



**Seroepidemiologische Studie zur bundesweiten
Verbreitung von SARS-CoV-2 in Deutschland –
CORONA-MONITORING bundesweit
(RKI-SOEP-Studie)**

Studienprotokoll

— Entwurf (Stand: 30.09.2020) —

1 Einleitung

Das Robert Koch-Institut (RKI) wurde im April 2020 vom Bundesministerium für Gesundheit beauftragt, verschiedene serologische Studien zur Ermittlung der Prävalenz von Antikörpern gegen das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 in der Bevölkerung durchzuführen. Das RKI führt diese Studienvorhaben abteilungsübergreifend durch, sodass am RKI die Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, die Abteilung für Infektionsepidemiologie und das Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene beteiligt sind. Die hier dargestellte Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) ist eines der Vorhaben, die im Rahmen dieses Auftrags durchgeführt werden. Die Studie wurde vom RKI gemeinsam mit dem Deutschen Institut für Wirtschaftsforschung (DIW) entwickelt und nutzt die am DIW vorhandene Infrastruktur des Sozio-oekonomischen Panels (SOEP), um bundesweit Personen aus der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen und zu befragen.

Das SOEP ist eine multidisziplinäre Langzeitstudie in Deutschland und wird als Teil der Forschungsinfrastruktur in Deutschland unter dem Dach der Leibniz-Gemeinschaft vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und den Ländern gefördert. Im SOEP werden derzeit jedes Jahr rund 30.000 Personen in etwa 15.000 Haushalten deutschlandweit befragt.¹ Das Besondere ist, dass jedes Jahr dieselben Menschen befragt werden. Daher kann neben der Nutzung der vorhandenen SOEP-Infrastruktur eine Vielzahl von Informationen über die SOEP-Teilnehmenden aus früheren Erhebungswellen genutzt werden, z.B. Informationen zu ihren Lebensbedingungen und ihrer sozialen und gesundheitlichen Lage, um wichtige Erkenntnisse über die Verbreitung von SARS-CoV-2 in verschiedenen Teilgruppen der Bevölkerung zu erlangen und mögliche Mechanismen der Virusausbreitung aufzudecken.

Bevölkerungsbasierte Studien mit Bestimmung des Antikörper-Status, wie es in der Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) geplant ist, ermöglichen ein verbessertes Verständnis der Virusausbreitung in Deutschland. Solche seroepidemiologischen Studien werden u.a. von der WHO für die bevölkerungsbezogene Untersuchung der COVID-19 Pandemie empfohlen.² Seroepidemiologische Studien berücksichtigen auch Infektionen, die bislang unerkannt waren, z.B. weil sie asymptomatisch verliefen. Die gesetzlichen Meldedaten zu Infektionen mit SARS-CoV-2 in Deutschland, die auf Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) erfasst und am RKI bundesweit zusammengeführt werden, enthalten ausschließlich Informationen über bekannte und amtlich gemeldete Infektionen. Durch die Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 in seroepidemiologischen Studien können jedoch auch zurückliegende Infektionen nachgewiesen werden, die bislang nicht entdeckt und folglich nicht gemeldet wurden. Die dadurch ermittelbare Untererfassung („Dunkelziffer“), also der Umfang der in den Meldedaten nicht abgebildeten SARS-CoV-2-Infektionen, bildet eine wichtige Grundlage für Modellierungen und Prognosen des tatsächlichen Infektionsgeschehens in der Bevölkerung.

¹ Vgl. Goebel J, Grabka MM, Liebig S, Kroh M, Richter D, Schröder C, Schupp J (2019) The German Socio-Economic Panel (SOEP). *Journal of Economics and Statistics* 239 (2): 345-360

² World Health Organization. (2020): Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection, 26 May 2020, version 2.0. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332188>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

2 Ziele und Fragestellungen

Die Ziele der Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) sind es,

1. die Seroprävalenz, das heißt den Anteil der Erwachsenen in Deutschland, der Immunglobulin-G-(IgG)-Antikörper gegen SARS-CoV-2 hat, differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht,
2. den Umfang unerkannter SARS-CoV-2-Infektionen,
3. die Prävalenz bereits durchgeführter SARS-CoV-2-PCR-Tests und deren Testergebnisse sowie die Anlässe zur Testung,
4. Risiko- und Schutzfaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion unter Berücksichtigung demografischer, sozioökonomischer und gesundheitsbezogener Faktoren,

in einer bundesweiten Stichprobe der erwachsenen Allgemeinbevölkerung zu untersuchen.

Zudem soll die Studie Voraussetzungen schaffen für die Untersuchung der langfristigen Folgen einer Infektion mit SARS-CoV-2 für die Betroffenen im Lebensverlauf unter Berücksichtigung von Alters-, Geschlechter- und sozialen Unterschieden. Außerdem kann sie den Ausgangspunkt für eine deutschlandweite Analyse der zeitlichen Entwicklung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 auf Bevölkerungsebene und möglicher Immunität in der Erwachsenenbevölkerung bilden.

