**Multilokale und Serielle Prävalenzstudie zu Antikörpern gegen SARS-2-Coronavirus in Deutschland (MuSPAD)**

**Kurztitel: Bundesweite Antikörperstudie zur Verbreitung von SARS-CoV-2-Infektionen (MuSPAD)**

**Studienprotokoll**

**Studienleitung: Prof. Dr. Gerard Krause Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI)**

Inhoffenstr. 7,

D-38124 Braunschweig

Tel.: +49 (0)531/6181-3101

E-Mail: [Gerard.Krause@helmholtz-hzi.de](mailto:Gerard.Krause@helmholtz-hzi.de)

|  |  |
| --- | --- |
| Dr. med. Berit Lange  **Stellvertretende Studienleitung** | **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)**  Inhoffenstr. 7,  D-38124 Braunschweig  Tel.: +49 531/6181- 3110  [Berit.Langel@helmholtz-hzi.de](mailto:Berit.Langel@helmholtz-hzi.de) |
| Manuela Harries  **Studienkoordinatorin** | **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)**  Inhoffenstr. 7,  D-38124 Braunschweig  Tel.: +49 531/6181-3126  [Manuela.Harries@helmholtz-hzi.de](mailto:Manuela.Harries@helmholtz-hzi.de) |
| Dr. med. Berit Lange  **Epidemiologische Studienplanung** | **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)**  Inhoffenstr. 7,  D-38124 Braunschweig Tel.: +49 531/6181-3126  [Berit.Lange@helmholtz-hzi.de](mailto:Berit.Lange@helmholtz-hzi.de) |
| Dr. med. Yvonne Kemmling  **Wissenschaftliche Mitarbeit** | **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)**  **Studienzentrum Hannover**  Feodor-Lynen-Str. 15  D-30655 Hannover Tel.: +49 511/5350-8510  [Yvonne.Kemmling@helmholtz-hzi.de](mailto:Yvonne.Kemmling@helmholtz-hzi.de) |
| Univ.-Prof. Dr. med. André Karch, MSc  **Wissenschaftliche Mitarbeit** | **Westfälische Wilhelms-Universität Münster**  **Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin**  Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3  48149 Münster  Tel.: +49 251 83 55647  Fax: +49 251 83 55300  E-Mail: E-Mail: [akarch@uni-muenster.de](javascript:linkTo_UnCryptMailto(%27ocknvq%2CcmctejBwpk%5C%2Fowgpuvgt0fg%27);) |

**Behördlicher/betrieblicher Datenschutzbeauftragter**

|  |  |
| --- | --- |
| Harald Ohrdorf | **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH**  Inhoffenstraße 7  38124 Braunschweig  Tel.: +49 531/6181-2050  E-Mail: [Datenschutzbeautragter@helmholtz-hzi.de](mailto:Datenschutzbeautragter@helmholtz-hzi.de) |

**Verantwortliche für die Datenverarbeitung**

|  |  |
| --- | --- |
| Elisabeth Gerndt  **komm. Administrative Geschäftsführerin** | **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH**  Inhoffenstraße 7  38124 Braunschweig  Tel.: +49 531/6181-2000,  E-Mail: [Elisabeth.Gerndt@helmholtz-hzi.de](mailto:Elisabeth.Gerndt@helmholtz-hzi.de) |

**Labor / Diagnostik**

|  |  |
| --- | --- |
| Univ. Prof. Dr. Astrid Petersmann  Univ. Prof. Dr. Martina Sester  **Mikrobiologische Charakterisierung** | **Universitätsinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin**  Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Greifswald  Rahel-Straus-Straße 10  26133 Oldenburg  Tel: +49441 403-0  E-Mail: [Petersmann.Astrid@klinikum-oldenburg.de](mailto:Petersmann.Astrid@klinikum-oldenburg.de)  **Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes**  Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie  Kirrberger Straße 100  66421 Homburg  Tel: +49 6841 16-23557  E-Mail: [Martina.Sester@uks.eu](mailto:Martina.Sester@uks.eu) |
| Monika Strengert  **Mikrobiologische Charakterisierung** | **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)**  Inhoffenstr. 7,  D-38124 Braunschweig  Tel.: +49 531/6181-3103  E-Mail: [Monika.Strengert@helmholtz-hzi.de](mailto:Monika.Strengert@helmholtz-hzi.de) |
| Dr. Nicole Schneiderhan-Marra  **Mikrobiologische Charakterisierung** | **Naturwissenschaftlich und Medizinische Institut in Reutlingen (NMI)**  Dr. Nicole Schneiderhan-Marra  Head of Biochemistry  Deputy Head of Dept. Pharma & Biotech  Tel: +49 (0)7121 51530 815  E-Mail: [schneiderhan@nmi.de](mailto:schneiderhan@nmi.de) |

**Biobank**

|  |  |
| --- | --- |
| Prof. Dr. Thomas Illig  Dr. Normann Klopp  **Probenlagerung** | Medizinische Hochschule Hannover  OE 9160, Stabstelle Hannover Unified Biobank  Feodor-Lynen-Str. 15, 30625 Hannover, Deutschland  Tel: +49 (0) 511 5350-8451  Tel: +49 511 5350-8452, +49 511 532-7857  E-Mail: [klopp.norman@mh-hannover.de](mailto:klopp.norman@mh-hannover.de)  <http://www.mh-hannover.de/biobank.html> |

**Unterstützende Institutionen, Firmen, Organisationen**

Für den regionalen Studienteil werden unterschiedliche Kooperationspartner akquiriert, wobei die Anzahl sich an der Größe des Kreises, der vor Ort vorhandenen Infrastruktur und den gemeldeten Fallzahlen orientiert. Die Rechte und Pflichten der Partner werden vorab vertraglich geregelt.

**Kooperationspartner für MuSPAD in der NAKO**

Im Rahmen des Projekts MuSPAD sollen Kooperationen mit anderen (sero-) epidemiologischen Studien in Deutschland (u. a. NAKO Studienzentrum Hannover) etabliert werden, um epidemiologische Zugänge und Labormethoden bestmöglich zu harmonisieren und Ergebnisse für die integrierte bundesweite Surveillance zu SARS-CoV-2 zu bündeln.

|  |  |
| --- | --- |
| Verantwortlichkeiten | Institution |
| Studienzentrum des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung  Dr. Y. Kemmling  Feodor-Lynen-Str. 15  30625 Hannover | Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)  Studienzentrum Hannover |
| Tim Balz  Standort Aachen  Hauptstraße. 237  52134 Herzogenrath  Telefon: +49 (0)241 - 91 38 58 0  E-Mail: [tim.balz@bos112.de](mailto:tim.balz@bos112.de) | BOS112 Risc-Management GmbH |
| Geschäftsführung: Martin Hellich Schwartzkopffstr. 11  10115 Berlin  Phone: +49 30 3030645 7300  Sitz der Gesellschaft: Hamburg | AG Hamburg, HRB 4607 | Ipsos GmbH |
| Florian Gerstmeier  Projektmanagement  Tronn GmbH  Industriestraße 10a  82110 Germering  T +49 89-84 101-311  E-Mail: [gerstmeier@tronn.de](mailto:gerstmeier@tronn.de) | Tronn Direktmarketing GmbH ∙ Geschäftsführer:  Klaus Eichhorn ∙ Heinz Rathner ∙ Thomas Seifert.  Sitz der Gesellschaft: 82110 Germering  www.tronn.de |

**Kooperationspartner für Erhebung 2022-2025**

Im Rahmen der erneuten Erhebung werden bestehende Kooperationen verlängert und neue mit externen Partnern abgeschlossen.

|  |  |
| --- | --- |
| Verantwortlichkeiten | Institution |
| Studienzentrum des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung  Dr. Y. Kemmling  Feodor-Lynen-Str. 15  30625 Hannover | Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)  Studienzentrum Hannover |
| Univ.-Prof. Dr. med. André Karch, MSc  Mathematische Modellierung  Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3  48149 Münster  Tel.: +49 251 83 55647  Fax: +49 251 83 55300  melesse@uni-muenster.de | Westfälische Wilhelms-Universität Münster  Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin |
| Tim Balz  Standort Aachen  Hauptstraße. 237  52134 Herzogenrath  Telefon: +49 (0)241 - 91 38 58 0  E-Mail: [tim.balz@bos112.de](mailto:tim.balz@bos112.de) | BOS112 Risc-Management GmbH |
| Geschäftsführung: Martin Hellich Schwartzkopffstr. 11  10115 Berlin  Phone: +49 30 3030645 7300  Sitz der Gesellschaft: Hamburg | AG Hamburg, HRB 4607 | Ipsos GmbH |
| Florian Gerstmeier  Projektmanagement  Tronn GmbH  Industriestraße 10a  82110 Germering  T +49 89-84 101-311  E-Mail: [gerstmeier@tronn.de](mailto:gerstmeier@tronn.de) | Tronn Direktmarketing GmbH ∙ Geschäftsführer:  Klaus Eichhorn ∙ Heinz Rathner ∙ Thomas Seifert.  Sitz der Gesellschaft: 82110 Germering  www.tronn.de |
| Univ. Prof. Dr. Astrid Petersmann  [Petersmann.Astrid@klinikum-oldenburg.de](mailto:Petersmann.Astrid@klinikum-oldenburg.de)  Sekretariat  Frau Brunken  T +49 441 403-2601 | Universitätsinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin  Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Greifswald |
| Univ.-Prof. Dr. Martina Sester  Universität des Saarlandes  Fakultät M | Institute für Infektionsmedizin  Gebäude 47 | Raum 004  Kirrberger Straße 100  66421 Homburg  T: +49 6841 16-23557  F: +49 6841 16-21347  martina.sester@uks.eu  www.uks.eu/immunologie | Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes  Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie |

**Finanzierung**

|  |  |
| --- | --- |
| Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) | Die Studie wird durch Drittmittel der Helmholtz Gemeinschaft. Es wurde keine Förderung für die Forschung durch eine Einrichtung im kommerziellen oder gewinnorientierten Bereich verwendet. |

**Beteiligte Landkreise**

Es werden bis zu zehn unterschiedlich stark betroffene Kreise als Studienorte ausgewählt und dort jeweils ca. 1.500 - 3.000 Personen ab 18 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Am Standort Hannover wird die Studie MuSPAD in Kooperation mit der NAKO Gesundheitsstudie durchgeführt.

**Erhebung 2022**

Für die Jahre 2022-2025 ist je ein jährliches Follow-Up mit Fragebögen und Kohortenteilnehmer mit venöser Blutentnahme und/oder Dried Blood Spot Test / Finger Prick Test zur Erhebung der humoralen und zellulären Immunität gegenüber SARS-CoV-2, Influenza, RSV und Pneumokokken in ausgewählten Landkreisen geplant.

