und im April 2021 zeigten 6,6 % der Blutspendeproben humorale Hinweise auf eine Infektion mit SARS-CoV-2. Im September 2021 war dies bei 8,6 % der Spender der Fall, im April/Mai 2022 bei 47,7 % der Spender. Darüber hinaus begannen Ende Dezember 2020 die Impfungen und die Gesamtseroprävalenz stieg im April 2021 auf 18,1 %, im September 2021 auf 89,4 % und im April/Mai 2022 auf 100 %.

Bis April 2021 wurde bei 74 % der positiven Proben eine neutralisierende Kapazität der nachgewiesenen Antikörper nachgewiesen. Da bei Patienten mit milden und asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen seltener neutralisierende Antikörper vorlagen als bei Patienten mit schweren Verläufen und die Spendefähigkeit bei Personen nach schweren Infektionen eingeschränkt ist, war dieser verringerte Anteil erwartbar^{25,26}. In der analysierten Untergruppe von Proben mit infektionsinduzierten Antikörpern im April/Mai 2022 war die Neutralisationskapazität wesentlich höher und erreichte 92 % für die Omikron-Variante und 98 % für das Wildtypvirus. Ähnliche Anteile neutralisierender Titer wurden auch in Studien mit Spendern von Rekonvaleszentenplasma beobachtet²⁷.

In unserer Studie beschreiben wir die Unterschiede in der Antikörperprävalenz in den geografischen Regionen Deutschlands. In der ersten Welle der Pandemie war der Süden überwiegend von SARS-CoV-2-Infektionen betroffen, folglich war die nachgewiesene Seroprävalenz bis Ende Juli 2020 höher als in allen anderen Regionen (KW 31). Am Ende der zweiten Welle war die Seroprävalenz in allen Regionen ähnlich. Dies änderte sich 2021, als im Osten und Süden deutlich mehr Teilnehmer positiv auf infektionsbedingte Antikörper getestet wurden als im Westen und Norden. Dies spiegelte die höhere kumulative Inzidenz in diesen Regionen wider. Damit einher ging auch 2021 in den KW 9 bis 17 ein höheres Maß an Untererfassung in diesen Regionen. Die Gründe dafür bleiben unklar. Die Maßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie waren zum Teil in den Bundesländern unterschiedlich und es ist auch nicht bekannt, in welchem Umfang diese von der Bevölkerung umgesetzt wurden. In diesem Zusammenhang konnte die Surveillance mit Hilfe der Blutspendeproben ein relativ genaues Bild der Infektionsausbreitung zeichnen und die gemeldeten Inzidenzen ergänzen. Interessanterweise konnte die relativ niedrige Gesamtprävalenz von Antikörpern in der Studienregion Ost im September 2021 – die hauptsächlich auf eine reduzierte Impfquote zurückzuführen war – teilweise den frühen und großen Anstieg der Infektionen in diesen Regionen in der vierten Welle der Pandemie erklären. Dieses Ergebnis unterstreicht den Nutzen von Blutspendeproben für die Sero-Überwachung, insbesondere wenn sie wiederholt und auf regionaler Ebene durchgeführt werden, wie es in anderen Ländern durchgeführt wurde^{10,12,28}.

Wir fanden heraus, dass Spender im Alter zwischen 18 und 29 Jahren mehr infektionsinduzierte Antikörper aufwiesen als ältere Altersgruppen. Dies war auch in den meisten Studien mit unterschiedlichen Stichprobenansätzen der Fall^{3,29} und ähnelte der Altersverteilung der gemeldeten Fälle im Studienzeitraum³⁰.

Die Impfung wurde ursprünglich hauptsächlich den am stärksten gefährdeten Gruppen angeboten³¹ und wurde auch von Blutspendenden gut angenommen. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte die Impfquote bei 18- bis 59-jährigen Blutspendenden – definiert als positiv für Antikörper gegen Spike-Protein, aber negativ für Antikörper gegen Nukleokapsid – bis April 2021 keinen signifikanten Unterschied. Auffällig war jedoch, dass im März und April 2021 deutlich mehr weibliche Spender impf-induzierte Antikörper aufwiesen als männliche Spender. Dies wurde auch in der Allgemeinbevölkerung beobachtet³² und ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die priorisierten Gruppen für die Impfung Pflegenden

und medizinisches Personal einschlossen, die überwiegend weiblich sind³³. Ab dem 24. Juni 2021 war jeder berechtigt, sich impfen zu lassen und in der im September 2021 gezogenen Querschnittsstichprobe hatten signifikant mehr 18- bis 59-jährige Blutspendende durch Impfung messbare Antikörper als Personen in der Allgemeinbevölkerung²¹. Der Unterschied in der Impfquote zwischen Blutspendenden und der Allgemeinbevölkerung kann auch auf den so genannten „healthy donor effect“ zurückgeführt werden³⁴. Dieser besagt, dass Blutspendende im Allgemeinen gesünder sind als die allgemeine Bevölkerung und sich möglicherweise stärker an Gesundheitsempfehlungen halten.