Ferner sollen die Ergebnisse der Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) dazu beitragen, die Umsetzung von nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie zu unterstützen. Nicht zuletzt können die gewonnenen Erkenntnisse einen wichtigen Beitrag dazu leisten, Strategien zur Impfung der Bevölkerung in Zukunft informiert entwickeln und planen zu können.

3 Studienleitung

PD Dr. Thomas Lampert (Projektleitung)

Leiter der Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring

Robert Koch-Institut

General-Pape-Straße 62-66

12101 Berlin

Prof. Dr. Stefan Liebig (Projektleitung)

Direktor des Sozio-oekonomischen Panels

Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung

Mohrenstrasse 58

10117 Berlin

4 Studiendesign und Stichprobe

4.1 Studiendesign

Die Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) ist eine bevölkerungsbezogene seroepidemiologische Beobachtungsstudie, die auf den bundesweiten Bevölkerungsstichproben des Sozio-oekonomischen Panels (SOEP) des DIW basiert. Das SOEP ist eine seit 1984 im jährlichen Turnus durchgeführte Längsschnitterhebung von Privathaushalten und allen darin lebenden Personen in Deutschland.³ Das Erhebungsspektrum erstreckt sich über unterschiedlichste Themenbereiche von der Demographie über Einkommen, Arbeitsmarkt, Bildung, Gesundheit bis hin zu Grundorientierungen, Sorgen und Zufriedenheiten.

4.2 Stichprobe

Das SOEP umfasst insgesamt 25 verschiedene Teilstichproben, bestehend aus Zufallsstichproben aller Privathaushalte in Deutschland als auch Stichproben von besonderen Bevölkerungsgruppen, wie z.B. Migranten, Geflüchtete, Familien, Hocheinkommensbezieher, Haushalte aus einem Sozialen-Stadt-Quartier, Lesben, Schwulen und Bisexuellen, Top-Shareholdern, etc.

In die Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) werden Personen eingeschlossen, die in einem SOEP-Haushalt der SOEP-Core-Stichprobe und der SOEP-Innovationstichprobe leben, mindestens 18 Jahre alt sind, eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme geben und in der Lage sind, an der Selbstbeprobung teilzunehmen. Es ergibt sich eine Brutto-Stichprobe von insgesamt ca. 34.000 Personen aus 19.000 Haushalten. Diese Brutto-Stichprobe verteilt sich auf alle 401 Kreise und kreisfreien Städte im gesamten Bundesgebiet. Dabei gibt es Kreise und kreisfreie Städte mit zwischen 1 und 1829 Haushalten. Im Durchschnitt enthält das SOEP 121 Haushalte pro Kreis bzw. kreisfreier Stadt mit einer Standardabweichung von 136 Haushalten. Ein Haushalt inkludiert hierbei zwischen einer und 12 Personen, im Mittel 2,2 Personen mit einer Standardabweichung von 1,4 Personen. Es wird mit der Teilnahme von insgesamt ca. 21.000 Studienpersonen gerechnet (siehe Kapitel 6).

5 Studienablauf

5.1 Rekrutierung der Teilnehmenden

Die Durchführung der Feldarbeit erfolgt durch das Feldinstitut Kantar. Die ausgewählten SOEP-Haushalte werden schriftlich-postalisch für die Studie rekrutiert. Dafür wird zunächst ein Informationsschreiben an jeden Zielhaushalt postalisch versandt, mit dem die Haushalte darüber informiert werden, dass sie in wenigen Tagen eine Einladung zu der Studie erhalten werden. Diesem Haushaltsanschreiben sind ein Studieninformationsblatt sowie ein Motivationsschreiben des Bundesministers

³ Vgl. Goebel J, Grabka MM, Liebig S, Kroh M, Richter D, Schröder C, Schupp J (2019) The German Socio-Economic Panel (SOEP). *Journal of Economics and Statistics* 239 (2): 345-360

für Gesundheit beigelegt. Wenige Tage darauf wird dann an jedes erwachsene Mitglied der SOEP-Haushalte eine Einladung zur Studie postalisch versandt. Diese Einladungen enthalten sowohl die Einladungsschreiben als auch die weiteren Studienmaterialien (Datenschutzerklärung, Einwilligungserklärung, Teilnahmeplan, Kurzfragebogen, zwei Probenentnahme-Sets zur Selbstbeprobung inkl. Anleitungen und Verpackungsmaterialien für den sicheren Probenversand, sowie zwei Briefrückumschläge; ein Rückumschlag für die Einwilligungserklärung und den Kurzfragebogen und ein Rückumschlag für die entnommenen Proben). In den Einladungen und Studienunterlagen für die Studienpersonen lautet der Titel der Studie „Leben in Deutschland – Corona-Monitoring“, da die am SOEP teilnehmenden Personen mit dem Titel „Leben in Deutschland“ durch ihre bisherige Teilnahme am SOEP vertraut sind.

