

SEROCoV-POP: aktuelle Seroprävalenz-Studie in Genf

Seroprävalenz-Erhebungen als Marker der Immunität der Bevölkerung gegen SARS-CoV-2

**Dr. med. Ania Wisniak^a MS; Dr. Silvia Stringhini^b; Dr. Hélène Baysson^b; Dr. Giovanni Piumatti^{b,c};
Prof. Dr. med. Antoine Flahault^a; Prof. Dr. med. Idris Guessous^b; Dr. med. Aude Richard^{a,b}, MPH**

^a Institut de Santé Globale, Faculté de Médecine, Université de Genève; ^b Unité d'Epidémiologie Populationnelle, Service de Médecine de Premier Recours, Hôpitaux Universitaires de Genève; ^c Faculty of BioMedicine, Università della Svizzera italiana

Erhebungen zur Seroprävalenz sind von zentraler Bedeutung, um den Anteil der Bevölkerung zu bestimmen, der tatsächlich mit SARS-CoV-2 infiziert wurde, über die Zahl der offiziell bestätigten Fälle hinaus. Im Kanton Genf läuft seit April eine grosse Seroprävalenz-Studie.

Einführung

Innerhalb weniger Monate hat sich die COVID-19-Pandemie in mehr als 200 Ländern auf der ganzen Welt ausgebreitet und mehr als 5 Millionen bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen verursacht [1]. Allerdings stellen diese gemeldeten Fälle möglicherweise nur die Spitze des Eisbergs dar, wie die Ergebnisse der ersten Erhebungen zur Seroprävalenz – oder zur bevölkerungsbezogenen Prävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern – aus mehreren Ländern vermuten lassen [2–9]. Im Kanton Genf führen wir seit April eine grosse, für die Allgemeinbevölkerung repräsentative Seroprävalenz-Studie (SEROCoV-POP) durch. Diese Studie läuft über eine Gesamtdauer von 12 Wochen zwischen April und Juni mit etwa 500 bis 700 getesteten Personen pro Woche. Die vorläufigen Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Anteil der Genfer Bevölkerung, der seit Beginn der Epidemie mit dem Virus infiziert wurde, etwa zehnmal so hoch ist wie die bis zum 21. Mai 2020 5125 offiziell gemeldeten Fälle [10, 11]. Diese Diskrepanz zwischen der Zahl der entdeckten Fälle und dem tatsächlich infizierten Bevölkerungsanteil kann unter anderem durch das vielfältige klinische Bild der Infektion, einschliesslich des signifikanten Anteils asymptomatischer oder oligosymptomatischer Formen [12], und durch die begrenzte Verfügbarkeit von Screening-Tests erklärt werden.

Serologie

Bisher gibt es zwei Hauptmethoden zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2.

1. Die RT-PCR-Analyse («reverse transcription polymerase chain reaction»), meist basierend auf Nasen-Rachen-Abstrichen, kann durch Nachweis von spezifischen SARS-CoV-2-Genen in der entnommenen Probe das Vorhandensein des Virus nachweisen, wodurch eine aktuell vorhandene Infektion bestätigt wird.
2. Serologische Tests an venösem Blut oder Kapillarblut können das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern (oder Immunglobulinen) gegen SARS-CoV-2 nachweisen. Anti-SARS-CoV-2-Immunglobuline vom Typ M (IgM) und G (IgG) werden von den Immunzellen eines infizierten Individuums durchschnittlich 11–14 Tage nach der Infektion, in den allermeisten Fällen spätestens nach drei Wochen [13–15] sezerniert; sie weisen auf eine zurückliegende Infektion oder das Ende der akuten Phase hin. Diese zwei- bis dreiwöchige Verzögerung zwischen der Diagnose durch RT-PCR und der Serologie zeigte sich auch in den Medien zu Beginn der Pandemie, wo zuerst das RT-PCR-Screening starke Beachtung fand, bevor sich ein weltweites Interesse an serologischen Tests entwickelte.

