

CoV-Immun-AT Studie: Design einer österreichweiten seroepidemiologischen Studie

IHS Symposium „Leben mit Corona“, Session 2



Assoz. Prof. PD Dr. Peter Willeit MPhil PhD

Clinical Epidemiology Team, Medizinische Universität Innsbruck

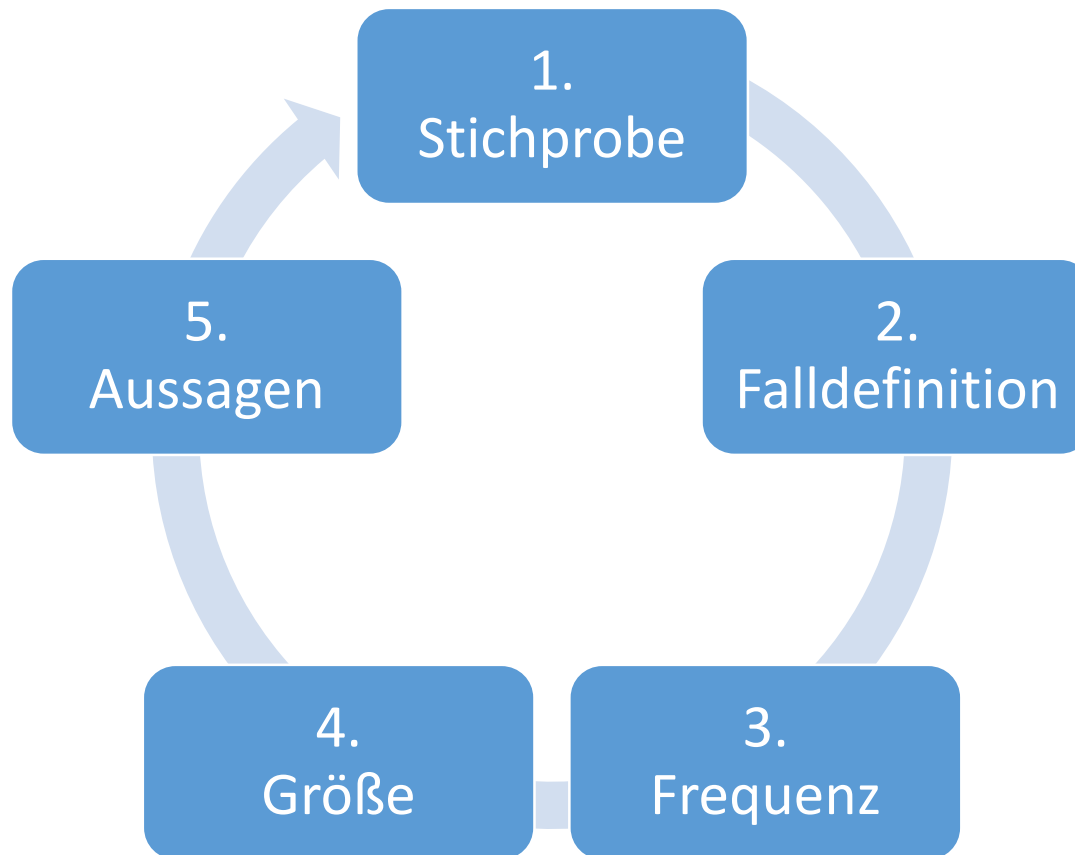


@PeterWilleit

Überblick

Ziel: Präsentation des Studienkonzepts, breite Diskussion

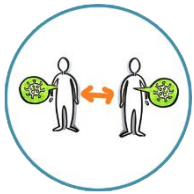
Team: Medizinische Universitäten Innsbruck, Wien, Graz,
Institut für Höhere Studien, MCI, aks gesundheit GmbH
+ internationale Expertise (Cambridge, LSHTM, Braunschweig)



WHO Unity Studies – Early Investigations Protocols

Internationale Kooperation, Entwicklung von Studiendesigns,
Durchführung weltweiter serologischer Studien (SOLIDARITY II)

Arten von Studien



First Few
Cases (FFX)