Für die Motivation zur Studienteilnahme wird den eingeladenen Personen mitgeteilt, dass sie ihre persönlichen Laborergebnisse im Nachhinein schriftlich mitgeteilt bekommen, sodass sie durch die Studienteilnahme Kenntnis über ihren eigenen Antikörper- und Infektionsstatus erlangen können. Bei fehlender Rückmeldung erfolgt nach zwei bis drei Wochen ab Versand der Einladung über den Zeitraum von ca. sechs Wochen eine schriftliche Erinnerung, an der Studie teilzunehmen. Ebenso erfolgt eine schriftliche Erinnerung an die Rücksendung der Einwilligungserklärung, falls eine Rücksendung der Bioproben, aber nicht der Einwilligungserklärung verzeichnet wird.

Die Feldphase beginnt mit Versendung der ersten Haushaltsanschriften am 30. September 2020. Der Versand der Einladungen inkl. Studienmaterialien an jede Zielperson im Haushalt beginnt ab dem 2. Oktober 2020, sodass die Datenerhebungsphase Anfang Oktober 2020 startet und sich voraussichtlich bis Ende Dezember 2020 erstreckt.

5.2 Studieninhalte und Methoden

Die Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) besteht aus einem Untersuchungs- und einem Befragungsteil. Im Untersuchungsteil erfolgt die Gewinnung biologischer Proben mit anschließender Labordiagnostik. Im Befragungsteil werden Daten über die Studienpersonen anhand eines Kurzfragebogens erhoben.

5.2.1 Biologische Proben

Im Rahmen dieser Studie werden von den Teilnehmenden selbst Abstrichproben aus Mund und Nase sowie Trockenblutproben aus Kapillarblut der Fingerbeere gewonnen. Die Abstrichproben werden auf SARS-CoV-2-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion ((PCR) untersucht, während die Blutproben auf IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 getestet werden.

5.2.1.1 Mund-Nase-Abstrich

Die Studienpersonen werden um eine Mund-Nase-Abstrichprobe gebeten. Die Gewinnung der Abstrichprobe erfolgt durch die Teilnehmenden selbst mittels des zugeschickten Entnahme- und Transportsystems und wird anschließend in einem Transportröhrchen und einem verschließbaren Beutel mit Saugelinge zusammen mit der Trockenblutprobe (siehe Kapitel 5.2.1.2) ans RKI geschickt.

Zur Gewinnung der Abstrichprobe ist wie folgt vorzugehen:

1. Öffnen der Verpackung am oberen Ende und Entnehmen des Probenröhrchens sowie des Abstrichtupfers.

2. Anfassen des Abstrichtupfers ausschließlich am hinteren Stiel-Ende. Den Tupfer selbst nicht berühren und nicht ablegen.
3. Den Abstrichtupfer entlang des Zungenrückens vorsichtig bis zum hinteren Zungenende in den Mund führen.
4. Den Mund schließen. Den Tupfer mit der Zunge für ca. 10 Sekunden an den hinteren Gaumen drücken.
5. Denselben Abstrichtupfer ca. 2 cm tief in ein Nasenloch einführen. Durch drei Drehungen an der Naseninnenwand etwas Sekret abnehmen. Beim anderen Nasenloch wiederholen.
6. Das Probenröhrchen senkrecht halten und aufschrauben, damit die enthaltene Flüssigkeit nicht ausläuft.
7. Den Abstrichtupfer vorsichtig in das geöffnete Probenröhrchen stecken.
8. Den Tupfer bis zur Stielmarkierung eintauchen.
9. Den Stiel des Abstrichtupfers an der Einkerbung vorsichtig abbrechen.
10. Das Probenröhrchen wieder zuschrauben.
11. Das Probenröhrchen mit dem mitgelieferten Barcode-Etikett für die jeweilige Person im Haushalt bekleben.
12. Das Probenröhrchen in das stabile Transportröhrchen legen. Dieses kommt in den mitgelieferten Schutzbeutel mit Saugeinlage, der mit einem Klebestreifen verschlossen wird.

Die Abstrichprobe wird zusammen mit der Blutprobe (siehe Kapitel 5.2.1.2) in die Versandtasche gelegt, die dann verschlossen und möglichst noch am selben Tag in einen Briefkasten eingeworfen oder zur Post gebracht wird.

5.2.1.2 Blutentnahme

Die Teilnehmenden der Studie werden um die Abgabe einer Trockenblutprobe in Form von Kapillarblut gebeten. Die Blutentnahme erfolgt durch die Teilnehmenden selbst mittels eines zugeschickten CE-zertifizierten Probenentnahme- und Einsende-Sets für getrocknete kapillare Blutproben der Firma EUROIMMUN. Das Set enthält eine bebilderte Anleitung, eine Blutabnahmekarte, eine Kompressen, zwei Pflaster, zwei Alkoholtupfer, zwei sterile Lanzetten 0050 sowie einen verschließbaren Plastikbeutel mit Trockenmittel. Auf der Blutabnahmekarte sind fünf Kreise als Markierungen für die Kapillarblutabgabe.