Die Serologie ist eine Methode zum Nachweis von IgA-, IgM- und IgG-Antikörpern im Blut, die sich an verschiedene Proteine in einem Mikroorganismus binden können. Es gibt mehrere Methoden für den Nachweis dieser Antikörper, einschliesslich «enzyme linked immunosorbent assay» (ELISA), «chemiluminescent immunoassay» (CLIA) und Schnelltests, die als «lateral flow immunoassay» (LFIA) oder «lateral flow assay» (LFA) bezeichnet werden [16]. Die von diesen Antikörper-



Ania Wisniak

pern hauptsächlich erkannten Proteine sind das «Spike»-Protein (S), das Nukleokapsid-Protein (N) und die «receptor binding domain» des S-Proteins (S1 oder RBD) [17].

Seroprävalenz-Studien

Während einer Epidemie ermöglicht die serologische Untersuchung einer repräsentativen Stichprobe einer Population die Beurteilung der Prävalenz seropositiver Personen oder des Anteils von Personen in dieser Population mit Antikörpern gegen das Virus, auch als «Seroprävalenz» bezeichnet. Unter der Annahme, dass die Zahl der Personen mit Antikörpern der Zahl der infizierten Personen entspricht, ermöglichen diese Seroprävalenz-Erhebungen eine Einschätzung des Anteils einer Bevölkerung, die dem Virus ausgesetzt war.

Immunglobulin G (IgG) kann als biologischer Marker für eine langfristige Immunität gegen einen spezifischen Erreger verwendet werden, die manchmal jahrelang anhält, wie im Fall von IgG gegen Windpocken [18] oder Dengue-Fieber [19]. Im Gegensatz zu den IgG-Antikörpern werden IgA und IgM kurz- bis mittelfristig produziert und sind oft weniger spezifisch und daher für Seroprävalenz-Untersuchungen weitaus weniger nützlich [20]. Was die spezifischen IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 betrifft, so sind ihre Lebensdauer und der Grad des Immunschutzes, den sie gegen eine Reinfektion verleihen, bis heute noch unbekannt. IgG, das als Reaktion auf andere Viren sezerniert wird, kann jedoch kürzer nachweisbar sein, wie dies bei den meisten humanen Coronaviren (HCoV) der Fall ist, die häufig für Infektionen der oberen Atemwege verantwortlich sind. Eine Studie aus dem Jahr 1990 [21] zeigte, dass ein Jahr nach der Infektion mit dem Coronavirus 229E eine erneute Exposition gegenüber demselben Virusstamm bei sechs von neun Freiwilligen zu einer erneuten Infektion führte, jedoch ohne Symptome zu verursachen. Es können auch Parallelen zur SARS-CoV-Epidemie (schweres akutes respiratorisches Syndrom) von 2003 gezogen werden, nach der Anti-SARS-CoV-IgG im Durchschnitt 2–4 Jahre nach der Infektion nachgewiesen werden konnten [22]. Wenn sich herausstellt, dass die Lebensdauer von Anti-SARS-CoV-2-IgG ähnlich ist und diese Antikörper tatsächlich eine zumindest teilweise Immunität gegen eine neue Infektion bieten, dann wäre die Herdenimmunität eine Möglichkeit, die Epidemie zu stoppen.

Die Schwelle der Herdenimmunität (ob natürlich erlangt oder durch Impfung ergänzt), die zur Bekämpfung eines Ausbruchs erforderlich ist, variiert je nach Erreger. Sie kann auf der Basis der Basisreproduktionsrate (R_0) geschätzt werden, d.h. der theoretischen An-

zahl von Personen, die von einem mit einem bestimmten Erreger infizierten Individuum in einer Population infiziert wurden, die für den betreffenden Erreger völlig empfänglich (d.h. nicht immun) wäre [23]. Bei einem R_0 von 2 würde beispielsweise jedes infizierte Individuum den Erreger auf zwei Personen in seiner Umgebung übertragen. Die Übertragbarkeit eines Krankheitserregers variiert je nach Umgebung und Population, in der er zirkuliert, weshalb das Konzept der effektiven Reproduktionsrate (R_t) eingeführt wurde, das eine partielle Immunität der Population gegen einen Krankheitserreger über den Zeitraum der Infektionszeit berücksichtigt [23]. R_t weist daher notwendigerweise geographische und zeitliche Variationen in Abhängigkeit von der Entwicklung der Herdenimmunität auf, wobei eine R_t mit zunehmender Herdenimmunität der umgebenden Population abnimmt. In einem epidemischen Kontext ist es daher das Ziel, einen R_t unter 1,0 zu erreichen, um die Ausbreitung des Erregers zu stoppen. Für SARS-CoV-2 wurde die Schwelle der Herdenimmunität, die erforderlich ist, um die Epidemie zu stoppen (ohne Massnahmen zur sozialen Distanzierung), auf 55–75% der Bevölkerung geschätzt, bei einer geschätzten R_t zwischen 2 und 3 [24]. Die Überwachung der Seroprävalenz in der Gemeinschaft würde es ermöglichen, festzustellen, wann diese Schwelle der Herdenimmunität erreicht ist, und die Massnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens entsprechend anzupassen [25].