**Inhalt**

[Zusammenfassung 8](#_Toc101853754)

[1. Hintergrund der Studie 14](#_Toc101853755)

[2. Zielsetzung der Studie 16](#_Toc101853756)

[3. Design und Methoden 18](#_Toc101853757)

[3.1 Ausführliche Beschreibung des Studienablaufs 18](#_Toc101853758)

[3.2 Charakterisierung der Studienpopulation 21](#_Toc101853759)

[3.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien 21](#_Toc101853760)

[3.2.2 Endpunkte 22](#_Toc101853761)

[3.2.3 Stichprobengröße 23](#_Toc101853762)

[3.3 Risiken und Nutzen für die Probanden 24](#_Toc101853763)

[3.4 Untersuchungsablauf im Detail 25](#_Toc101853764)

[3.4.1 Rekrutierung der Teilnehmenden 25](#_Toc101853765)

[3.4.2 Aufklärung und Studienfragebögen 26](#_Toc101853766)

[3.4.3 Bioprobenentnahme 27](#_Toc101853767)

[3.4.4 Probenversand 28](#_Toc101853768)

[3.4.5 Logistische Aspekte der Datenerfassung 28](#_Toc101853769)

[3.5 Datenerfassung, Dokumentation und Analysen 31](#_Toc101853770)

[3.5.1 Erhebungsverfahren 31](#_Toc101853771)

[3.5.2 Datenanalyse 32](#_Toc101853772)

[4. Ethische und Datenschutz-Aspekte 36](#_Toc101853773)

[4.1 Ethik 36](#_Toc101853774)

[4.2 Datenschutz 39](#_Toc101853775)

[4.2.1 Datenschutz PIA 40](#_Toc101853776)

[5. Projektmanagement 41](#_Toc101853777)

[5.1 Beteiligte Institutionen und Personen, Aufgaben 41](#_Toc101853778)

[5.2 Dateneigner 41](#_Toc101853779)

[5.3 Änderungen des Protokolls 41](#_Toc101853780)

[5.4 Veröffentlichungsklausel 42](#_Toc101853781)

[5.5 Qualitätsmanagement 42](#_Toc101853782)

[6. Literaturverzeichnis 43](#_Toc101853783)

# Zusammenfassung

|  |  |
| --- | --- |
| **Projektbegründung** | Die tatsächliche Seroprävalenz durch COVID‐19 in der Bevölkerung ist entscheidend, um eine mögliche Untererfassung von Infizierten besser zu verstehen und daraus Entscheidungen für mögliche Weiterführungen oder Beendigungen von Interventionen abzuleiten und auch um die präzise Bestimmung von Sterblichkeitsraten und schweren Krankheitsverläufen zu ermöglichen. Darüber hinaus erlauben Seroprävalenzstudien die Charakterisierung einer spezifischen Antikörperantwort, die ein essentieller Indikator für das Vorliegen eines Immunschutzes gegen SARS‐CoV‐2 ist.  In Kooperation mit verschiedenen Partnern aus der Forschung, Hilfsdiensten und Gesundheitsämtern möchte das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH gezielte Feldstudien zur Seroprävalenz in Populationen durchführen, die nach epidemiologischen Kriterien ausgewählt werden. Um zügige Ergebnisse zu produzieren, wird hierfür als diagnostischer Test vorerst einer der gerade verfügbaren kommerziellen Single Analyte‐ELISAs verwendet werden.  Wir planen je zwei sukzessive Querschnittsstudien mit serologischen Untersuchungen auf COVID-19 in regionalen bevölkerungsrepräsentativen Stichproben (n=1500 - 3000 Personen ab 18 Jahren) in bis zu 10 Kreisen mit unterschiedlich hoher Aktivität der Epidemie. Zusätzlich werden wir eine zufällige Auswahl von etwa 4000 der Teilnehmer in zwei bis drei Landkreisen zu einer erneuten serologischen Untersuchung nach 4 und nach 8 Monaten einladen, um die Entwicklung der Seroprävalenz und der Immunität in der Bevölkerung im Zeitverlauf zu untersuchen. Das Programm entspricht in Art und Umfang dem der Basisuntersuchung. Um Informationen über den individuellen Verlauf der spezifischen Antikörperantwort zu gewinnen werden wir in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern von 2-3 Landkreisen, Personen, die als bestätigter Fall bekannt sind anschreiben und auch um eine Studienteilnahme bitten und so den Verlauf der Seropositivität und Antikörpertiter in einer Kohorte von bestätigten COVID-19 Fällen über die Zeit darstellen. Zusätzlich sollen im Rahmen des Projekts Kooperationen mit anderen seroepidemiologischen Studien zu SARS-CoV-2 in Deutschland etabliert und koordiniert werden, um epidemiologische Zugänge und Labormethoden bestmöglich zu harmonisieren und Ergebnisse für die integrierte bundesweite Surveillance zu SARS-CoV-2 zu bündeln.  Ferner sollen weitere Erhebungen ab 2022 bei den Teilnehmern, die einer erneuten Kontaktaufnahme zugestimmt haben, durchgeführt werden. An ausgewählten Standorten werden Teilnehmer um eine erneute venöse Blutentnahme gebeten und/oder angeleitet kapillares Blut auf Trockenblutkarten (sog. Dried-Blood-Spots (DBS) oder Finger Pricks Test) abzugeben. Ziel ist es, die humorale und zelluläre Immunität in Hinblick auf SARS-CoV-2 sowie weitere respiratorische Erreger im weiteren Verlauf der zu erheben. |
| **Studienziele** | Sukzessive Querschnittsstudien  1. Primäres Studienziel der sukzessiven Querschnittstudien ist die Bestimmung des Anteils der Menschen mit Nachweis von einzelnen Antikörperklassen wie IgG, IgM oder IgA, oder einer Kombination derer, unter den Teilnehmern in jedem Landkreis  2. Sekundäre Studienziele sind   1. Bestimmung der altersspezifischen Seropositivität in den Altersgruppen 18-55, 55-75, >76 und Vergleich der gesamt- und altersspezifischen Seropositivitäten unterschiedlicher Landkreise miteinander und über die Zeit (mit weiteren Erhebungen über die nächsten 3 Jahre (2022-2025)) 2. Einfluss selbstberichteter bestätigten Infektionen durch SARS CoV-2 und COVID-19 Impfungen, selbstberichtete Atemwegssymptomatiken seit Februar 2020, Auftreten von anderen Spätfolgen, Impfbereitschaft sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf das Ergebnis der Antikörperuntersuchung 3. Einfluss selbstberichteter Schwere einer Atemwegs-/Fiebererkrankung, Nachweis einer aktiven Infektion seit Februar 2020, demographischen und Komorbiditätsfaktoren auf quantitative Antikörpertiter 4. Bestimmung von Antikörpertiter auch gegenüber Influenza, RSV und Pneumokokken sowie der Interferon-Gamma Freisetzung nach Stimulation mit SARS-CoV-2 spezifischen Antigenen als Marker für zelluläre Immunantwort   3. Studienziele der longitudinalen Erhebungen in zwei bis drei Landkreisen:   1. Konversions- und Rekonversionsrate zwischen dem 1. und 2. Zeitpunkt (Anteil derjenigen ohne Nachweis von Antikörpern zum Zeitpunkt 1, die zum Zeitpunkt 2 Antikörper Nachweis haben) und den Erhebungszeitpunkten 2022-2025 2. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik, nachgewiesener Infektion und / oder Impfung(en), demographischen und Komorbiditätsfaktoren auf Konversion- und Rekonversionsraten 3. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik und nachgewiesener Infektion und / oder Impfung (en), sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf den quantitativen Antikörpertiter über die Zeit   4. Studienziele der longitudinalen Erhebung bei Personen, die als bestätigter Fall dem Gesundheitsamt des Landkreises bekannt sind:   1. Konversions- und Rekonversionsrate über die Zeit 2. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik und nachgewiesener Infektion und / oder Impfung(en)sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf den quantitativen Antikörpertiter über die Zeit |
| **Studienort** | * Regionen mit unterschiedlicher hoher Aktivität der Epidemie in Deutschland |
| **Studienpopulation** | * bevölkerungsrepräsentative Stichprobe von n=30.000-45.000 Personen ab 18 Jahren an bis zu 10 Studienorten und bestätigten COVID-19 Fälle von n=500 – 1000 ab 18 Jahren an 2-4 Studienorten, sowie ca. 3000 NAKO-TeilnehmerInnen aus Hannover (Basispopulation NAKO Studienzentrum Hannover) * erneute zufällige Stichprobe aus der o.g. Stichprobe von MuSPAD TeilnehmerInnen von 3-5000 TeilnehmerInnen mit jährlichen weiteren Untersuchungen (Erhebungsperiode 2022 - 2025) |
| **Datensammlung** | * Einwilligungserklärungen mit personenidentifizierenden Daten * Diagnostik- und Behandlungsdaten von ÄrztInnen, Krankenhäusern, Gesundheitseinrichtungen oder Gesundheitsämtern * Pseudonymisierte Befragungsdaten * Pseudonymisierte Labordaten |
| **Verwendete Methodik inkl. Datenanalyse** | * Beschreibung der SARS-CoV-2-Prävalenz gesamt * Beschreibung der SARS-CoV-2 Prävalenzen stratifiziert nach PLZ, Alter und Geschlecht * Beschreibung der SARS-CoV-2 Prävalenzen im Hinblick auf die verschiedene Zeitpunkte T0 bis T3 mit Erhebungszeitpunkten T 2022 - 2025 |
| **Material** | * Informationsschreiben und Einverständniserklärung für Teilnehmende, standardisierte Fragebögen, Ergebnismitteilung zur SARS-COV-2-Testung |
| **Nachweis der Immunität gegenüber respiratorischen Erreger** | * Verwendung kommerzieller Kits zur Bestimmung von Anti-SARS-CoV-2 wie IgG, IgM, IgA und gegebenenfalls einer Kombination der Ig je nach verwendetem Kit. Ferner werden weitere ELISAs verwendet zum Nachweis weiterer verbreiteter viraler (z.B. Vertreter humaner Herpesviren, respiratorische Erreger wie Influenza und RSV und bakterielle Erreger (z.B. *Helicobacter pylori*, Toxoplasma, Pneumokokken oder Mycoplasma) zur Abklärung von Falschpositiven als Teil einer Sekundäranalyse. * Verwendung kommerziell verfügbarer Interferon-Gamma-Release-Assays zum Test auf SARS-CoV-2 spezifische T-Zellen |
| **Zeitplan** | * Ethikantrag bis Mai 2020 * Datenschutzvotum bis Mai 2020 Rekrutierung der Studienteilnehmer/innen ab Juni 2020/2021 * Laborergebnisse 2020/2021 * Rekontaktierung der Studienteilnehmer/innen ab Mai 2022 * Amendement bis Anfang Mai 2022   Erneute Erhebungen ab Juni 2022 |
| **Ergebnispräsentation** | * Publikation   Präsentation auf Website |

# Hintergrund der Studie

Anfang Dezember 2019 trat ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV) in der Provinz Wuhan in China auf, dass akute Atemwegserkrankung namens COVID-19 verursacht. Das Virus ist verwandt mit dem Coronavirus des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS-CoV), welches Ende 2002/2003 eine Pandemie auslöste (Berger, Drosten, Doerr, & Preiser, 2004). In Anlehnung an diesen Virus wurde das 2019-nCoV umbenannt von der WHO in SARS-CoV-2. Es kommt weltweit zu einem sehr raschen Anstieg der Fallzahlen (WHO, 2020) und aus diesem Grund hat die WHO SARS-CoV-2 zur Pandemie erklärt (WHO, http://www.euro.who.int/de, 2020).