Das Ausmaß der Untererfassung war anfangs moderat und erreichte einen Faktor fünf, sank aber bis Ende Oktober 2020 schnell auf Werte unter zwei, wo er für den Rest des Studienzeitraums blieb. Die von uns geschätzte Untererfassung war vergleichbar zu der in Studien mit einem repräsentativen Stichprobenansatz in verschiedenen Regionen^{3,6,29}. Die Reduzierung der Untererfassung war höchstwahrscheinlich auf eine größere Sensibilisierung der Bevölkerung und umfangreiche Testungen zurückzuführen, die Teil der erfolgreichen Strategie zur Eindämmung der Pandemie waren.

Blutspendende können als Population für Seroprävalenz-Studien dienen, insbesondere wenn schnell große Mengen an Blutproben aus verschiedenen geografischen Regionen benötigt werden. Bis Oktober 2021 machten sie bereits 22 % aller in einer globalen Metaanalyse durchgeführten Seroprävalenz-Studien aus¹⁵. Vergleicht man unsere Studie mit denen aus Ländern mit vergleichbaren Eindämmungsmaßnahmen und die einen ähnlichen methodischen Ansatz gewählt haben, sind die Ergebnisse bemerkenswert ähnlich^{10,12,35,36}. Im Gegensatz dazu zeigen Daten aus Schweden, wo Bekämpfungsmaßnahmen nicht strikt durchgesetzt wurden, eine wesentlich höhere Seroprävalenz bei Blutspendenden von 14,8 % bereits im Dezember 2020³⁷.

Wir verglichen unsere Daten mit denen aus Studien mit einem repräsentativen Stichprobenansatz (z. B. aus Einwohnermeldeamts-Stichproben) und einer ähnlichen Methodik und stellten große Übereinstimmungen fest. Insbesondere die nahezu identische gewichtete und adjustierte Seroprävalenz in der bundesweiten RKI-SOEP-Studie³⁸ stützt unsere Einschätzung, dass Blutspendeproben einen überaus wertvollen Beitrag zur SARS-CoV-2-Ser-surveillance in der erwachsenen Bevölkerung leisten konnten. Aber auch der Vergleich unserer Daten mit der SERODUS-Studie bei jungen Erwachsenen in Düssel-

dorf²⁹ zeigte ähnliche Seroprävalenzen. Die MusPAD-Studie³ war eine große, repetitive Seroprävalenz-Studie in verschiedenen Regionen Deutschlands. Deren Ergebnisse waren aufgrund unterschiedlicher Altersgruppen, der Größe der Regionen und leicht unterschiedlicher Zeiträume nicht ohne weiteres mit unseren Daten vergleichbar. Dennoch haben wir nur an zwei Stichprobenpunkten signifikante Unterschiede in der Seroprävalenz festgestellt. Diese Ergebnisse zeigen, dass zur Interpretation von Seroprävalenzschätzungen für Zwecke der öffentlichen Gesundheit verschiedene Stichprobenansätze in Betracht gezogen werden sollten und Blutspendeproben einen wichtigen Beitrag leisten können.

Unsere Studie hat Limitationen: Blutspendende stellen nur eine Untergruppe der gesunden erwachsenen Bevölkerung dar. Es ist davon auszugehen, dass sie während der Pandemie aufgrund des „healthy donor effects“ die nicht-pharmazeutischen Interventionen (Masken tragen, Social Distancing) eher umgesetzt haben als die Allgemeinbevölkerung. Diese fehlende formale Repräsentativität ist jedoch bei der Überwachung der Ausbreitung eines hoch ansteckenden Krankheitserregers mit geringer Bevölkerungssimmunität wie SARS-CoV-2 weniger relevant als bei der Überwachung nicht ansteckender Krankheiten oder Infektionskrankheiten mit geringer Übertragbarkeit. Dennoch sind bestimmte Gruppen der erwachsenen Bevölkerung in dieser Stichprobe unterrepräsentiert, wie z. B. Personen, die gepflegt werden oder Migrantinnen und Migranten, wenn diese gemäß den aktuellen Hämotherapie-Richtlinien nicht spendeberechtigt sind³⁹.