Wie nützlich sind Seroprävalenz-Erhebungen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2?

In der Vergangenheit wurden Seroprävalenz-Studien eingesetzt, um das Ausmass von Virusepidemien und die Wirksamkeit von Impfprogrammen zu beurteilen. Eine 2015 in Sierra Leone durchgeführte Querschnitts-Seroprävalenz-Studie zum Ebola-Virus erlaubte es, den Anteil der asymptomatischen Infektionen, die zur Ausbreitung der Epidemie beitragen könnten, einzuschätzen [26]. Eine Literaturübersicht über Seroprävalenz-Studien zu Masern und Röteln zwischen 2000 und 2016 in 36 verschiedenen Ländern ergab ein erhöhtes Infektionsrisiko bei der Migrationsbevölkerung und den 15- bis 30-Jährigen [27]. Im Hinblick auf SARS-CoV-2 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) offiziell die Durchführung von Seroprävalenz-Erhebungen in den von der Pandemie betroffenen Ländern empfohlen, um die epidemiologischen und serologischen Charakteristika des neuen Virus zu erforschen [28].

Die Kenntnis der Seroprävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen ist nicht nur auf kantonaler Ebene, sondern auch auf nationaler und globaler Ebene von wesentli-

cher Bedeutung. Sie ermöglicht es, das Ausmass der Pandemie zu verstehen und damit den Anteil der schweren Fälle und die tatsächliche Mortalität des Virus zu beurteilen, indem die tatsächliche Zahl der Infektionen und nicht nur die bestätigten Fälle als Nenner genommen wird. Analog dazu kann der Anteil der asymptomatischen und oligosymptomatischen Fälle berechnet werden, die mit dem aktuellen Screening-System nicht erfasst werden. Die Schätzung der Seroprävalenz ermöglicht es auch, das Infektionsrisiko nach Altersgruppen zu bestimmen, was mit bestätigten Fällen allein nicht möglich ist, da es sich überwiegend um schwerere klinische Verläufe handelt, von denen ältere Menschen oder Menschen, die an bestimmten chronischen Krankheiten leiden, überproportional stark betroffen sind. Durch die Kombination von Serologien mit Fragebögen zu soziodemographischen, gesundheitlichen und verhaltensbezogenen Aspekten können Seroprävalenz-Untersuchungen darüber hinaus Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion und für den Schweregrad des klinischen Verlaufs aufzeigen.

Schliesslich können bevölkerungsbezogene Seroprävalenz-Schätzungen den Anteil der Bevölkerung vorhersagen, der noch für eine Infektion empfänglich ist, bevor eine ausreichende Herdenimmunität zur Eindämmung der Epidemie erreicht ist [29]. Diese Daten sind für die Ergreifung geeigneter Massnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit unerlässlich, die gleichzeitig darauf abzielen, die Inzidenz niedrig genug zu halten, um eine Überlastung der Strukturen des Gesundheitswesens zu vermeiden, und die wirtschaftlichen, sozialen und gesundheitlichen Folgen zu minimieren, die sich aus einer verlängerten Notwendigkeit von Schutzmassnahmen ergeben könnten [30]. Eine Studie des «Institut national de la santé et de la recherche médicale» (Inserm) in Frankreich hat mehrere Szenarien der Seuchenentwicklung in Abhängigkeit von verschiedenen Strategien zur Massnahmenlockerung und der Seroprävalenz zu Beginn des Lockdown vorhergesagt [31], die aufzeigen, wie wichtig die Kenntnis dieser Variable für die Umsetzung adäquater Gesundheitsstrategien ist. So spricht beispielsweise eine niedrige Seroprävalenz in der Bevölkerung am Ende der ersten Epidemiewelle, wie dies derzeit im Kanton Genf der Fall ist, für eine sehr allmähliche Lockerung der Eindämmungs- und sozialen Distanzierungsmassnahmen, um einen Rebound-Effekt der Epidemie zu vermeiden. Schliesslich wird in dem Masse, in dem die westliche Welt allmählich beginnt, Lockerungen der Ausgangsbeschränkungen vorzunehmen, eine periodische Überwachung der Seroprävalenz unerlässlich sein, ebenso wie die Inzidenz neuer Fälle und