Die bislang verfügbaren Daten zur Verbreitung von Infektionen mit SARS-CoV-2 in Deutschland basieren auf den nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) an die Gesundheitsämter gemeldeten Fällen der akuten Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), die durch den direkten Virusnachweis in Rachenabstrichen mittels PCR diagnostiziert werden. Aufgrund der verfügbaren wissenschaftlichen Daten ist jedoch anzunehmen, dass ein noch unbekannter Anteil von Infektionen mit SARS-CoV-2 asymptomatisch verläuft und dass viele subklinisch oder milde verlaufende Infektionen nicht als bestätigte Fälle Eingang in die Meldestatistik finden. Somit lassen die bisherigen COVID-19-Fallzahlen keine verlässliche Abschätzung der tatsächlichen Prävalenz von Infektionen mit SARS-CoV-2 in der Bevölkerung zu. Es ist unklar, wie viele Personen in Deutschland bereits eine Infektion durchgemacht haben und in der Folge mutmaßliche Immunität gegen SARS-CoV-2 aufgebaut haben. Dieser Parameter ist aber eine entscheidende Größe bei der Beurteilung und Prognose des weiteren Verlaufes der Epidemie in Deutschland.

Die rasche Identifizierung der Ätiologie und die gemeinsame Nutzung der genetischen Sequenz des Virus haben zu einer schnellen Verfügbarkeit von Echtzeit-PCR-Diagnosetests geführt (Corman, et al., 2020), die die Fallfeststellung und die Verfolgung des Ausbruchs unterstützen. Die Tests haben zur Erkennung von Patienten und zu den Bemühungen den Virus einzudämmen, beigetragen. Mit der Verfügbarkeit von serologischen Tests zur Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 in Blutproben gibt es seit kurzem die Möglichkeit Informationen über die tatsächliche Seroprävalenz und Immunität, also der sogenannten „Durchseuchung“ der Bevölkerung zu erhalten.

Derzeit sind in Deutschland mehrere seroepidemiologische Studien mit unterschiedlichen inhaltlichen und methodischen Schwerpunkten in verschiedenen Stichproben geplant. Die hier anvisierten sukzessiven Querschnittsuntersuchungen zusammen mit einer longitudinalen Substudie mit wiederholter serologischer Diagnostik kann Informationen über die Entwicklung der Epidemie und der Immunität in der Bevölkerung in unterschiedlichen Regionen Deutschlands im Zeitverlauf liefern.

Erkenntnisse daraus können in der Zusammenschau wichtige Bausteine für Handlungsempfehlungen liefern, die dazu führen sollen, das öffentliche Leben in Deutschland wieder zu normalisieren bzw. weitere Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie zielgerichtet zu ergreifen.

Um das Programm der größten deutschen Kohortenstudie, der NAKO Gesund­heitsstudie, um Informationen zu SARS-CoV-2 zu erweitern, wird die Studie „MuSPAD“ als *Integrierte Infektionskohorte* im Sinne einer Level-3 Studie am Standort Hannover in die NAKO Gesundheitsstudie integriert. Bei L3-Studien handelt es sich um Zusatzstudien, die bei NAKO-Teilnehmenden in Ergänzung zum Standardprotokoll durchgeführt werden können. Der offizielle Titel der L3-Studie ist: Integration der Multilokale und Serielle Prävalenzstudie zu Antikörpern gegen SARS-2-Coronavirus in Deutschland (MuSPAD) in die NAKO Gesundheitsstudie am Standort Hannover (Kurz: MuSPAD in der NAKO). Die NAKO Gesundheitsstudie ist hervorragend als Kooperationspartner für MuSPAD geeignet, da die NAKO bereits eine exzellent typisierte Kohorte mit einzigartigen Daten hat, auf die schnell und kosteneffektiv zugriffen werden kann. Die Ergebnisse, die aus der Kombination der Studien MuSPAD und NAKO abgeleitet werden, können sowohl den Teilnehmern als auch der Öffentlichkeit und Fachwelt verfügbar gemacht werden, so dass Public Health-Strategien maßgeblich beeinflusst werden können.

Um die Immunitätslage von SARS-CoV- 2 und andere respiratorische Erreger besser bewerten zu können mit Hinblick auf den kommenden Herbst 2022 und die folgenden Jahre sind Daten über den "Geimpft/Genesen"-Status zu mehreren Zeitpunkten in der allgemeinen Bevölkerung notwendig. Die Ergebnisse der Erhebung 2022-2025 sind eine gute Datengrundlage für die SARS-CoV-2 Modellierungen und um regionale Strategien frühzeitig abzuleiten.

# Zielsetzung der Studie

Das Ziel des Projekts ist die Generierung von Wissen über die tatsächliche Verbreitung von Infektionen mit SARS-CoV-2 und entsprechender Immunität in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Deutschland. Dieses Wissen kann in Zusammenschau mit Daten weiterer Studien eine Grundlage für Handlungsempfehlungen sein, wie die Epidemie in Deutschland effektiv eingedämmt und gleichzeitig das öffentliche Leben so weit wie möglich normalisiert werden kann. Gleichzeitig können die Ergebnisse dazu genutzt werden, die Wirkung neuer Maßnahmen besser abzuschätzen.

Diese seroepidemiologische Untersuchung hat vier Hauptziele:

1. Primäres Studienziel der sukzessiven Querschnittstudien ist die Bestimmung des Anteils der Menschen mit Nachweis von Antikörpern unter den Teilnehmern in jedem Landkreis sowie von ca. 3.000 Teilnehmenden der NAKO des Studienzentrums Hannover.

2. Sekundäre Studienziele sind

1. Bestimmung der altersspezifischen Seropositivität in den Altersgruppen 18-55, 55-75, >76 und Vergleich der gesamt- und altersspezifischen Seropositivitäten unterschiedlicher Landkreise miteinander und über die Zeit
2. Einfluss selbstberichteter bestätigten Infektionen durch SARS CoV-2, selbstberichtete Atemwegssymptomatiken seit Februar 2020, selbstberichteter Adhärenz zu Pandemie-Maßnahmen sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf das Ergebnis der Antikörperuntersuchung
3. Einfluss selbstberichteter Schwere einer Atemwegs-/Fiebererkrankung, Nachweis einer aktiven Infektion seit Februar 2020, demographischen und Komorbiditätsfaktoren auf quantitative Antikörpertiter
4. MuSPAD in der NAKO: Assoziation von Seropositivität zu Risikofaktoren (bestätigte Diagnosen und weitere Variablen wie Migrationshintergrund). Ferner ist geplant von den bereits vorhandenen Bioproben Multi-omics Profile zu erstellen, die personalisierte Impfstrategien gegen COVID 19 und potenziell andere Atemwegsviren ermöglichen.

3. Studienziele der longitudinalen Erhebungen in zwei bis drei Landkreisen:

1. Konversions- und Rekonversionsrate zwischen dem 1. und 2. Zeitpunkt (Anteil derjenigen ohne Nachweis von IgG zum Zeitpunkt 1, die zum Zeitpunkt 2 IgG Nachweis haben)
2. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik, nachgewiesener Infektion, demographischen und Komorbiditätsfaktoren auf Konversion- und Rekonversionsraten
3. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik und nachgewiesener Infektion, sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf den quantitativen Antikörpertiter über die Zeit
4. Erneute Erhebungen: Ein Teil der bestehenden MuSPAD Kohorte soll erneut beprobt und befragt werden, dies dient der Bestimmung der altersspezifischen Seropositivität über die Zeit bis 2025. Unteranderem werden Fragen nach dem Auftreten von Spätfolgen und zur Impfbereitschaft ausgewertet werden. Außerdem wird die humorale und zelluläre Immunität hinsichtlich SARS-CoV-2, RSV, Influenza und Pneumokokken erhoben.

4. Studienziele der longitudinalen Erhebung bei Personen, die als bestätigter Fall dem Gesundheitsamt des Landkreises bekannt sind:

1. Konversions- und Rekonversionsrate über die Zeit
2. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik und nachgewiesener Infektion, sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf den quantitativen Antikörpertiter über die Zeit

# Design und Methoden

## Ausführliche Beschreibung des Studienablaufs

Wir planen sukzessive Querschnittsstudien in bis zu 10 Landkreisen und prospektive Kohortenstudien in zwei Landkreisen beginnend ab Mai 2020 mit 2-5 Folgeuntersuchungen an denselben Studienorten gemäß des WHO Protokolls: *Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection* (<https://www.who.int/publications-detail/population-based-age-stratified-seroepidemiological-investigation-protocol-for-covid-19-virus-infection>) durchzuführen. Um Informationen über den individuellen Verlauf der spezifischen Antikörperantwort zu gewinnen, werden wir in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern von 2-3 Landkreisen, Personen, die als bestätigter Fall bekannt sind anschreiben und auch um eine Studienteilnahme bitten und so den Verlauf der Seropositivität und Antikörpertiter in einer Kohorte von bestätigten COVID-19 Fällen über die Zeit darstellen.

Das sukzessive Design wird aus organisatorischen, logistischen und Kapazitätsgründen gewählt. Limitationen, die sich daraus ergeben können, werden in Publikationen diskutiert.

Die Konzipierung der Studie, ihre Koordinierung und ihr operative Steuerung wird durch das Personal der Abteilung Epidemiologie des HZI realisiert und basiert auf langjähriger Erfahrung in der Durchführung von Studien. Dazu gehört neben der Konzeption der Erhebungsinstrumente und der Koordination des gesamten Studienprozesses insbesondere auch die Rekrutierung der Teilnehmenden, die Öffentlichkeitsarbeit, die Studienleitung, die Schulung und Anleitung der externen Partner, das Datenmanagement, die Datenaufbereitung und die Koordination der Laborprozesse.

Für den regionalen Studienteil werden acht bis zehn unterschiedlich stark betroffenen Kreise als Studienorte ausgewählt und dort jeweils ca. 1.500 - 3.000 Personen ab 18 Jahren in die Studie eingeschlossen, wobei die tatsächliche Stichprobengröße sich an der Größe des Kreises und den gemeldeten Fallzahlen orientiert. Aktuell stehen wir mit dem Landesgesundheitsamt in Baden-Württemberg, dem Kreis Reutlingen, dem Universitätsklinikum Freiburg, der Stadt Osnabrück und der Region Aachen in Kontakt. Im Rahmen der Kooperation von MuSPAD und der NAKO ist geplant ca. 3000 NAKO-TeilnehmerInnen aus Hannover für MuSPAD zu gewinnen.