Zur Gewinnung der Blutprobe ist wie folgt vorzugehen:

1. Entnehmen des Barcode-Etiketts vom Personalbogen unter „Blutprobe“.
2. Das Barcode-Etikett links unten auf die Vorderseite der geschlossenen Blutabnahmekarte über den Schriftzug „Name“ aufkleben.
3. Händewaschen für mindestens 30 Sekunden mit Seife unter warmem Wasser.
4. Wählen eines Mittel- oder Ringfingers für die Blutabnahme und anregen der Durchblutung dieser Hand durch Bewegung.
5. Lösen der Blutabnahmekarte aus der Halterung. Öffnen der Karte.

6. Öffnen der Verpackung von Alkoholtupfer, Kompresse und Pflaster. Desinfizieren der gesamten Fingerspitze mit einem Alkoholtupfer.
7. Darauf achten, nach der Desinfektion nichts mit dem Finger zu berühren, um Verunreinigungen zu vermeiden.
8. Öffnen einer Lanzette.
9. Darauf achten, dass keine Lanzetten mit offener oder loser Schutzkappe benutzt werden.
10. Die Hand auf eine stabile Unterlage legen.
11. Festes Drücken der Lanzette mit der Öffnung auf die seitliche Fingerspitze.
12. Abwischen des ersten Blutstropfens mit der trockenen Kompresse. Massieren des Fingers von der Fingerbasis in Richtung der Einstichstelle, damit sich erneut ein großer Blutstropfen bildet.
13. Halten des Finger über die Karte und den Blutstropfen kontaktlos in einen der markierten Kreise fallen lassen.
14. Sollte sich der Blutstropfen nicht von allein lösen, die Karte vorsichtig mit dem Blutstropfen in Kontakt bringen, ohne jedoch die Karte mit dem Finger zu berühren.
15. Wiederholen des Vorgehens möglichst bei den restlichen vier Kreisen auf der Karte.
16. Die Kreise sollen innerhalb der Markierungen möglichst vollständig (mindestens zu zwei Dritteln) mit Blut befüllt werden.
17. Auf der Rückseite der Karte prüfen, dass die Kreise vollständig mit Blut durchtränkt sind.
18. Nach der Blutentnahme die Kompresse für mindestens eine Minute fest auf die Einstichstelle drücken, damit die Blutung stoppt. Kleben eines der Pflaster auf die Einstichstelle.
19. Die Blutstropfen auf der Karte für drei bis vier Stunden bei Raumtemperatur trocknen lassen.
20. Darauf achten, dass die Karte nicht auf eine Wärmequelle zur Trocknung gelegt wird.
21. Nach der Trocknung, die Blutentnahmekarte verschließen und zu dem Trockenmittel in den durchsichtigen Plastikbeutel legen und diesen anschließend verschließen.
22. Den Plastikbeutel mit der Karte in den Versandumschlag legen. Den Beutel mit dem Abstrichröhrchen in den Versandumschlag legen. Den voradressierten Freiumschlag möglichst noch am selben Tag in einen Briefkasten einwerfen oder zur Post bringen.

Weitere Informationen zur Kapillarblutabnahme einschließlich eines Videos finden sich im Internet unter „www.lid-studie.de/cov19“ und „www.euroimmun.com/de/blutabnahme“.

5.2.2 Labordiagnostik

5.2.2.1 PCR-Testung auf das SARS-CoV-2-Genom

Für den Nachweis des SARS-CoV-2-Genoms aus den Abstrichproben werden zwei verschiedene In-House-PCR-Tests parallel durchgeführt. Test 1 detektiert das E-Gen, angepasst nach Corman et al. 2020⁴ und kontrolliert mit einer simultan ablaufenden PCR mögliche Fehler bei der RNA-Extraktion sowie eine mögliche PCR-Inhibition. Test 2 ist spezifisch für SARS-CoV-2, liegt in der orf1ab-Region und kann simultan zum Nachweis des SARS-CoV-2-Genoms zelluläre Nukleinsäuren und damit die erfolgreiche Probenahme nachweisen. Der Test gilt als positiv, wenn beide Einzeltests positiv sind. Die beiden SARS-CoV-2-Tests wiesen in einer Methodenstudie eine Nachweisgrenze von 3,9 bzw. 3,6 Kopien/Reaktion bei einer 95 % Nachweiswahrscheinlichkeit auf; die Spezifität kann auf laboranalytischer Ebene nach Corman et al. bis zu 100 % betragen.⁵ Bedingt durch das relativ kleine Zeitfenster, in dem bei infizierten Menschen im Mund-Nasen-Raum Virusmaterial nachweisbar ist, und mögliche Handhabungsprobleme bei den Probenahmen liegt die Sensitivität des Testverfahrens unter 100 %.