die Zahl der Spitaleinweisungen und Todesfälle, um rasch auf eine mögliche zweite Epidemiewelle reagieren zu können.

Was ist über Seroprävalenz-Studien zu SARS-CoV-2 weltweit bekannt?

In mehreren Ländern laufen derzeit Seroprävalenz-Studien, aber bisher liegen nur wenige Ergebnisse vor. Die derzeit verfügbaren Daten stammen in der Regel aus Vorveröffentlichungen, der grauen Literatur oder den Nachrichtenmedien. Die bisher verfügbaren Studien stammen hauptsächlich aus Europa und den Vereinigten Staaten, und die meisten haben zum Ziel, repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung zu sein. Aufgrund der durch die Pandemie verursachten Not-situation ergibt sich die Studienpopulation meist aus einer zweckmässigen (nicht zufälligen) Stichprobe, manchmal mit kleinen Stichprobengrössen, was zu einer Reihe von Verzerrungen führen kann. Beispielsweise ist die Verwendung von Blutspenden einfach zu implementieren, erfordert wenig logistische Organisation, ist nicht von der Teilnahmequote der Studienteilnehmer abhängig und kann mehrmals wiederholt werden. Sie führt jedoch häufig zu einer Überrepräsentation gesunder Personen [2]. Es ist möglich, die Schätzungen an die Zielpopulation anzupassen, wenn die Stichprobe gross genug ist, aber diese Anpassung ist möglicherweise nicht bei allen gewünschten Merkmalen möglich und lässt Unterschiede unentdeckt, daher der Wert einer adäquaten Stichprobe von Anfang an.

Bevölkerungsstudien von Ende Februar bis Ende April 2020 (alle in Präpublikation) ergaben Seroprävalenz-Schätzungen, die von 0,13% in Brasilien bis 3,0% in Frankreich reichten [2–5, 32]. In stark betroffenen Regionen wie Gangelt, Deutschland, und New York City, USA, wurden Schätzungen von 15,5% [6] bzw. 21% [7] verzeichnet. Schnelle Schätzungen in einkommensschwachen farbigen Bevölkerungsgruppen im Nordosten der Vereinigten Staaten haben sehr hohe Seroprävalenz-Raten von 27% und 31,5% ergeben [8,9]. Es wird vermutet, dass diese Bevölkerungsgruppen einem höheren Übertragungsrisiko ausgesetzt sind, weil ihre Lebens- und Arbeitsbedingungen es ihnen nicht erlauben, Schutzmassnahmen einzuhalten. Studien über wirtschaftlich, sozial und biologisch gefährdete Bevölkerungsgruppen sollten gefördert werden, da sie unser Wissen über das Virus und seine Verbreitungsmechanismen erweitern können. Studien zu Epidemieausbrüchen oder «Clustern» werden auch wertvolle Informationen über die Dynamik der Übertragung liefern, wie z.B. eine vorab veröffentlichte Studie an einem Gymnasium im französischen Département Oise, im

Epizentrum der Epidemie in Frankreich, die eine Seroprävalenz von 40,9% bei Schülern, Lehrern und Mitarbeitenden und von 10,9% bei Eltern, Brüdern und Schwestern von Schülern zeigte [32].