Der Querschnittsstichprobenansatz führte im Sommer 2020 und Anfang 2021 zu einem kleinen, aber nicht plausiblen Rückgang der geschätzten Seroprävalenz. Wir können nur spekulieren, dass in diesen Zeiträumen mit Feiertagen und Schulferien andere, weniger exponierter Blutspendende eingeschlossen wurden. Dennoch war der Gesamttrend der Seroprävalenz über die Zeit konsistent. Natürlich ist eine Querschnittsuntersuchung einer Kohortenstudie unterlegen, aber diese waren zu Beginn der Pandemie und auch engmaschig wiederholt nicht verfügbar.

Die Proben wurden vollständig anonymisiert, und daher waren keine zusätzlichen Informationen zu Infektionen oder Impfungen der Blutspendenden verfügbar, um unsere laborbasierten Schätzungen von Infektionen zu ergänzen. Da insbesondere N-Antikörper schneller nicht mehr nachweisbar sind, könnten Schätzungen zur infektionsinduzierten Seroprävalenz die tatsächliche Prävalenz im Jahr 2022, mehr als zwei Jahre nach Beginn der Pande-

mie, unterschätzt haben. Die Adjustierung für die Testleistung berücksichtigte jedoch auch einen möglichen Rückgang der Antikörper im Laufe der Zeit (waning), da wir in unserer mathematischen Anpassung nicht nur punktuelle Sensitivitäten und Spezifitäten verwendet haben, sondern die Korrektur auf einer Verteilung von Werten für Sensitivität und Spezifität im Laufe der Zeit basierten, die bis 430 Tage nach Infektion verfügbar waren¹⁶.

Die Stärke unserer Studie lag in der häufigen, sich wiederholenden Stichprobenziehung in einer Vielzahl von Regionen Deutschlands über mehr als ein Jahr. Derartige Studien eröffnen die Möglichkeit, die kontinuierliche Überwachung der Pandemie zu unterstützen und die für die Planung und Umsetzung von Präventionsmaßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit erforderlichen Daten beizusteuern. Die Bundesregierung wurde über mehr als zwei Jahre in wöchentlichen Berichten über die Ergebnisse der SeBluCo-Studie informiert.

Wir konnten zeigen, dass insbesondere im Jahr 2020 die Eindämmungsmaßnahmen in Deutschland sehr effektiv waren und die Seroprävalenz gering blieb. Es war möglich, den Anteil der Personen, die noch für eine Infektion anfällig sind, auf regionaler Ebene im zeitlichen Verlauf zu ermitteln und auch die Impflücken in einigen Regionen Deutschlands zu bestätigen. Unsere Daten können auch zur Modellierung von Schlüsselindikatoren wie Untererfassung und Infektionssterblichkeitsrate verwendet werden.

Blutspendeproben sind auch während des Lockdowns leicht verfügbar und können und sollten zur Unterstützung der Überwachung von Infektionen verwendet werden¹². Dies ist besonders wichtig, wenn neue Infektionen auftreten und Daten dringend benötigt werden. Kürzlich wurden Schlüsselindikatoren für sinnvolle Surveillance mit Unterstützung durch Blutspendende identifiziert⁴⁰. Blutspendende können somit unter bestimmten Umständen eine ideale Population für die Überwachung von Infektionskrankheiten sein, und die gute Kooperation zwischen Blutspendendiensten und öffentlichen Gesundheitsbehörden sollte weiter fortgesetzt und intensiviert werden, nicht nur während einer Pandemie⁴¹.

Danksagung: Wir danken allen Blutspendenden, die vor allem während der Pandemie mit ihrer Spende für die sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Blutprodukten gesorgt haben. Unser Dank gilt auch den vielen Beteiligten der Studie, ohne deren großes Engagement eine derart umfangreiche multizentrische Studie nicht möglich gewesen wäre.

Die Studie wurde finanziell aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages durch die Bundesregierung gefördert (Förderkennzeichen 2520COR402 und 2520COR418).

Die Autoren



Dr. med. Ruth Offergeld
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Robert Koch-Institut, Berlin
offergeldr@rki.de



Dr. rer. nat. Karina Preußel, M.Sc.
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Robert Koch-Institut, Berlin
preusselk@rki.de



Dr. rer. nat. Matthias an der Heiden
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Robert Koch-Institut, Berlin
anderheidenm@rki.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de