Weitere Studienorte mit hoher kumulativer Inzidenz können erst im Zeitverlauf der Pandemie bestimmt und kontaktiert werden. Es werden neben Orten mit hoher kumulativer Inzidenz auch solche mit niedriger kumulativer Inzidenz ausgewählt (siehe WHO Protokoll <https://www.who.int/publications-detail/population-based-age-stratified-seroepidemiological-investigation-protocol-for-covid-19-virus-infection>). Es werden zufällige Adressstichproben aus dem Register der Meldeämter gezogen bzw. über die NAKO Treuhandstelle angefordert und anschließend postalisch Bürgerinnen und Bürger durch das HZI zur Studienteilnahme eingeladen. Für die Studienziele 4.1 und 4.2 werden in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern von 2-3 Landkreisen, Personen, die als bestätigter Fall bekannt sind angeschrieben und um eine Studienteilnahme gebeten. Nach telefonischer oder webbasierter Rückmeldung der teilnahmebereiten Personen werden über einen noch zu identifizierenden Dienstleister Kontaktdaten erfasst und Untersuchungstermine im Abstand von ca. 15 Min. vergeben. Pro Studienort müssen bei angenommener initialer Responsequote von 50% insgesamt ca. 3.000 – 6.000 Personen eingeladen werden. Als temporäre Untersuchungszentren sollen Gesundheitseinrichtung vor Ort, Gemeindeämter, mobile Untersuchungsbusse, Zelte oder Container fungieren. An den Studienorten sollen lokale Studienteams nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung für die Beprobung und die Befragungen eingesetzt werden. Unter den Probanden werden Personen mit hohem Risiko aufgrund eigener Vorerkrankungen oder Alter befinden, adäquate Hygienemaßnahmen auf dem Weg zum Studienort und zurück sind hier entweder nicht möglich oder nicht zumutbar. Um für diese bestimmte Personengruppen die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen werden auch Hausbesuchen durchgeführt. Bei der angestrebten Untersuchung von ca. 50-150 Personen pro Tag wird das Studienteam jeweils für 1 – 2 Monate aktiv pro Standort untersuchen.

Die entnommenen Blutproben werden, an das Studienlabor versandt und anschließend in der Biobank Hannover (HUB) eingelagert. Für jede gesammelte biologische Probe werden der Zeitpunkt der Entnahme, die Transportbedingungen und die Zeit der Ankunft im Untersuchungslabor aufgezeichnet. Das Serum sollte vom Vollblut mittels Zentrifugation in Serum-Gel-Monovetten (Sarstedt) getrennt werden und auf bei niedriger Temperatur gelagert und versandt werden. Es ist wichtig, dass wiederholte Einfrieren und Auftauen von Proben zu vermeiden. Die Laboranalysen des Serums sollen nach Möglichkeit auf einem Hochleistungsanalyser mit hoher Kapazität durchgeführt werden. Ferner ist für die Erhebung 2022 geplant eine IGRA (Interferon gamma Release Assay) Analytik durchführen zulassen. Es ist die Einbindung externer Labore geplant. Die zusätzliche Durchführung von IGRAs ermöglicht den Nachweis von spezifischen T-Zellen gegen SARS-CoV-2 und kann somit noch differenzierter und vollständiger vorhandene Immunität gegenüber SARS-CoV-2 abbilden. Die Qualitätssicherung der Analysen auf SARS-COV-2-AK soll im Epidemiologischen Labor des HZI und des NMI, sowie im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Greifswald stattfinden. Die Proben und Ergebnisse aus dieser Seroprävalenzstudie dienen zusätzlich als Grundlage zur Validierung und Verifizierung eines neu entwickelten Multiplexansatzes, der simultanen Analysen von bis zu 500 Komponenten pro Serumprobe bei gleichzeitig reduziertem Volumeneinsatz von 5µl versus 100µl in Standard ELISAs.

Das endgültige Laborkonzept wird rechtzeitig vor Studienbeginn entwickelt und realisiert. Die Auswahl der Untersuchungsinstrumente, Labormethoden und die Qualitätssicherung erfolgt in Abstimmung mit dem WHO Konzept zur Durchführung von Serosurveys mit Bezug zu SARS-COV-2.

Teilnehmende erhalten nach dem Besuch im Untersuchungszentrum entweder durch einen noch zu beauftragenden Dienstleister postalisch, als webbasiertes oder telefonisches Interview oder mittels der vom HZI ursprünglich für ZIFCO, ein Subprojekt der NAKO Gesundheitsstudie entwickelten App PIA („Prospektives Monitoring akuter Infektionen-Applikation“, <https://info-pia.de>) eine ergänzende Befragung zu Vorerkrankungen, Gesundheitsverhalten, psychischer Gesundheit und Lebensumständen. Im Rahmen der Nacherfassung besteht auch die Möglichkeit für die Teilnehmenden ihr Laborergebnis eigenständig über die PIA App abzurufen oder vom Studienbüro anzufordern.

Für die geplanten Erhebungen sollen im Jahr 2022 bis 2025 zusätzlich zu venösen Blutentnahmen wie oben beschrieben Dried Blood Spot Test / Finger Prick Test in den ausgewählten Landkreisen durchgeführt werden. Dieses Vorgehen dient zur Validierung der entwickelten Laborverfahren und soll helfen Impftiter von Infektionstitern zu unterscheiden. Für flächendeckende SARS-CoV-2 Antikörpertests sind die Dried Blood Spot Test oder Finger Prick Test die schnellste und kostengünstigste Methodik um die SARS-CoV- 2 Seroprävalenz von einer größeren Teilnehmerzahl zu ermitteln. Die Trockenblutspot-Methode bietet die Möglichkeit, zu Hause durch einen Fingerstich eine Blutprobe zu entnehmen. Die Blutprobe kann per Post an das Labor geschickt werden und anschließend analysiert werden.

Im Rahmen der geplanten Erhebungen erhalten die Teilnehmende vor dem Besuch im Untersuchungszentrum durch einen beauftragenden Dienstleister postalisch oder per E-Mail einen papierbasieren oder webbasierten Fragebogen eine ergänzende Befragung zum Auftreten von Spätfolgen oder anderen respiratorischen Infektionen sowie Fragen zur Impfbereitschaft im Allgemeinen und zu COVID 19.

Wir bitten Teilnehmende, wenn bei diesen eine Infektion mit SARS-CoV-2 nachgewiesen wurden, die behandelnden ÄrztInnen und Krankenhäuser zu benennen und entsprechende Schweigepflichtentbindungserklärungen zu unterschreiben. Zur besseren Erforschung von SARS-CoV-2 möchten wir tiefergehende Diagnostik und Behandlungsdaten von diesen ÄrztInnen, Krankenhäusern, Gesundheitseinrichtungen oder Gesundheitsämtern anfordern.

Pseudonymisierte Labordaten und Befragungsdaten werden am HZI zusammengeführt, aufbereitet und wissenschaftlich ausgewertet. Für die Auswertungen wird eine Gewichtungsvariable erstellt, die die Stichprobe an die Bevölkerungsstruktur angleicht.

## Charakterisierung der Studienpopulation

### Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien: Alle Personen ab 18 Jahren, die für den Einschluss in die Studie über die Ziehung durch die Meldeämter identifiziert wurden und eine informierte Einwilligung abgeben können. Für die informierte Einwilligung sind ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache erforderlich. Im Verlauf sind ggf. Übersetzungen ins Englische, Arabische, Russische und Türkische geplant. Auch ein Angebot von Einwilligung und Aufklärung in leichter Sprache ist vorgesehen.

MuSPAD in der NAKO: Es dürfen nur Personen teilnehmen, die bereits Teilnehmende der NAKO-Studie am Standort Hannover sind (L3-Studie MuSPAD).

Erhebungen 2022 - 2025: Es werden nur Personen eingeladen, die Teilnehmende der MuSPAD oder MuSPAD in NAKO Studie waren und einer Rekontaktierung zugestimmt haben.

Ausschlusskriterien: Verweigerung der Einwilligung nach Aufklärung oder Kontraindikation für eine Venenpunktion.

Vermutete oder bestätigte akute oder frühere COVID-19-Infektionen sollten nicht als Ausschlusskriterium für diese Untersuchung angesehen werden. Damit würde das Ausmaß der Infektion in der Bevölkerung unterschätzt. Bei Personen, die derzeit wegen einer COVID-19-Infektion oder einer anderen Erkrankung medizinisch versorgt werden, kann die Venenpunktion zu einem späteren Zeitpunkt stattfinden oder ein Hausbesuch durchgeführt werden.

### Endpunkte

Endpunkt für das primäre Studienziel der sukzessiven Querschnittsuntersuchungen ist der Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 Virus (COVID-19) im Serum (1.1) in den Bevölkerungsstichproben der verschiedenen Studienorte.

Endpunkte für die sekundären Studienziele sind Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 Virus im Serum (2.1 und 2.2) und Antikörpertiter (2.3).

Endpunkte der longitudinalen Substudie sind die Konversions- und Rekonversionsrate von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 Virus über die Zeit (3.1 und 3.2) umso zu bestimmen, wie lange Antikörper vorhanden und Personen somit mutmaßlich immun sind sowie die Assoziation quantitativer Antikörpertiter mit selbstberichteter bestätigter Infektion und Schwere der Infektion über die Zeit (3.3).

### Stichprobengröße

Die benötigten Stichproben und die zugrundeliegenden Annahmen über die nächsten Monate finden sich in Tabelle 1. Wir gehen davon aus, dass die Seropositivität mindestens doppelt so hoch ist wie die Zahl der gemeldeten Fälle im Distrikt. Wenn wir mit der Rekrutierung beginnen, wenn ein Distrikt nahe an 500-1000 gemeldeten Fällen/100.000 liegt, würde dies bedeuten, dass eine Seropositivität von 1-2% gefunden werden müsste. Um dies mit einer Präzision von 0,35-0,5% und einem 95% Konfidenzintervall zu erreichen, müssten wir etwa 3000 Einwohner pro Landkreis beproben. Wir werden in allen Landkreisen nach 4 Monaten erneut Teilnehmer beproben, wobei wir von einem hohen Rücklaufanteil aufgrund des gestiegenen öffentlichen Bewusstseins für Maßnahmen im Rahmen der COVID-19- Pandemie ausgehen und je nach dem Zeitpunkt der ersten Untersuchung weitere Beprobungen (Erhebungen 2022-25) anstreben. Diese Folgebeprobung stellt einen neuen Querschnitt sowie longitudinale Erhebungen dar. Die festgestellte kumulative Inzidenz kann dann mit derjenigen des früheren Zeitpunktes verglichen werden, gleichzeitig kann der Verlauf der Immunantwort bei den TeilnehmerInnen direkt bestimmt werden. Für diese Stichprobenerhebung ist es nicht erforderlich, dass dieselben Probanden erneut eingeladen werden; dies kann bei einigen jedoch durch die zufällige Stichprobenziehung der Einwohnermeldeämter geschehen.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Teilnehmer Monat 0\*** | **Teilnehmer Monat 4 \*\*** | **Erhebung 2022-2025** | **Teilnehmer** |
| **Landkreis 1** | 3000 | 3000 | 1000-2000 | 7000 |
| **Landkreis 2** | 3000 | 3000 | 1000-2000 | 7000 |
| **Landkreis 3** | 3000 | 3000 |  | 6000 |
| **Landkreis 4** | 3000 | 3000 |  | 6000 |
| **Landkreis 5** | 3000 | 3000 |  | 6000 |
| **Landkreis 6** | 3000 | 3000 |  | 6000 |
| **Landkreis 7** | 3000 |  |  | 3000 |
| **MuSPAD in der NAKO** | 3000 |  | 1000-2000 | 4000 |
| **Total** | 30.000 | 30.000 | 3000-6000 | 45.000 -48.000 (inklusive Follow ups) |
|  | \* 1% seroprevalence can be detected with a margin of error of 0,35% and a 95% Confidence interval \*\* 2% seroprevalence can be detected with a margin of error of 0,5% | | | |

In Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern von 2-3 Landkreisen werden ca.500-1000 Personen, die als bestätigter Fall bekannt sind, angeschrieben um den Verlauf der Seropositivität und Antikörpertiter in einer Kohorte von bestätigten COVID-19 Fällen über die Zeit darzustellen.