Die Frage der Seroprävalenz unter den im Gesundheitswesen Beschäftigten ist wichtig, weil sie gleichzeitig einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und das Virus auf Patienten übertragen können, von denen ein erheblicher Anteil ein Komplikationsrisiko haben kann. Bis heute wissen wir nicht genug über die spezifischen Auswirkungen der verschiedenen Arten von beruflicher Exposition und der Schutzmassnahmen, die zum Schutz des Gesundheitspersonals ergriffen wurden. In der Literatur und in Präpublikationen haben drei Studien unterschiedliche Seroprävalenzen von 9,1% [33], 9,3% [34] und 1,6% gezeigt, möglicherweise abhängig von den lokalen Hygienestandards und deren Anwendung [35]. An den «Hôpitaux Universitaires de Genève» (HUG) läuft seit Ende März eine Seroprävalenzstudie (SEROSARS2-HCW) einer Langzeitkohorte, die alle freiwillig teilnehmenden Spitalmitarbeitenden einschliesst. Ihr Ziel ist es, die Prävalenz der Seropositivität unter den Spitalmitarbeitenden zu beurteilen. Die kumulative Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen und Serokonversionen sowie der Anteil asymptomatischer Infektionen werden ebenfalls untersucht. Schliesslich wird die Studie die Prävalenz und das relative Infektionsrisiko zwischen verschiedenen Berufskategorien und Gesundheitssektoren innerhalb desselben Universitätsspitals untersuchen.

Ein Problem, das sich in den oben genannten Studien zeigt, sind die Einschränkungen der derzeit verfügbaren serologischen Tests, wie eine kürzlich aufgetretene Situation im Vereinigten Königreich zeigt, wo 3,5 Millionen Schnelltests, die zu Hause verwendet werden können, kostenpflichtig bestellt wurden, sich jedoch als qualitativ unzureichend mit einer Sensitivität von nur 50–60% erwiesen haben [36, 37]. Das Hauptproblem ist die Spezifität und der Anteil falsch positiver Resultate. Wenn das Vorhandensein von Antikörpern tatsächlich einen Schutz vor einer Reinfektion bietet, sollte die Anzahl falsch Positiver so weit wie möglich begrenzt werden, um eine riskante Exposition bei einer nicht immunen Person zu vermeiden. Die Spezifität mancher Tests kann jedoch durch Kreuzreaktivität mit anderen Coronaviren und respiratorischen Viren vermindert werden (mit erhöhtem Risiko von falsch positiven Ergebnissen).

Je niedriger die Prävalenz einer Krankheit ist, desto höher kann die Rate der falsch positiven Resultate im Vergleich zu den tatsächlich positiven Fällen sein (der positive Vorhersagewert hängt von der Prävalenz der Krankheit ab). Da viele Studien zeigen, dass die Sero-

prävalenz von SARS-CoV-2 nach wie vor gering ist, sollte die Spezifität der Tests nahe bei 100% liegen. Die Rate der falsch-negativen Ergebnisse, bezogen auf die Empfindlichkeit, ist ebenfalls ein wichtiges Element bei der Überwachung der Seroprävalenz und der Frage der Herdenimmunität. Die Empfindlichkeit von Anti-SARS-CoV-2-Serologien hängt vom Stadium der Infektion ab, da die Antikörper (IgA, IgM und IgG) im Laufe der Zeit variieren. Sie ist in der Regel in den ersten Tagen nach dem Auftreten der Symptome niedrig. 15 bis 20 Tage nach der Infektion liegt die Sensitivität bei den meisten kommerziell erhältlichen serologischen Tests, die in Seroprävalenz-Studien verwendet werden, im Bereich von 76,4% [5] bis 97% [34] oder sogar 100% [38]. Die Entscheidung, einer höheren Sensitivität oder Spezifität Vorrang einzuräumen, ist oft ein Kompromiss, und die Teststrategie muss optimiert werden, um beide Kriterien zu erfüllen.

Die Koordination der verschiedenen Studien, die in unserem Land im Gange sind, ist von wesentlicher Bedeutung, um einen genauen Überblick über die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 zu erhalten. Aus diesem Grund hat die «Swiss School of Public Health» (SSPH+) das Programm Corona-Immunitas (<https://www.corona-immunitas.ch/>) ins Leben gerufen, eine Zusammenarbeit zwischen den wichtigsten Universitäten und Universitätsspitalern der Schweiz, die einen Vergleich und eine Zentralisierung der verfügbaren Daten ermöglicht [39]. Sie ermöglicht den Forschern auch einen Meinungsaustausch über ihre Arbeitsmethoden und fördert so die Ressourcenschonung und die Qualität der Forschung.