Die PCR-Untersuchung des Mund-Nase-Abstrichs gibt Hinweise auf eine akute Infektion mit dem neuen Coronavirus. Sollte das Virus im Abstrich nachgewiesen werden, erfolgt umgehend eine Information an die betroffene Person zusammen mit Verhaltenshinweisen (siehe Kapitel 5.7). Gleichzeitig wird entsprechend den gesetzlichen Vorschriften das zuständige Gesundheitsamt informiert.

5.2.2.2 Bestimmung von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern

Die Trockenblutproben werden vor der Analyse ausgestanzt und extrahiert. Zur Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das neue Coronavirus wird der kommerzielle Labortest "Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG)" der Firma EUROIMMUN eingesetzt. Der Test wurde von verschiedenen Laboren (u.a. vom Nationalen Konsiliarlaboratorium für Coronaviren an der Charité Berlin, Prof. Drosten) validiert und weist mit einer Sensitivität von 93,8% und einer Spezifität von 99,6% gute Testgüteeigenschaften und geringe Kreuzreaktivitäten auf. Der Einsatz des Tests in zahlreichen nationalen und internationalen Studien erleichtert Vergleiche der gemessenen Seroprävalenz. Die Analysen werden automatisiert auf dem Hochdurchsatz-Analyzer "EUROLab Workstation ELISA" der Firma EUROIMMUN durchgeführt. Wie bei allen Testverfahren mit einer Spezifität < 100 % ist – insbesondere bei einer geringen Seroprävalenz in der Bevölkerung – ein gewisser Anteil falsch positiver Testergebnisse unvermeidbar. Daher werden die im ELISA reaktiven Proben gegebenenfalls in gelöster Form an ZBS1 zur Durchführung eines NT-ELISAs als Bestätigungstest gegeben.

Die Untersuchung auf IgG-Antikörper gibt Hinweise darauf, ob die betreffende Person schon einmal mit dem neuen Coronavirus SARS-CoV-2 Kontakt hatte. Ob und ggf. wie lange damit eine Immunität gegen das neue Coronavirus verbunden ist, kann derzeit noch nicht sicher beurteilt werden. Daher sollten auch bei einem Nachweis von Antikörpern im privaten und beruflichen Umfeld vorsorglich weiterhin die allgemein empfohlenen Hygiene- und Verhaltensregeln einhalten werden. Für Personen ohne Antikörpernachweis gilt dies ohnehin.

⁴ Corman et al. (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 25(3): 2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

⁵ ebd.

Mit Einwilligung der Studienteilnehmenden werden die Reste der Abstrich- und Trockenblutproben eingefroren, um sie für spätere wissenschaftliche Fragestellungen und Forschungszwecke zur Verbreitung von Viren in der Bevölkerung pseudonymisiert nutzen zu können. Die Vernichtung der Proben erfolgt nach spätestens 10 Jahren.

5.2.3 Befragungsinhalte und -methoden

Im Befragungsteil der Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) kommt ein einseitiger Kurzfragebogen auf Papier zum Einsatz, der von jedem Erwachsenen im Haushalt jeweils selbst ausgefüllt wird. Der Fragebogen enthält Fragen zu vorherigen Rachenabstrich-Tests auf SARS-CoV-2 und den Testergebnissen, zu den Gründen für vorherige Testungen, zur Dauer eventuell aufgetretener Symptome, zum Verlauf einer möglicherweise bekannten SARS-CoV-2-Infektion im Vorfeld der Studie und zu aktuell bestehenden Symptomen.

5.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt in den Haushalten der Studienpersonen. Die Studienpersonen führen die biologische Probenentnahme (Blutprobe, Mund-Nase-Abstrich) per mitgelieferten Probenentnahmesets jeweils als Selbstbeprobung bei sich durch und füllen jeweils den Kurzfragebogen schriftlich aus.

Die entnommenen Bioproben werden von den Teilnehmenden an das RKI versendet. Um eine spätere Zuordnung der Testergebnisse zu den bei Kantar gespeicherten Personendaten und die Verknüpfung mit den Befragungsdaten zu ermöglichen, wird jedem volljährigen Haushaltsmitglied ein Personenbogen mit mehreren Abzieh-Etiketten zugeschickt. Jedes Etikett ist mit einem maschinenlesbaren Barcode und einer Teilnehmendenummer in Klarschrift bedruckt. Die Teilnehmenden sollen das Blutabnahmekärtchen und das Abstrichröhrchen entsprechend der Anleitung mit den jeweils dafür vorgesehenen Etiketten bekleben, bevor diese in den Rückumschlag gesteckt und verschickt werden.