## Risiken und Nutzen für die Probanden

Diese Untersuchung an sich stellt ein minimales Risiko für die Teilnehmer dar, sowohl bei venöser als auch bei kapillarer Blutentnahme. Die Terminierung der einzelnen Teilnehmenden zur Untersuchung erfolgt mit ausreichend Zeitabstand.

Um der aktuellen Situation hygienisch Rechnung zu tragen wird für die Studienteilnehmenden und das Personal ein an die regionalen Gegebenheiten und an die aktuellen Vorgaben des Infektionsschutzgesetztes angepasstes individuelles Hygienekonzept entwickelt. Alle Probanden werden mit der postalischen Zustellung der Einladung oder der Zustellung per E-Mail bereits aufgefordert Mund-Nasen-Schutz auf dem Weg zum Studienort zu tragen. Bei Ankunft am Studienzentrum werden Probanden mit einem medizinischen Mund-Nasen-Schutz ausgestattet um das Übertragungsrisiko zu minimieren. Viele Probanden werden dazu Hilfe benötigen. Bereits ab Eingangsbereich werden speziell geschulte Mitarbeiter, die die Probanden durch die Räumlichkeiten begleiten und bei der Einhaltung der Hygienemaßnahmen unterstützen, vor Ort sein und bei Bedarf durch gezielte zusätzliche Desinfektionsmaßnahmen an Oberflächen das Infektionsrisiko für den betreffenden Probanden oder Nachfolgende minimieren. Je nach Räumlichkeiten und der möglichen Anzahl parallel stattfindender Blutabnahmen werden ausreichend Personen für diese Aufgabe eingeplant werden.

Das Personal mit direktem Probandenkontakt im Hausbesuch wird nach jedem Probanden-Durchlauf ihren Schutzkittel, Mundschutz und Handschuhe wechseln. Für die Erhebungen 2022-2025 sind keine Hausbesuche mehr eingeplant.

Der primäre Nutzen der Studie besteht indirekt darin, dass die gesammelten Daten dazu beitragen werden, das Ausmaß der Infektion mit dem COVID-19-Virus besser zu verstehen und zu lenken und möglicherweise eine weitere Übertragung des Virus zu verhindern. Alle gesammelten Seren werden mit den kommerziellen ELISA-Kits auf das Vorhandensein von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern der Klassen IgG, und in Abhängigkeit der verwendeten Kits zusätzlich IgM und oder IgA und getestet (Okba et al. 2020). Das Ergebnis (positiv, negativ, nicht auswertbar) wird den Studienteilnehmenden im Anschluss an die Testung zur Verfügung gestellt. Es besteht eine nicht namentliche Meldepflicht an das Robert Koch-Institut. Sobald das dafür vorgesehene Deutsche Elektronische Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS), das derzeit vom RKI und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gemeinsam mit der gematik und dem Fraunhofer FOKUS entwickelt wird, verfügbar ist, werden wir dieser Meldepflicht nachkommen.

Ferner werden zu einem späteren Zeitpunkt weitere ELISAs verwendet zum Nachweis weiterer verbreiteter viraler (z.B. Vertreter humaner Herpesviren, respiratorische Erreger (RSV und Influenza)) und bakterielle Erreger (z.B. *Helicobacter pylori*, Toxoplasma, Pneumokokken oder Mycoplasma) zur Abklärung von Falschpositiven ggf. eine [Hepatitis Serologie](https://www.msdmanuals.com/de/profi/erkrankungen-der-leber,-der-gallenblase-und-der-gallenwege/hepatitis/akute-virushepatitis-im-%C3%BCberblick#v900412_de)  als Teil einer Sekundäranalyse. Eine Mitteilung an die Probanden ist nicht vorgesehen, da die Untersuchungen erst mit einer Verzögerung von vielen Wochen bis Monaten in unseren Forschungslaboren erfolgen werden und es sich nur eingeschränkt um diagnostische Verfahren wie solche aus akkreditierten Routinelaboren handelt. In den Forschungslaboren ist eine Befunderstellung, die neben einer technischen Validation auch eine medizinische Validation vorsieht, nicht möglich. Es handelt sich hierbei nicht um Befunde, sondern um Forschungsergebnisse.

Für die Probanden wird eine Wege-Unfallversicherung abgeschlossen.

## Untersuchungsablauf im Detail

### Rekrutierung der Teilnehmenden

Zur Rekrutierung und Kontaktierung der Teilnehmer (z. B. Vereinbarung von Untersuchungsterminen) werden personenidentifizierende Daten verarbeitet. Zu diesem Zweck arbeitet das HZI mit dem Einwohnermeldeamt und der NAKO Treuhandstelle sowie dem regionalen Dienstleister, für die Durchführung der Rekrutierung und Kontaktierung, im Rahmen eines Vertrags zur Auftragsdatenverarbeitung zusammen. Es kommt eine noch zu identifizierende datenschutzkonforme Teilnehmer-/Terminverwaltungssoftware zum Einsatz. Die zur Durchführung der Untersuchung erforderlichen identifizierbaren Daten (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Studienteilnehmernummer, Untersuchungstermin) werden dem regionalen Untersuchungszentrum in Form von Tageslisten mit terminierten Probanden digital oder analog bereitgestellt.

### Aufklärung und Studienfragebögen

Das medizinische Assistenzpersonal vor Ort begrüßt und registriert die Teilnehmenden. Es händigt, falls diese nicht bereits postalisch zur Verfügung gestellt wurde, eine schriftliche Teilnehmerinformation, Einwilligungserklärung, Schweigepflichtentbindungen und einen Kurz-Fragebogen aus.

Bis die technischen Voraussetzungen für eine papierlose Datenverarbeitung geschaffen sind, sowie für diejenigen, die die Nutzung der App vollständig ablehnen und für den Fall technischer Ausfälle wird folgender Ablauf angestrebt:

Die Teilnehmenden unterschreiben auf der Einwilligungserklärung, füllen den Kurz-Fragebogen und ggf. die Schweigepflichtentbindung aus. Alles wird mit einem Barcodeaufkleber versehen. Die Dokumente werden vor Ort in der Studienmappe gesammelt und datenschutzkonform aufbewahrt. Immer am Ende einer Woche werden die Sammelmappen von den regionalen Studienzentren per Übergabeeinschreiben an das HZI gesendet. Eine Kopie der Einwilligungen (z.B. datenschutzkonformer Scan) und Fragebögen sollte regional aufbewahrt werden bis das HZI den Eingang der Sammelmappe bestätigt. Die Einwilligungserklärungen der NAKO Teilnehmenden werden zur langfristigen Archivierung und Verwaltung an die NAKO Treuhandstelle übergeben.

Die Einwilligung in die Teilnahme an der Erhebung 2022 erfolgt im Rahmen der Untersuchung vor Ort.

Darüber hinaus erhält der Teilnehmende einen Umschlag mit einem portofreien Rückumschlag, in dem ein umfassender Fragebogen zur Lebenssituation, versehen mit einem Studien-Barcodeetikett, enthalten ist. Um die Aufenthaltsdauer gering zu halten sollte dieser erst zu Hause ausgefüllt werden und dann an das HZI gesandt werden.

Sobald es technisch möglich ist sieht der Ablauf wie folgt aus:

Die Teilnehmenden unterschreiben die Einwilligungserklärung und füllen dort auch ggf. die Schweigepflichtentbindung aus. Sie werden vom Untersuchungsteam in der PIA-App (s.u.) registriert, befragt und in die Nutzung der App eingewiesen und erhalten ihre persönlichen Zugangsdaten dafür. Der umfassende Fragebogen zur Lebenssituation kann dann nach einigen Tagen zu Hause in der PIA App- oder Webanwendung ausgefüllt werden. Teilnehmende die eine App-/Webnutzung ablehnen, erhalten einen Umschlag mit einem portofreien Rückumschlag, in dem ein umfassender Fragebogen zur Lebenssituation, versehen mit einem Studien-Barcodeetikett, enthalten ist. Um die Aufenthaltsdauer gering zu halten sollte dieser erst zu Hause ausgefüllt werden und dann an das HZI gesandt werden.

Für die Erhebung 2022 entfällt das Interview vor Ort. Die Teilnehmer können auf freiwilliger Basis einen Follow-Up Fragebogen im Vorfeld über PIA, LimeSurvey oder papierbasiert ausfüllen.

### Bioprobenentnahme

Das Studienröhrchen (z.B. Serum-Gel Sarstedt Monovette 7,4 ml; ohne gerinnungshemmende Zusätze wie z.B. EDTA oder Heparin) wird mit mindestens 7 ml und für die Erhebung 2022 wird für die IGRA Analytik eine zweite Monovette (Lithium-Heparin Röhrchen) mit mindestens 5 ml Blut befüllt und mit dem für den Studienteilnehmenden vorgesehenen Studien-Barcodeetiketten beklebt. (Röhrchen die lediglich Serumkügelchen oder Trenngel enthalten können verwendet werden, da weder die Kügelchen noch das Trenngel gerinnungshemmend wirkt). Das regionale Studienzentrum zentrifugiert das Blut gemäß Anleitung, welches mit einem dem Teilnehmenden zugeordneten Studienetikett beklebt wird. Die aus der Blutprobe gewonnene Serummenge sollte im Regelfall mindestens 3 ml betragen. Das Serum und Heparin Röhrchen werden aufrechtstehend in einem separaten Ständer bei 4-8°C im lokalen Studienzentrum gelagert. Ein Einfrieren von Vollblutproben ist unbedingt zu vermeiden.