SEROCov-POP: eine Bevölkerungsstudie im Kanton Genf

Die SEROCov-POP-Studie (Protokoll verfügbar unter www.covicare24.com), die am 6. April von den HUG und der «Université de Genève» initiiert wurde, war die erste bevölkerungsbezogene Seroprävalenz-Studie, die in einem Schweizer Kanton in wiederholten Abständen durchgeführt wurde [40]. Insgesamt dauert die Studie 12 Wochen und hat zum Ziel, 7000 Teilnehmende zu rekrutieren. Die Ergebnisse der ersten fünf Wochen der Studie wurden kürzlich in der medizinischen Fachzeitschrift *Lancet* veröffentlicht [41].

Die Rekrutierung erfolgt auf zufällige Einladung von Personen aus der Datenbank der «Bus Santé»-Studie, die seit 1992 an einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung in Genf durchgeführt wird und auf einer jährlichen Gesundheitsuntersuchung sowie auf gesundheits- und soziodemographischen Fragebogen beruht. Die Teilnehmer werden per E-Mail oder Post re-

krutiert und können Personen ab 5 Jahren, die im selben Haushalt leben, mitbringen. Jeder Teilnehmer kann nur einmal an der Studie teilnehmen und wird mit einem kommerziell erhältlichen Enzym-Immunoassay (ELISA) (Euroimmun AG, Lübeck, Deutschland), der auf die SI-Domäne des «Spike»-Proteins abzielt, auf Anti-SARS-CoV-2 IgG-Antikörper getestet. Eine interne Validierungsstudie zeigte eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 100%. Für alle unbestimmten und positiven ELISA-Ergebnisse wurde ein Bestätigungstest mittels Immunfluoreszenz durchgeführt. Die Seroprävalenz wurde mit Hilfe eines Bayes'schen Regressionsmodells geschätzt, wobei die Leistung des Tests berücksichtigt und an das Alter und Geschlecht der Genfer Bevölkerung angepasst wurde.

In den ersten fünf Wochen wurden 2766 Teilnehmer aus 1339 Haushalten in die Analyse eingeschlossen, davon waren 16,4% unter 20 Jahre alt und 52,6% Frauen, eine Verteilung ähnlich der des Kantons Genf. Die geschätzte Seroprävalenz betrug 4,8% (95% CI 2,4–8,0, n=341) in der ersten Woche, 8,5% (5,9–11,4, n=469) in der zweiten Woche, 10,9% (7,9–14,4, n=577) in der dritten Woche, 6,6% (4,3–9,4, n=604) in der vierten Woche und 10,8% (8,2–13,9, n=775) in der fünften Woche. Die Entwicklung von Anti-SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern dauert zwischen 14 und 21 Tagen [16]. Da der Höhepunkt der Epidemie (maximale tägliche Inzidenz) in Genf am 2. April 2020 [11] erreicht wurde, entspricht dieser Anstieg der Seroprävalenz bis zu drei Wochen später (Ende der dritten Studienwoche am 24. April) den erwarteten Ergebnissen. Im Gegensatz zur Epidemiekurve, die nach Erreichen ihres Maximums oder «Peaks» abnimmt, ist die Seroprävalenz ein kumulativer Wert, der tendenziell zu einem Maximalwert hin ansteigt. Wenn das IgG bei Einzelpersonen jedoch nicht langfristig persistiert, dann ist ein langsamer Abfall der Seroprävalenz-Kurve zu erwarten (wahrscheinlich über mehrere Monate oder sogar Jahre).

Die vorläufigen Ergebnisse dieser Studie erlauben mehrere wichtige Schlussfolgerungen für politische Entscheidungsträger. Erstens ergibt die Studie die Schätzung, dass bis zum Ende der fünften Woche, dem 9. Mai 2020, im Kanton Genf 55 000 Menschen Antikörper entwickelt hatten (ca. 11% von 500 000 Einwohnern), während nur 5160 Fälle durch RT-PCR bestätigt wurden [42]. Diese Zahlen bedeuten, dass auf jeden bestätigten Fall von COVID-19 im Kanton ungefähr 11 Infektionen kommen würden. Bei 286 Todesfällen im Zusammenhang mit COVID-19 zwischen dem 26. Februar und dem 2. Juni schätzte eine kürzlich vorveröffentlichte Studie auf der Grundlage der in unserer Studie ermittelten Seroprävalenz die Letalität der Infektion auf 0,64% im Kanton Genf [46].