Auf den Personenbögen sind auch Etiketten für den Kurzfragebogen und die Einwilligungserklärung enthalten. Die Teilnehmenden sollen die entsprechend gekennzeichneten Etiketten in den jeweils dafür vorgesehenen Feldern auf den Dokumenten anbringen. Anschließend werden die Fragebögen zusammen mit den Einwilligungserklärungen an das Feldinstitut Kantar zurückgesendet, dort gescannt und als einfache Rechteckfiles mit dem im SOEP ansonsten verwendeten Personenidentifizierer erweitert.

5.4 Ergebnismitteilungen

Die Laborergebnisse von PCR-Virusnachweis und Antikörperuntersuchung werden den Studienteilnehmenden in einem pseudonymisierten Ergebnisbericht schriftlich mitgeteilt, sobald alle Ergebnisse vorliegen. Bei PCR-positiven und -grenzwertigen Abstrichproben erfolgt vorab eine zeitnahe Information der Betroffenen und ggf. eine gesetzlich vorgeschriebene Meldung an das zuständige Gesundheitsamt.

5.4.1 Messergebnisse ohne Auffälligkeiten

Messergebnisse, die keinen gesonderten Kontakt zu Studienteilnehmenden erfordern und nicht einer gesetzlichen Meldepflicht unterliegen, werden ausschließlich auf schriftlichem Wege mitgeteilt. Hierzu werden durch das epidemiologische Zentrallabor individuelle pseudonymisierte Ergebnisberichte

erzeugt und per Cryptshare-Server an Kantar Health übermittelt. Dort werden die pseudonymisierten Ergebnisberichte datenschutzkonform in anschließend verschlossene Briefumschläge eingelegt und durch Kantar zusammen mit einem Begleitschreiben postalisch an die Teilnehmenden verschickt. Vor der Versendung wird nochmals geprüft, ob eine gültige Einwilligung in die Studienteilnahme vorliegt. Ist dies nicht der Fall, wird die Ergebnismitteilung nicht versendet, sondern die/der Teilnehmende an die Rücksendung der Einwilligungserklärung erinnert.

5.4.2 Messergebnisse mit Auffälligkeiten

Messergebnisse mit Auffälligkeiten sind solche Ergebnisse, die eine zeitnahe Information der/des betroffenen Teilnehmenden durch das ärztliche Studienpersonal erfordern oder die einer gesetzlichen Meldepflicht unterliegen. In diesen Fällen werden die Personen- und Kontaktdaten (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Bundesland, Anschrift) der/des betroffenen Teilnehmenden durch Kantar dem ärztlichen Studienpersonal im epidemiologischen Zentrallabor per Cryptshare übermittelt. Die Kontaktaufnahme durch das ärztliche Studienpersonal mit Teilnehmenden erfolgt schriftlich. Für die schriftliche Benachrichtigung stehen Formschreiben zur Verfügung.

5.4.2.1 Meldepflichtige Messwerte

Nach Bekanntwerden eines positiven PCR-Ergebnisses erfolgen innerhalb von 24 Stunden die Meldung an das zuständige Gesundheitsamt und die Information der/des Teilnehmenden. Die Meldung an das Gesundheitsamt erfolgt in der Regel auf dem im betroffenen Bundesland gültigen Meldeformular mit elektronischem Versand über den Cryptshare-Server oder sonst auf dem Postweg, falls der elektronische Meldeweg nicht möglich ist. Das ärztliche Studienpersonal schickt der/dem Betroffenen direkt im Anschluss an die Meldung ans Gesundheitsamt eine schriftliche Benachrichtigung unter Anlage eines Informationsblatts mit Verhaltenshinweisen.

5.4.2.2 Grenzwertige Messergebnisse

Im Fall eines grenzwertigen PCR-Ergebnisses auf SARS-CoV-2 wird der/die Studienteilnehmende vom ärztlichen Studienpersonal innerhalb von 72 Stunden nach Bekanntwerden des Messwerts schriftlich kontaktiert, um eine Wiederholung der PCR-Untersuchung beim Gesundheitsamt zu empfehlen. Zusätzlich nimmt das ärztliche Studienpersonal telefonisch sowie schriftlich via Cryptshare mit dem zuständigen Gesundheitsamt Kontakt auf.

5.4.3 Rückfragemöglichkeit zu Laborergebnissen

Im Begleitschreiben zur Ergebnismitteilung wird den Studienteilnehmenden eine Internet-Adresse mit den häufigsten Fragen und Antworten (FAQ-Liste), laboranalytischen Detailinformationen und weiterem Informationsmaterial zu den Themen COVID-19 und SARS-CoV-2 genannt. Im Falle komplizierterer Einzelfragen können sich Teilnehmende über ein Kontaktformular an das ärztliche Studienpersonal im Epidemiologischen Zentrallabor des RKI wenden. Zusätzlich betreibt Kantar eine telefonische Studien-Hotline, an die sich Teilnehmende mit allen Fragen wenden können.