### Probenversand

Die zuvor gekühlt gelagerten Monovetten werden aus der Studienregion an das zugeordnete Labor per Kurier geschickt, um dort auf Antikörper gegen Coronavirus SARS-CoV-2 getestet zu werden. Anschließend werden bis zu 6 Rückstellproben der Proben an die HUB überführt und zu einem späteren Zeitpunkt im Labor des NMI und des HZI zu Qualitätskontrollen und Validierungstests genutzt.

Der Versand der befüllten und zentrifugierten Serum-Gel-Monovetten erfolgt bei 4-8°C jeweils montags bis sonntags als gekühlter Übernachttransport in das Zentrallabor. Die Versendung der Rückstellproben erfolgt im Batch auf Trockeneis. Der Transportdienstleister überstellt am Ende des Tages zugelassene Transportverpackungen und ferner Verpackungen mit Trockeneis. Das regionale Studienzentrum befüllt diese und übergibt die Proben wieder an den Kurierdienst. Der Kurierdienst überstellt die Proben ins Labor und später in die HUB.

### Logistische Aspekte der Datenerfassung

#### Datenerfassung per Papier

Das HZI erstellt ausreichend Barcode-Aufkleber pro Proband, welche den regionalen Studienzentren zur Verfügung gestellt werden. Die Nummern ermöglichen das Linking zwischen dem Studienteilnehmenden, den Proben und den Fragebögen, sowie einen Rückschluss darauf aus welcher Region die Serumprobe stammt um regionale Trends des Serumprävalenzverlaufs bestimmen zu können.

Die Kurz-Fragebögen, Einwilligungen und ggf. Schweigepflichtentbindungen werden vom regionalen Studienzentrum in den Sammelmappen gesammelt und immer am Ende der Woche an das HZI gesandt. Dorthin werden auch die Ergebnisse der Antikörper-Untersuchung der Labore übermittelt. Im HZI werden die Laborergebnisse zu den Fragebögen gelinkt und den Teilnehmenden eine Rückmeldung zum Ergebnis der Testung gegeben.

Darüber hinaus erhält der Teilnehmende einen Umschlag mit einem portofreien Rückumschlag, in dem ein umfassender Fragebogen zur Lebenssituation, versehen mit einem Studien-Barcodeetikett, enthalten ist. Um die Aufenthaltsdauer gering zu halten sollte dieser erst zu Hause ausgefüllt werden und dann an das HZI gesandt werden.

Die Einwilligung in die Teilnahme an der L3-Studie MuSPAD in der NAKO erfolgt im Rahmen der Untersuchung vor Ort. Die Einwilligungserklärung erfolgt papierbasiert und wird im Nachgang eingescannt und digitalisiert. Nach Abschluss der MuSPAD-Studie werden die Einwilligungen und ggf. Schweigepflichtentbindungen unmittelbar an die Treuhandstelle der NAKO Gesundheitsstudie übermittelt und dort langfristig verwaltet. Die Untersuchungsdaten werden nach Studienende ebenfalls in den Datenpool der NAKO Gesundheitsstudie überführt.

Die Einwilligung für die Erhebung 2022 erfolgt im Rahmen der Untersuchung vor Ort. Die Einwilligungserklärung erfolgt papierbasiert und wird im Nachgang eingescannt und digitalisiert.

#### Ablauf Datenerfassung per App-bzw. Webanwendung

Das HZI erstellt ebenfalls ausreichend Barcode-Aufkleber pro Proband, welche den regionalen Studienzentren zur Verfügung gestellt werden.

Untersucherseitig kommt zur Datenerhebung die vom HZI betriebene eHealth Tool PIA und CentraXX (Probendokumentationssoftware) für die Erhebung 2022 im regionalen Studienzentrum zum Einsatz. PIA enthält die Datenbanken qPIA (questionnaire-PIA) und EW-PIA (PIA-Einwilligung) sowie iPIA (identifying-PIA). Bei qPIA handelt es sich um die eigentliche Studiendatenbank (MDAT), die alle Eingaben aus den Fragebögen, den Befragungen, die Dokumentation der Untersuchungsabläufe, die Nummern der Barcodeetiketten der Proben und die Resultate der Antikörpertestung beinhaltet. In EW-PIA werden die Einwilligungen und Schweigepflichtentbindungen digital erfasst und verwaltet. Dadurch ist eine Trennung von personenidentifizierenden Daten von Fragebogendaten und medizinischen Daten gewährleistet. Alle drei Systeme liegen auf verschiedenen virtuellen Servern und ein Zugriff von außen ist nicht möglich. Die Daten werden in Echtzeit in PIA bzw. CentraXX (nur Probendaten) erfasst und an das HZI bzw. der Biobank in der MHH übermittelt. Dezidierte programmtechnische Zugriffsregelungen werden vorab an die Partner vergeben. Darüber hinaus stellt die Software die Schnittstellen für weitere Verfahren der Datenerhebung bereit, die im separaten Datenschutzkonzept beschrieben wird. Personenbezogene Daten werden grundsätzlich nur auf Rechnern (des HZI) gespeichert, die eine Authentifizierung erfordern und den Zugriff erhalten nur dafür autorisierte Mitarbeitende des Studienbüros und des Probandenmanagements am Studienort.

Probandenseitig ist die Verwendung von PIA als mobile Applikation (Smartphone, Tablet) als auch als Webapplikation über Computer möglich. Beide Anwendungen sind grundsätzlich funktionsgleich. Probanden verwenden PIA nur, wenn sie der Nutzen zugestimmt haben. Über PIA (oder LimeSurvey für die erneute Erhebung) ist dann der umfassende Fragebogen zur Lebenssituation online ausfüllbar und das Ergebnis der Antikörpertestung eigenständig abrufbar. Login-Daten werden vom HZI zur Verfügung gestellt und an die Teilnehmenden weitergegeben.

Die Ergebnisse der Antikörper-Untersuchung auf SARS-CoV-2 werden dem Probanden mitgeteilt.

Jede Datenübermittlung von und zu Teilnehmenden erfolgt verschlüsselt. Diese Information wird auch den Probanden zur Verfügung gestellt werden. Die Nutzung der App ist keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

#### Allgemeine Aspekte der Logistik

Die regionalen Studienzentren erhalten alle notwendigen Unterlagen in ausreichender Stückzahl vor Studienbeginn zugesandt. Im Verlauf können dann neue Studienpakete vom HZI Studienbüro angefordert werden.

* Studienbarcodeaufkleber, jeweils ausreichend pro Teilenehmer
* Login-Daten für die PIA-App
* Informationsschreiben zum Ablauf und Logistik der Studie
* Teilnehmerinformation
* Einwilligungserklärung
* Erklärung zur Schweigepflichtentbindung
* Kurz-Fragebogen
* Umschläge mit einem portofreien Rückumschlag, in dem ein umfassender Fragebogen zur Lebenssituation enthalten ist
* Follow-Up Fragebogen
* Sammelmappen zur Sammlung und Versendung der Einwilligungen, Schweigepflichtentbindungen und Fragebögen an das HZI
* Etikettierte und frankierte Umschläge für den Versand der Sammelmappen an das HZI
* Je nach Lokalität (Kooperationspartner und Dienstleister) die Blutentnahmeröhrchen und alle zur Beprobung der Probanden benötigten Utensilien und Gerätschaften

## Datenerfassung, Dokumentation und Analysen

### Erhebungsverfahren

Die Hauptphase der Datenerhebung wird in den einzelnen Regionen Deutschlands von Juni 2020 bis Juni 2021 durchgeführt (erneute Erhebungen von Juni 2022 bis Sommer 2025). Ein mit dem lokalen Datenschutzbeauftragten abgestimmtes Konzept wird rechtzeitige vor Beginn der Studie erstellt. Nachfolgend eine kurze Übersicht über die geplante Erhebungsverfahren: Die personenidentifizierenden Daten der Meldeämter werden in eine zugriffsbeschränkte Datenbank im Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung eingespeist. Daraus werden die Einladungen zur Studie generiert. Darüber hinaus wird ein noch zu identifizierender Dienstleister mit der Terminierung der Studienteilnehmenden in den jeweiligen Standorten beauftragt. Am jeweiligen Untersuchungsstandort werden die Studiendaten in eine Studiendatenbank eingepflegt. Die Verwaltung der Einwilligungen und der Studiendaten erfolgt über das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, wobei auf eine strikte Trennung von personenidentifizierenden Angaben sowie Angaben aus der Befragung und Ergebnisse der Bioproben geachtet wird. MuSPAD in der NAKO Einwilligungen werden über die NAKO verwaltet. Pseudonymisierte Labordaten werden in einer separaten Labordatenbank bei den Kooperationspartnern gespeichert und die Ergebnisse der Laboranalysen in regelmäßigen Intervallen dem HZI übermittelt. Nach Abschluss der Studie werden pseudonymisierte Labordaten und Befragungsdaten am HZI zusammengeführt, aufbereitet und wissenschaftlich ausgewertet. Die Befragungsdaten der NAKO Teilnehmenden werden an das Zentrale Datenmanagement der NAKO Gesundheitsstudie übergeben und dort langfristig gespeichert.

Für die Auswertungen wird eine Gewichtungsvariable erstellt, die die Stichprobe an die Bevölkerungsstruktur (Alter und Geschlecht) der Erwachsenen des Landkreises angleicht.

### Datenanalyse

Die Zusammenführung der Labordaten und der Fragbogenmerkmale der Studienteilnehmer erfolgt durch die Abteilung Epidemiologie des HZI. Die regionalen Partner vor Ort und die externen Labore übergeben die personenidentifizierenden Daten die pseudonymisierte Daten an das HZI. Die erhobenen Daten werden mit STATA 14.0 oder R statistisch ausgewertet. Nach Prüfung der Datenqualität werden folgende Datenauswertungen vorgenommen:

1. Primäres Studienziel:

Studienziel 1.1

Zunächst Beschreibung der Studienpopulation im Hinblick auf Geschlecht, Altersgruppen, selbstberichtete bestätigte Infektion mit SARS-CoV-2 und selbstberichtete Atemwegssymptomatik seit Februar 2020.

Beschreibung Seropositivität: Studienteilnehmer mit einem positiven SARS-CoV2-Antikörpertest werden als absolute Zahlen (n) sowie prozentuale Anteile (%) landkreisspezifisch dargestellt, außerdem werden die 95%-Konfidenzintervalle (CI 95%) berechnet. Wir werden außerdem Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des zu erwartenden positiven prädiktiven Wertes bei bekannter Spezifität der verwendeten Serologien durchführen und entsprechende Fehlerbereiche der Seropositivität in den Landkreisen angeben.