Zweitens zeigt diese Studie, dass fünf Wochen nach dem Höhepunkt der bestätigten Fälle nur einer von 10 Genfer Einwohnern Antikörper gegen SARS-CoV-2 entwickelt hatte. Wenn man also davon ausgeht, dass das Vorhandensein von IgG-Antikörpern zumindest teilweise vor Reinfektionen schützt, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass wir weit davon entfernt sind, die zur Eindämmung der Epidemie erforderliche Herdenimmunität zu erreichen. Schliesslich ist diese Studie einzigartig aufgrund ihres wiederholenden Charakters, was uns erlaubt, die Entwicklung des serologischen Status in der Erwachsenen- und Kinderpopulation Woche für Woche und die Beziehung zwischen Inzidenz und Messungen der Seroprävalenz zu untersuchen.

Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven

Weitere Seroprävalenz-Erhebungen mit Untergruppen der Bevölkerung sind im Kanton Genf im Gange oder geplant. Die Studie SEROCOV-WORK (durchgeführt in Zusammenarbeit mit den HUG, der «Association des Cliniques Privées de Genève», der Industrie-, Handels- und Dienstleistungskammer und der «École polytechnique fédérale de Lausanne» [EPFL]) hat zum Beispiel zum Ziel, die Seroprävalenz in der Bevölkerung zu ermitteln, die während des Lockdowns nicht in der Lage war, die Präsenzarbeit am Arbeitsplatz einzustellen. SEROCOV-VULNERABLES interessiert sich für die Prävalenz von SARS-CoV-2 bei klinisch gefährdeten Menschen (Menschen mit chronischen Krankheiten oder über 65 Jahre alt) oder sozial schwachen Menschen (Asylsuchende, Flüchtlinge, Menschen in prekären sozioökonomischen Verhältnissen). Eine Langzeitstudie zur Seroprävalenz bei Kindern im Kanton Genf wird möglicherweise im nächsten Sommer beginnen. Die Ergebnisse dieser Studien sowie weitere Analysen der in der SEROCOV-POP-Studie erhobenen klinischen und soziodemografischen Daten – wie die Verteilung nach geografischen Gebieten, Alterskategorien und Risikofaktoren oder die Untersuchung der innerfamiliären Übertragung von SARS-CoV-2 – werden unser Wissen über die Auswirkungen der Pandemie auf die verschiedenen Gruppen vertiefen und uns so in die Lage versetzen, gezielte Strategien im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu entwickeln.

Darüber hinaus wird den Teilnehmenden an all diesen Studien die Möglichkeit geboten, im Laufe der Zeit durch wiederholte Fragebogen auf der digitalen Plattform Specchio-COVID verfolgt zu werden, wo sie das Auftreten neuer Symptome melden und gegebenenfalls zur Wiederholung serologischer Tests aufgefordert werden können. Die Auswirkungen der Pandemie

auf die psychische Gesundheit und die wirtschaftliche Situation dieser Teilnehmenden werden ebenfalls langfristig durch thematische Fragebogen bewertet, die in regelmässigen Abständen verschickt werden.

Regionale Seroprävalenz-Untersuchungen, die durch das Programm Corona Immunitas der SSPH+ initiiert wurden, laufen derzeit in anderen Regionen der Schweiz, in den Kantonen Waadt, Zürich, Freiburg, Neuenburg, Tessin, Basel und St. Gallen, und richten sich an die Gesamtbevölkerung oder an spezifische Untergruppen, wie Kinder, ältere Menschen, Angehörige der Gesundheitsberufe, Personen in systemrelevanten Berufen, die nicht zuhause bleiben können, sowie gefährdete Bevölkerungsgruppen. Die Ergebnisse dieser Studien werden ein genaueres Bild des Anteils der Schweizer Bevölkerung liefern, der tatsächlich mit dem Virus infiziert ist.