5.5 Qualitätssicherung

Während der gesamten Studie finden prozessbegleitende Qualitätssicherungsmaßnahmen statt. Dies erfolgt bei allen Projektbeteiligten (Kantar, DIW (SOEP-Gruppe) und RKI). Beispielsweise dokumen-

tiert Kantar bei der Datenerfassung alle Änderungen gegenüber den vorliegenden Originaldaten. Eventuelle Änderungen basieren auf den etablierten Prüfroutinen des SOEP, die bei dem Scannen von Papierfragebögen des SOEP bereits eingesetzt werden. Die SOEP-Gruppe führt ein begleitendes Monitoring der Feldphase durch und berät Kantar in der Durchführung der Studie. Zudem werden die erhobenen Daten aus den Kurzfragebögen auf Konsistenz geprüft.

Auf Seiten des RKI finden zum einen in den verschiedenen Themenbereichen (z.B. Datenmanagement, Labor) Qualitätssicherungsmaßnahmen Anwendung. So erfolgt beispielsweise für die Laboruntersuchungen zur Qualitätssicherung und Vermeidung von Probenverwechslungen eine Dokumentation sämtlicher Vorgänge ab dem Eintreffen der Proben im RKI. Zum anderen werden die Studienprozesse durch ein Team der internen Qualitätssicherung der Abteilung 2 begleitet, mit Schwerpunkten in folgenden Bereichen:

Kommunikation: Zwischen dem Team der internen Qualitätssicherung und der Studienleitung am RKI findet ein enger Austausch über qualitätsrelevante Strukturen und Prozesse, Auffälligkeiten, Handlungsempfehlungen und Prozessoptimierungen statt. Das interne Qualitätssicherungs-Team ist Teil der Teilprojektleiterrunde, welche in einem wöchentlichen Jour fixe tagt, und ist in die Steuerungsgruppensitzungen innerhalb des RKI eingebunden. Ein regelmäßiger Austausch mit der Qualitätssicherung von Kantar und dem SOEP wird angestrebt.

Dokumente: Das interne Qualitätssicherungs-Team prüft Studiendokumente des RKI (u. a. Studienprotokoll, standardisierte Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures (SOP), Aufzeichnungen) und sieht einen Abgleich mit Dokumenten von Kantar und dem SOEP vor.

Prozessbegleitungen: Stichprobenartige Begleitungen der Studienprozesse, u. a. im RKI-internen Datenmanagement und Labor, sollen durch das Team der internen Qualitätssicherung erfolgen. Dafür werden Prüfroutinen entwickelt und entsprechende Prüfdokumente (z. B. Checklisten) erstellt. Sollten Schulungen am RKI stattfinden, werden diese ebenfalls prozessorientiert mit Hilfe von Prüfdokumenten begleitet.

Berichterstattung: Als Nachweis für eine regelmäßige Qualitätssicherung der Strukturen und Prozesse werden Berichte angefertigt. Ergebnisse werden an die Studienleitung kommuniziert.

6 Statistische Methoden und Fallzahlschätzung

Die Bruttostichprobe der Studie CORONA-MONITORING bundesweit (RKI-SOEP-Studie) umfasst ca. 34.000 Personen aus 19.000 Haushalten. Bei einer angenommenen Rücklaufquote von 62% kann folglich mit einer Ausschöpfung von ca. 21.000 Personen gerechnet werden. Abzüglich 15% nicht auswertbarer Tests beim Mund-Nase-Abstrich und 10% beim Antikörper-Test ergibt sich somit eine geschätzte Anzahl von 17.850 gültigen PCR-Tests und schätzungsweise 19.000 gültigen Antikörper-Tests.

Auf Haushaltsebene kann von einer Ausschöpfung von 70% ausgegangen werden, d.h. man kann von ca. 13.300 Haushalten ausgehen, in denen mindestens ein Test (Mund-Nase-Abstrich oder Antikörper-Test) erfolgreich realisiert werden konnte. Angewandt auf die Bruttostichprobe ergibt sich eine Verteilung von im Schnitt 121 Haushalten pro Kreis bzw. kreisfreier Stadt, die im Rahmen des SOEP für Befragungen angegangen werden, von denen somit im Mittel für 84 Haushalte pro Kreis bzw. kreisfreier Stadt. Von allen Kreisen und kreisfreien Städten in Deutschland hatten 326 im Zeitraum

von 1. April bis 2. Juli 2020 eine Covid-19-Inzidenz größer 100 Personen pro 100.000 Einwohnern. Von diesen Kreisen und kreisfreien Städten sind 100% im SOEP enthalten.