1. Sekundäre Studienziele im Rahmen der Querschnittsstudien:
2. Bestimmung der altersspezifischen Seropositivität in den Altersgruppen 18-55, 55-75, >76 sowie der gesamt- und altersspezifischen Seropositivitäten unterschiedlicher Landkreise miteinander und über die Zeit
   1. Beschreibung der SARS CoV-2 Prävalenzen stratifiziert nach Postleizahlengebiet und Alter: Studienteilnehmer mit einem positiven Antikörperergebnis für SARS CoV-2 werden als absolute Zahlen (n) sowie prozentuale Anteile (%) mit 95% Konfidenzintervallen dargestellt in den Altersgruppen 18-55, 55-75, >76 zum ersten und zweiten Studienzeitpunkt dargestellt. Gesamt- und altersspezifische Seropositivität werden als prozentuale Anteile (%) mit 95% Konfidenzintervallen in den Landkreisen zum ersten und zweiten Studienzeitpunkt dargestellt.
3. Einfluss selbstberichteter bestätigten Infektionen durch SARS CoV-2, selbstberichtete Atemwegssymptomatiken seit Februar 2020, sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf das Ergebnis der Antikörperuntersuchung
   1. Zunächst werden wir den Anteil derjenigen bestimmen, die seropositiv sind, aber keine relevanten Fieber/Atemwegssymptomatik seit Februar 2020 selbst berichten und mit 95% Konfidenzintervallen darstellen, um Hinweise auf asymptomatische COVID-19 Infektionen oder Infektionen mit endemischen Coronaviren zu erhalten.
   2. Wir werden außerdem den Anteil derjenigen bestimmen, die seronegativ sind, aber das Ergebnis einer positiven SARS-CoV-2 PCR seit Februar 2020 erhielten mit 95% Konfidenzintervallen berichten, um Hinweise auf falschnegative Ergebnisse zu erhalten. Dabei werden wir auch die Zeit zwischen PCR- bestätigten SARS-CoV-2 Infektion und seronegativen Ergebnissen untersuchen, um ein Nachlassen der Immunität zu eruieren.
   3. Auf beide o.g. Anteile (seropositiv ohne Symptomatik/seronegativ mit Nachweis PCR Diagnostik) werden wir auch den Einfluss weiterer Faktoren – demographisch wie Komorbiditätsfaktoren –in geeigneten multivariaten Regressionsanalysen untersuchen.
4. Einfluss selbstberichteter Schwere von Atemwegs-/Fiebererkrankungen, Nachweis einer aktiven Infektion seit Februar 2020, demographischen und Komorbiditätsfaktoren auf quantitative Antikörpertiter
   1. Zunächst werden wir quantitative Antiköpertiter in allen Landkreisen über die Zeit darstellen. Wir werden dann quantitative Antikörpertiter darstellen in den Teilnehmern, die selbstberichtete aktive Infektionen und Atemwegserkrankungen durchgemacht haben und diese Analyse auch für demographische und Komorbiditätsfaktoren adjustieren.
5. MuSPAD in der NAKO:
6. Assoziation von Seropositivität zu Risikofaktoren demographischer Merkmale, Lebensstilfaktoren und gesundheitlicher Natur.
7. Multi-omics Phänotypisierung: \_Dieses Ziel verfolgt einen gewichteten Multi-omics-Ansatz mit Fokus auf COVID 19, und umfasst Wirtsgenomik, Proteomik, zellbasierte immunologische Profile und das epidemiologische Exposom (z.B. Krankengeschichte, Umweltfaktoren, körperliche Aktivität, Impfungen)

Studienziele für die longitudinale Substudie (auch Erhebungen 2022-2025)

1. Konversions- und Rekonversionsrate zwischen dem 1. und 2. Zeitpunkt (Anteil derjenigen ohne Nachweis von SARS-CoV-2 spezifischen Antikörper zum Zeitpunkt 1, die zum Zeitpunkt 2 SARS-CoV-2 spezifischen Antikörper Nachweis haben)

Wir werden in dieser Substudie die Frequenz der Antikörperkon- und rekonversionen über die Studienzeit untersuchen. Zunächst werden darstellen welche Anteile der seronegativen Teilnehmer innerhalb des Zeitraums zwischen 1. und 2. Untersuchungszeitpunkt seropositiv wurden. Außerdem werden wir darstellen welcher Anteil der seropositiven Teilnehmer innerhalb des Zeitraums zwischen 1. Und 2. Untersuchungszeitpunkt seronegativ wurden.

Einfluss von selbstberichteter Symptomatik, nachgewiesener Infektion, demographischen und Komorbiditätsfaktoren auf Konversion- und Rekonversionsraten. Zunächst werden wir Konversionsraten- und Rekonversionsraten für diejenigen Teilnehmer mit selbstberichteten Atemwegsinfektionen und für diejenigen mit nachgewiesenen SARS CoV-2 Infektionen beschreiben.

In einer geeigneten multivariaten Regressionsanalyse werden wir den Einfluss von selbstberichteter Symptomatik, nachgewiesener Infektion adjustiert für demographische und Komorbiditätsfaktoren auf Konversion- und Rekonversionsraten untersuchen.

1. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik und nachgewiesener Infektion, sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf den quantitativen Antikörpertiter über die Zeit

Zunächst werden wir die Assoziation von Konversions- und Rekonversionsraten mit quantitativen Antikörpertitern beschreiben und diese dann mit einer geeigneten multivariaten Regression adjustiert für demographische und Komorbiditätsfaktoren untersuchen.

Substudie bei Personen, die als bestätigter Fall dem Gesundheitsamt des Landkreises bekannt sind:

1. Konversions- und Rekonversionsrate über die Zeit
2. Einfluss von selbstberichteter Symptomatik und nachgewiesener Infektion, sowie demographischer und Komorbiditätsfaktoren auf den quantitativen Antikörpertiter über die Zeit

Zunächst werden wir Konversionsraten- und Rekonversionsraten diejenigen mit nachgewiesenen SARS CoV-2 Infektionen beschreiben.

In einer geeigneten multivariaten Regressionsanalyse werden wir den Einfluss von selbstberichteter Symptomatik, adjustiert für demographische und Komorbiditätsfaktoren auf Konversion- und Rekonversionsraten und Antikörpertiter untersuchen.

# Ethische und Datenschutz-Aspekte

## Ethik

Neben der Einhaltung wichtiger Gesetzeswerke und Deklarationen (EU-Grundrechtecharta, Biomedizinkonvention des Europarates nebst Zusatzprotokollen, die Richtlinien von CIOMS und die Deklaration von Helsinki) fühlen wir uns insbesondere folgenden Grundsätzen verpflichtet: Vorrang der Rechte und des Wohlergehens der Teilnehmer\*innen vor den Forschungszielen, Einhaltung aller gesetzlichen Regelungen, freiwillige Teilnahme und Respektierung kultureller Unterschiede im gesamten Verlauf der Studie, d.h. von der Rekrutierung über die Gewinnung der Daten und Materialien bis zu ihrer wissenschaftlichen Nutzung, Integrität des/r Teilnehmenden, Respekt davor, was er/sie wünscht oder nicht wünscht, Notwendigkeit der Aufklärung und Einwilligung zur Teilnahme an der Forschung, ebenso die erneute Kontaktaufnahme, Vertraulichkeit aller erhobenen Daten, Sicherheit der Lagerung von Daten und Materialien, Transparenz der Vorgehensweise, Einhaltung der Prinzipien der Guten Epidemiologischen Praxis im gesamten Forschungsprozess.

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, ohne dass eine Intervention geplant ist. Die Risiken der Untersuchungen werden als gering eingeschätzt. Spezifische Risiken beinhalten die Abnahme venösen Bluts aus der Armvene. Jede venöse und kapillare Blutabnahme beinhaltet das theoretische Risiko einer Infektion, von lokalen Hämatomen und in sehr seltenen Fällen das Verletzen von lokalen Nervenbahnen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die freiwillige, informierte Einwilligung in die Teilnahme wird in Form der Einwilligungserklärung dokumentiert. Der Verzicht auf eine Teilnahme führt für die eingeladenen Personen nicht zu Nachteilen. Die potenziellen Teilnehmer\*innen werden von qualifizierten, in der Regel nicht ärztlichen Mitarbeiter/n\*innen der lokalen Studienzentren aufgeklärt. Die aufklärende Person muss sich davon überzeugen, dass der/die jeweilige Teilnehmer/in verstanden hat, wozu er/sie seine Einwilligung gibt, wenn er/sie der Teilnahme zustimmt. Das für die Aufklärung und Einholung der Einwilligungserklärung zuständige Personal ist diesbezüglich geschult und erhält detaillierte Instruktionen. Falls nötig, gibt das Personal weitere Erläuterungen und klärt offene Fragen. Für medizinische Rückfragen des/r Proband/en\*in steht ärztliches Personal zur Verfügung.

Die Teilnehmer\*innen werden darüber informiert und gebeten, ihre schriftliche Einwilligung dafür zu geben, dass sie sich dazu bereiterklären, am Untersuchungs- und Befragungsprogramm teilzunehmen; dass die Teilnahme freiwillig ist und sie das Recht haben, ihre Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen ganz oder teilweise zu widerrufen. Falls kein Widerruf erfolgt, wird die Einwilligungserklärung über die gesamte Dauer der Studie ihre Gültigkeit behalten. Personenidentifizierende Daten in den regionalen Studienzentren werden streng getrennt von den Studiendaten sowie den Bioproben gehalten und ausschließlich zum Zweck der erneuten Kontaktaufnahme verwendet werden. Studiendaten und Bioproben werden für die Dauer der Studie pseudonymisiert gespeichert. Nach Studienende werden alle personenidentifizierenden Daten gelöscht.

Die Teilnahme ersetzt keine individuelle Gesundheitsuntersuchung. Es werden aber die Labor-Ergebnisse aus der SARS-CoV-2 Testung den Teilnehmer/n\*innen mitgeteilt mit dem Hinweis, dass es derzeit noch Einschränkungen in der Aussagekraft des eingesetzten Tests gibt. In der Einwilligungserklärung können die Proband/en\*innen festlegen, ob sie Ergebnisse der Testung mitgeteilt bekommen möchten oder nicht (Recht auf Nichtwissen). Sollten sich Hinweise auf Notfallsituationen während des Untersuchungsprogramms ergeben, wird der/die Teilnehmer\*in umgehend einer ärztlichen Versorgung zugeführt.

Die Einwilligung, als Proband\*in teilzunehmen, gilt unbefristet, sofern sie nicht von dem/der Teilnehmer\*in selbst oder seinem/ihrer (gesetzlichen oder rechtsgeschäftlich bestellten) Vertreter\*in aktiv widerrufen wird. Für Maßnahmen, die nicht von der vorliegenden Einwilligung abgedeckt sind, wird eine zusätzliche Einwilligung eingeholt.

Die Studienteilnehmer\*innen haben während der Durchführung der Studie das Recht, ihre Teilnahme mit oder ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Ein Widerruf kann mündlich oder schriftlicher erfolgen; in mündlicher Form formulierte Widerrufe sind vom Studienpersonal schriftlich zu bestätigen. Unterschiedliche Reichweiten des Widerrufs sind möglich, die unterschiedliche Konsequenzen für die Verwendung von und den Zugang zu Daten und Bioproben haben:

Es gibt folgende Widerrufsmöglichkeiten:

1) Der Widerruf der Einwilligungen in die Übermittlung des Ergebnisses der Antikörper-Testung, die erneute Kontaktaufnahme oder die Entbindung der ärztlichen Schweigepflicht führt dazu, dass Ihnen ggf. das Ergebnis nicht mehr übermittelt wird, Sie nicht mehr vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH kontaktiert werden bzw. wir keine Daten vonÄrztInnen, Krankenhäusern, Gesundheitseinrichtungen und Gesundheitsämtern anfordern. Ihre bisher erhobenen Daten und Bioproben können aber weiterhin für wissenschaftliche Auswertungen genutzt werden.