Trotz der weltweit zunehmenden Verfügbarkeit von Daten über die Prävalenz von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern konnte bisher weder der Grad des Immunschutzes gegen Neuinfektionen noch seine Dauer bestimmt werden [43]. Nur eine Studie an Rhesusaffen in China zeigte, dass 28 Tage nach der Primärinfektion mit SARS-CoV-2 eine intratracheale Reexposition gegenüber dem Virus bei den Affen keine Reinfektion verursachte [44]. Serologische Langzeitstudien, wie sie für eine Untergruppe der SEROCov-POP-Studienpopulation geplant sind, werden es ermöglichen, die zeitliche Persistenz von Anti-SARS-CoV-2 IgG zu beurteilen und mögliche Reinfektionen zu erkennen.

Schliesslich wird die Untersuchung der Dauer der humoralen Immunität und ihrer Schutzfunktion von wesentlicher Bedeutung für die Durchführung möglicher Präventivmassnahmen sein, um eine neue Epidemiewelle und eine Überlastung der Strukturen des Gesundheitswesens in den kommenden Monaten oder sogar Jahren zu vermeiden. Die Bereitstellung von «Immunzertifikaten», welche die Seropositivität oder Seronegativität jedes Individuums bescheinigen würden, wird derzeit am HUG untersucht. Wenn das Vorhandensein von Antikörpern tatsächlich Immunität gegen eine Reinfektion verleiht, könnten diese Bescheinigungen eine schrittweise Wiederaufnahme wirtschaftlicher und sozialer Aktivitäten mit einem hohen Infektionsrisiko primär bei geimpften Personen ermöglichen. Es wurden jedoch viele Kritiken und Warnungen zu dieser Möglichkeit geäussert, insbeson-

dere wegen des Risikos, bereits bestehende sozio-ökonomische Ungleichheiten zu verschärfen und zur «freiwilligen» Infektion anzustiften [45]. Die Durchführbarkeit und Akzeptanz solcher Massnahmen innerhalb der Gemeinschaft muss noch bewertet werden. Ohne bis zu einer verbindlichen Verwendung solcher Immunzertifikate zu gehen, könnte die Kenntnis z.B. des seronegativen Status den Einzelnen weiter ermutigen, die notwendigen präventiven Massnahmen der sozialen Distanzierung und Hygiene einzuhalten. Andererseits würde ein seropositiver Status in Fällen, in denen Antikörper keinen Immunschutz bieten, Personen dem Risiko eines unvorsichtigeren Verhaltens durch mögliche falsche Sicherheit aussetzen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Seroprävalenz-Erhebungen unerlässlich sind, um den Anteil einer Population zu bestimmen, der tatsächlich mit SARS-CoV-2 infiziert wurde, und zwar über die Zahl der offiziell bestätigten Fälle hinaus, von denen man weiss, dass sie heute weitgehend unterschätzt werden. Die Seroprävalenz liefert auch eine genauere Schätzung des Anteils der asymptomatischen oder oligosymptomatischen Fälle, die von den derzeitigen Testsystemen oft übersehen werden. Sie ermöglicht auch die Berechnung der Letalitätsrate, die sehr wahrscheinlich überschätzt wird, wenn nur durch RT-PCR bestätigte Fälle im Nenner berücksichtigt werden. Wenn schliesslich der durch IgG vermittelte Immunschutz nachgewiesen würde, könnten die Seroprävalenz-Erhebungen den Zustand der kollektiven Immunität aufdecken, was es ermöglichen würde, Modelle für die Vorhersage der Entwicklung von Epidemien und die Umsetzung geeigneter Strategien im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu entwickeln.

Verdankung

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen der Abteilung Bevölkerungsepidemiologie der HUG, die zur Durchführung und zum reibungslosen Ablauf der SEROCov-POP-Studie und zur statistischen Analyse der Daten beigetragen haben. Wir danken Dr. Romain Martischang für die Weitergabe von Informationen über die SEROSARS2-HCW-Studie und der «Swiss School of Public Health» (SSPH+) für ihre Unterstützung im Programm Corona Immunitas.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfs.2020.08537>.

Korrespondenz:
Dr. med. Aude Richard, MPH
Université de Genève
24, rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
[Aude.Richard\[at\]unige.ch](mailto:Aude.Richard[at]unige.ch)