Auf Basis der Meldezahlen für SARS-CoV-2-Infektionen (343 Fälle pro 100.000 Einwohner, Stand 28.09.20) und mit Fortschreibung der Werte unter Annahme von 14 neuen Fällen pro 100.000 Einwohner pro Woche ist für die Mitte der Feldphase (nach ca. 6 Wochen) eine bundesweite kumulative Meldeinzidenz von rund 430 Fällen pro 100.000 Einwohnern zu erwarten. Setzt man einen Grad der Untererfassung um den Faktor 4–6 an, so kann man im Mittel von einer zu schätzenden Seroprävalenz von 1,7–2,6% ausgehen. Sollten die Fallzahlen noch stärker ansteigen, wirkt sich das günstig auf die Genauigkeit der in der Studie erhaltenen Schätzer aus.

Die erwartete Stichprobengröße von etwa 19.000 Personen entspricht einer effektiven Stichprobengröße von rund 6.800 Personen (Designeffekt von 2,8). Dabei handelt es sich um eine grobe Abschätzung des Designeffekts, der auch von der regionalen Verteilung der tatsächlich an der Studie Teilnehmenden auf die Kreise und Gemeinden abhängt. Die bei den genannten Annahmen erwarteten Konfidenzintervallbreiten zeigt die folgende Tabelle.

Auswertepopulation	Höhe der Seroprävalenz	Erwartete Zahl an Seropositiven	Erwartete Breite des 95%-Vertrauensintervalls
Gesamtbevölkerung	2 %	380	1,7 - 2,4%
	3 %	570	2,6 - 3,4%
Bevölkerung nach vier (gleich stark besetzten) Altersgruppen	2 %	95	1,4 - 2,8%
	3 %	142	2,3 - 3,9%

Zur Schätzung von Prävalenzen bezogen auf den Raum (Bundeslandebene, Kreise und kreisfreie Städte) werden gewichtete Populationsschätzer wie Populationsanteile herangezogen. Bei der Gewichtung werden die für das SOEP erstellten Gewichtungsvariablen ergänzt um regionale Informationen zur kumulativen Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen, wie sie sich aus der Meldestatistik nach dem Infektionsschutzgesetz ergeben. Zusätzlich wird die Stichprobe nach Alter, Geschlecht und Region an die Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts und die Bildungsverteilung der Stichprobe an die amtliche Bildungsverteilung aus dem deutschen Mikrozensus angepasst. Zur Schätzung werden Survey-Prozeduren aus etablierten Statistikprogrammen (SAS, Stata oder R) verwendet, wobei die Korrelation innerhalb von Haushalten sowie innerhalb von Gemeinden berücksichtigt wird. Konfidenzintervalle werden unter Verwendung eines geclusterten Bootstraps-Verfahrens zum 95%-Niveau berechnet.

Prävalenzschätzungen werden u.a. für die folgenden infektionsepidemiologischen Indikatoren vorgenommen, für die Gesamtbevölkerung und stratifiziert nach Altersgruppen, Geschlecht, Merkmalen des sozioökonomischen Status und weiteren, im Rahmen des SOEP erhobenen Variablen:

- a. Seroprävalenz: Anteil der Personen mit positivem IgG-Antikörnernachweis
- b. Grad der Untererfassung: Umfang unerkannter SARS-CoV-2-Infektionen (Faktor, mit dem die Zahl der gemeldeten Fälle multipliziert werden muss, um auf die Gesamtzahl der Fälle zu kommen; sowie Anteil der unerkannten Infizierten an allen SARS-CoV-2-Infektionen)

- c. Infektionsquote: Anteil der Personen mit positivem Antikörpernachweis oder mit positivem PCR-Test (Mund-Nase-Abstrich), ggf. unter Einbeziehung eines selbstberichteten positiven PCR-Tests vor Studienteilnahme
- d. Anteil der durch PCR-Test (Mund-Nase-Abstrich) neu entdeckten akuten Fälle

Dabei werden die Ergebnisse der eingesetzten Tests für ihre Sensitivität und Spezifität korrigiert. Korrelative Zusammenhänge zwischen Hintergrundfaktoren (z.B. individuelle Merkmale oder regionale Kontexte) werden mittels gewichteter Zusammenhangsmaße (wie etwa Odds Ratios, average adjusted predictions oder attributablen Risiken aus logistischen Regressionsmodellen oder Poisson-Modellen) bewertet. Veränderungen über die Zeit (unter Verwendung bereits vorliegender Informationen aus dem SOEP) können z.B. mittels Multi-State-Modellen untersucht werden.

7 Datenschutz

Alle Studien des Robert Koch-Instituts unterliegen der strikten Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG). Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Teilnehmenden werden über die Ziele und Inhalte der Studie sowie über den Datenschutz informiert und geben ihre schriftliche Einwilligung (informed consent). Das Datenschutzkonzept der RKI-SOEP-Studie wurde den Datenschutzbeauftragten des RKI, des DIW und von Kantar vorgelegt und von diesen geprüft; die geplante Datenverarbeitung wird von allen drei Datenschutzbeauftragten für zulässig beziehungsweise datenschutzrechtlich unbedenklich erachtet.