2) Im Fall eines vollständigen Widerrufs werden alle Studiendaten aus den Datenbanken gelöscht, die von Ihnen stammenden Bioproben vernichtet und keine neuen Daten erhoben. Sie werden nach dem Schreiben über die Umsetzung des Widerrufs nicht mehr kontaktiert.

Daten, die zum Zeitpunkt des Widerrufs schon für wissenschaftliche Auswertungen und Analysen genutzt wurden, können nicht mehr aus diesen Auswertungen entfernt werden. Durch die Löschung der Zuordnung zwischen Teilnehmernummer und personenidentifizierenden Daten ist in diesem Fall ein Rückschluss auf einzelne Personen aber nicht mehr möglich.

Die Proben und Daten von Teilnehmern\*innen, die im Verlauf der Studie ihre Selbstbestimmungsfähigkeit verlieren oder sterben, werden nicht aus der Studie ausgeschlossen. Die Teilnehmer\*innen können jedoch die vorstehend genannten unterschiedlichen Beschränkungen für den Fall ihrer zukünftigen Selbstbestimmungs-unfähigkeit bzw. ihres Todes festlegen. Die Rechte von (gesetzlichen oder rechtsgeschäftlich bestellten) Vertreter/n\*innen der betroffenen Personen bleiben unberührt.

Die Widerrufe zur L3-Studie MuSPAD in der NAKO werden gemeinsam vom NAKO und MuSPAD Probandenmanagement und der NAKO Treuhandstelle verwaltet. Das Teilnehmermanagement des SZ Hannover leitet die Information über den Widerruf zunächst an das Teilnehmermanagement von MuSPAD weiter, welches den Widerruf auch in MuSPAD vollzieht. Anschließend überträgt das SZ Hannover die Widerrufe an die Treuhandstelle der NAKO.

Zukünftige Forschungsvorhaben mit den eingelagerten Biomaterialien und den erhobenen Daten sollen erneut durch die Ethikkommission beraten werden.

## Datenschutz

Die notwendigen Maßnahmen zum Datenschutz und zur Informationstechnologie (IT)-Sicherheit werden in einem Datenschutzkonzept für die Studie festgelegt. Dieses Konzept wurde mit dem Datenschutzbeauftragten des HZI abgestimmt. Für die MuSPAD in der NAKO Studie wurde eine Erweiterung des Datenschutzkonzeptes mit dem Datenschutzbeauftragten des HZI abgestimmt und dem BfDI vorgelegt. Darüber hinaus werden Kooperationsverträge und Auftragsverarbeitungs-Verträge (AV-Vertrag) nach EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) geschlossen. Bei der Festlegung der für den Datenschutz und die IT-Sicherheit umzusetzenden organisatorischen, technischen und personellen Maßnahmen werden die einschlägigen Normen des Bundesamtes für Sicherheit in der Informationstechnik sowie die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis berücksichtigt. Das Personal in den Studienzentren wird direkten Kontakt zu den Teilnehmer\*innen haben und mit personenidentifizierenden Daten umgehen. Alle Mitarbeiter\*innen mit direktem Kontakt zu Teilnehmenden oder Zugang zu personenidentifizierenden Daten werden nach § 5 Bundesdatenschutzgesetz zum Datengeheimnis verpflichtet und werden auf § 203 Strafgesetzbuch bei Pflichtverletzung hingewiesen.

Mit Risiken aus dem Bereich Datenschutz und IT-Sicherheit wird folgendermaßen umgegangen: Alle Studiendaten der Teilnehmenden werden pseudonymisiert erfasst. Das HZI selbst generiert Pseudonyme, die den Teilnehmenden zugeordnet werden. Diese Pseudonyme bestehen aus zufälligen Ziffern. Die erste Zahl steht für die Region, die zweite für die Studienphase (Baseline, 1.Follow-up, 2. Follow-up, 3. Follow-up, usw.) und die letzte Ziffer stellt die Prüfziffer dar. Diese ist nach Verhoeff- Algorithmus generiert und entspricht einer kryptografisch sicheren Zufallszahl. Diese einzigartigen IDs werden in R erzeugt und als Liste in Excel übertragen.

Für MuSPAD in der NAKO gibt es ein eigenes Pseudonym-Management welches in der Erweiterung des MuSPAD-Datenschutzkonzepts detailliert beschrieben ist.

Die Forschungsdaten werden im HZI gesammelt und für 10 Jahren nach Studienende in elektronischer sowie Papierform gelagert. Die Daten der MuSPAD in der NAKO Studie werden gemäß Datenschutzkonzept der NAKO Studie für 20-30 Jahre bei der NAKO gelagert. Die Datenaufbewahrung erfolgt in einer geschützten Datenbank auf die nur Mitarbeit/Mitarbeiterinnen des Studienteams, die alle dem Berufs-/Datengeheimnis verpflichtet sind, Zugang haben. Bis zum Abschluss der Studie werden die Ergebnisse der Blutuntersuchungen auch noch zusätzlich im untersuchenden Labor gesichert gespeichert. Die Lagerung der Blutprobenreste erfolgt in der HUB. Zugang zu diesen Blutproben haben nur ausgewiesene Personen.

Die regionalen Studienzentren werden gebeten die kopierte Einwilligung und Fragebögen, bis zur Bestätigung des sicheren Erhalts der Originale durch das HZI Studienbüro aufzubewahren. Die Aufbewahrung soll datenschutzkonform erfolgen.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten können anonymisiert auch für künftige Forschungsvorhaben genutzt und weiterverarbeitet werden.

### Datenschutz PIA

PIA teilt sich in drei Systeme: iPIA, qPIA und EW-PIA (s.o.). Dadurch ist eine Trennung von personenidentifizierenden Daten (IDAT) im Probandenmanagement, der Einwilligungen mit IDATs und von Fragebogendaten und medizinischen Daten (MDAT) gewährleistet. Alle drei Systeme (drei verschiedene Datenbanken) liegen auf verschiedenen virtuellen Servern. Der Aufbau aus strikt voneinander getrennten Docker-Containern, die auf verschiedenen virtuellen Maschinen liegen und Zugriffsbeschränkungen durch dezidierte programmtechnische Zugriffsregelungen sowie verschlüsselte Transportwege, verhindern die Möglichkeit einer unerwünschten Zusammenführung streng getrennt zu haltender Daten. Fragebogendaten, medizinische Daten und Testergebnisse werden unter einem Pseudonym erhoben.

Teilnehmende loggen sich in PIA nach der Änderung des Initialpasswortes mit ihrem Pseudonym und einem selbst zu bestimmenden Passwort ein.

Für die Erhebungen 2022-2025 kann auch der Zugang über LimeSurvey (mit ggf. einem Token) verwendet werden. Die mit den Umfragen erhobenen Daten werden nur auf den Servern des HZI und nicht auf externen Servern gespeichert.

Für eine ausführlichere Beschreibung siehe MuSPAD Datenschutzkonzept sowie auch ZIFCO Datenschutzkonzept.

# Projektmanagement

## Beteiligte Institutionen und Personen, Aufgaben

Die Studie wird durch die Abteilung für Epidemiologie des Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH koordiniert. Prof. Dr. G. Krause ist der Studienleiter. MitarbeiterInnen der Abteilung von Herrn Prof. Krause sind verantwortlich für die Planung und Durchführung der Studie. Sie leistet den regionalen Studienteams Hilfestellung bei konzeptionellen Fragen der Studie sowie bei der praktischen und logistischen Durchführung. Unterstützt wird das Team durch externe Dienstleister. Kooperationspartner führen die Studien vor Ort in den identifizierten Regionen durch. Die wissenschaftliche Kommunikation (Vorträge, Veröffentlichungen) wird in Absprache mit den Kooperationspartnern durchgeführt.

Die laborcharakteristischen Untersuchungen werden in kooperierenden Laboren durchgeführt; weitere externe Labor können folgen.

## Dateneigner

Dateneigner ist das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH. Die Daten der MuSPAD in der NAKO Studie gehören dem NAKO e.V.

## Änderungen des Protokolls

Alle Änderungen im Studienprotokoll (Amendement) werden bei der Ethikkommission vorgelegt und deren Votum abgewartet.

## Veröffentlichungsklausel

Die erzielten Ergebnisse werden von den beteiligten Wissenschaftlern und Ärzten gemeinsam zur Publikation in relevanten fachwissenschaftlichen Zeitschriften vorbereitet. Die allgemein gültigen Regeln zu Autorenschaften werden dabei berücksichtigt. Das Studiendesign und die Studienergebnisse sollen national und/oder international in Zeitschriften mit Peer Review veröffentlicht werden.

## Qualitätsmanagement

Grundlage der Qualitätssicherung für die Befragung und die Blutentnahme sind die vor Studienbeginn durch die jeweiligen Verantwortlichen erstellten standardisierten Untersuchungsprotokolle (Standard Operating Procedures SOPs). Alle SOPs beinhalten eine exakte Beschreibung der durchzuführenden Untersuchungen (z. B. Vorbereitungen und Bedingungen, einzelne Arbeitsschritte, benötigte Materialien, Datenverarbeitung).

Es ist geplant, wesentliche Plausibilitätsprüfungen direkt in die Datenerhebung zu integrieren. In die computergestützte Dokumentation werden automatische Prüfungen für bestimmte Wertebereiche und fehlerhafte Eingaben eingebaut. Verantwortliche des Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH werden regelmäßig vor Ort Besuche durchführen um die regionalen Studienpartner zu begleiten.

## 6. Literaturverzeichnis

Berger, A., Drosten, C., Doerr, H. W., & Preiser, W. (2004). Das SARS-assoziierte Coronavirus–Die erste Pandemie des 21. Jahrhunderts/The SARS-associated coronavirus–The first pandemic of the 21st century. Laboratoriums Medizin.

Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., & Chu, D. K. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. . Eurosurveillance, 3

WHO. (5. Dezember 2016). WHO MERS-CoV global summary and risk assessment. S. http://www.who.int/emergencies/mers-cov/mers-summary-2016.pdf?ua=1.

WHO. (März 2020). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. S. In: Available on: https://www. WHO. Int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-covid-1.

WHO. (19. März 2020). http://www.euro.who.int/de. Von http://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic abgerufen

WHO. (17.03.2020). https://www.who.int/publications-detail/population-based-age-stratified-seroepidemiological-investigation-protocol-for-covid-19-virus-infection

Okba, Nisreen M. A.; Muller, Marcel A.; Li, Wentao; Wang, Chunyan; GeurtsvanKessel, Corine H.; Corman, Victor M. et al. (2020): SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. In: medRxiv.