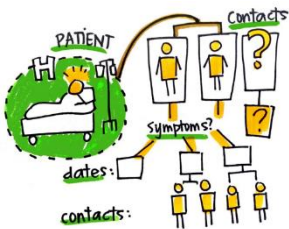
Surface
Sampling



Household
transmission



Population-based
seroepidemiological
studies



Risk factors among
health workers

SARS-CoV-2 Immunity in Austria (CoV-Immun-AT) Study

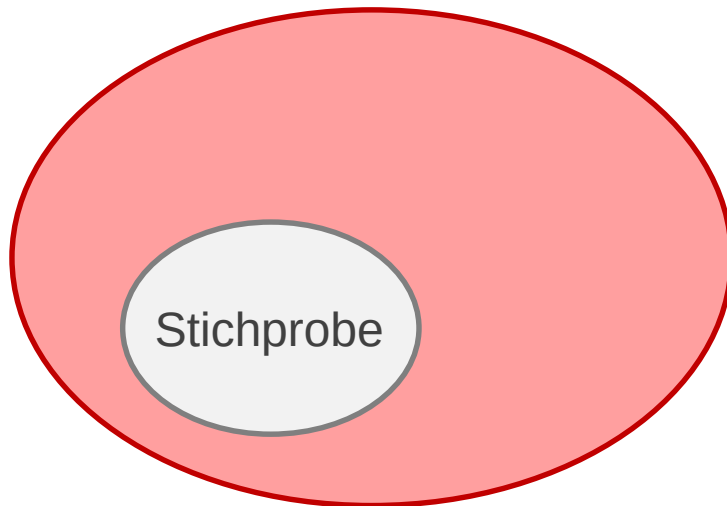
ABSTRACT

This study protocol proposes a study to determine the prevalence of SARS-CoV-2 immunity in the Austrian population. The protocol was composed by an interdisciplinary group of experts in epidemiology, public health and primary care. It has been prepared following WHO guidelines¹ with adaptation to the local context in Austria. The study will include 5000 individuals randomly selected from the general population. COVID-19 seropositivity will be assessed repeatedly in the same set of individuals ('serial measurements'). The study will allow estimation and monitoring of key epidemiological measures (i.e. age-specific infection cumulative incidence, fraction of asymptomatic or subclinical infections, risk factors for infection, case fatality ratio, antibody titer response). It will thereby provide the scientific evidence that will crucially inform upcoming public health responses and policy decisions in Austria. The study protocol is written in English to facilitate international cooperation with external advisors and the WHO.

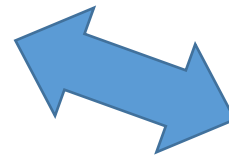
I. Auswahl der Stichprobe

Gesamtpopulation

Alle Personen, die in Österreich leben



Stichprobe



Wie werden Probanden ausgewählt?

Optionen:

- Öffentliche Aufrufe
- Blutspender*innen
- Bestehende Kohorten
- Telefonbuch
- Zentrales Melderegister
- ...

Liegt eine Selektion vor?

Einflussfaktoren:

- Lebensstil
- Soziale Faktoren
- AK-Status herausfinden
- ...

I. Auswahl der Stichprobe

Ist eine Studie repräsentativ?

I. Teilnehmer*innenrate

Statistik-Austria Validierungsstudie SARS-CoV-2-Antikörpertests

Experimentelle Studie - Schwerpunkttestung Antikörper: 540 Personen brutto wurden eingeladen an der Studie teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. 283 Personen haben den Fragebogen letztlich ausgefüllt und sich bereiterklärt, Probenentnahmen zur PCR-Analyse, Schnelltests und eine Blutabnahme durchführen zu lassen. Wenn davon ausgegangen wird, dass durch die postalische Versendung ca. 5-10% der angeschriebenen Personen neutral (wegen Umzug usw.) ausfallen, entspricht dies einem Rücklauf von rund 55%. Bei 269 Personen konnte ein Nasen-Mund-Rachen-Abstrich, ein Antikörper Schnelltest sowie eine Blutabnahme durchgeführt werden.

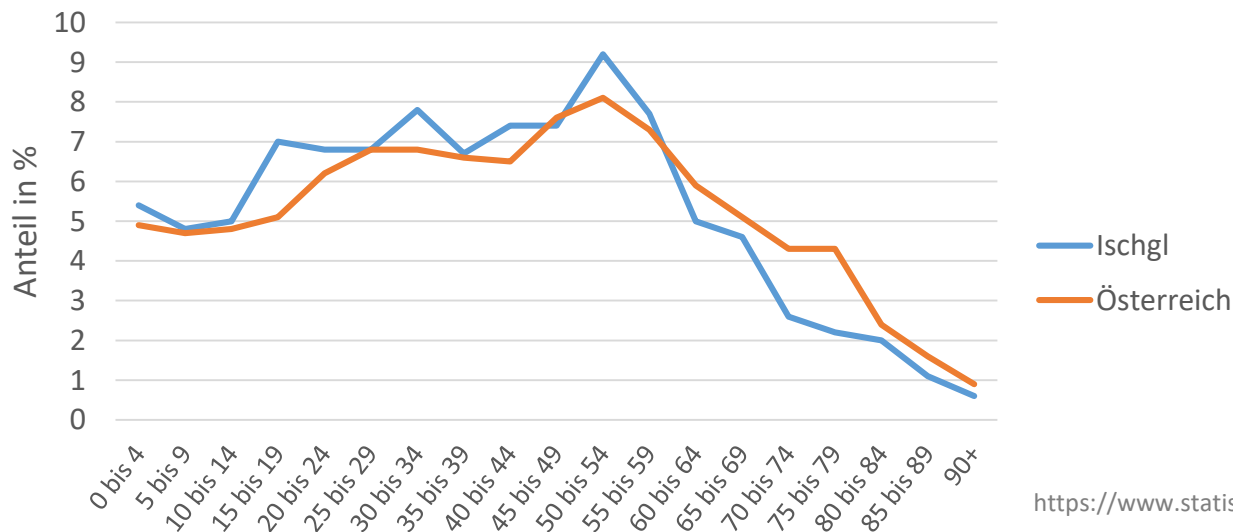
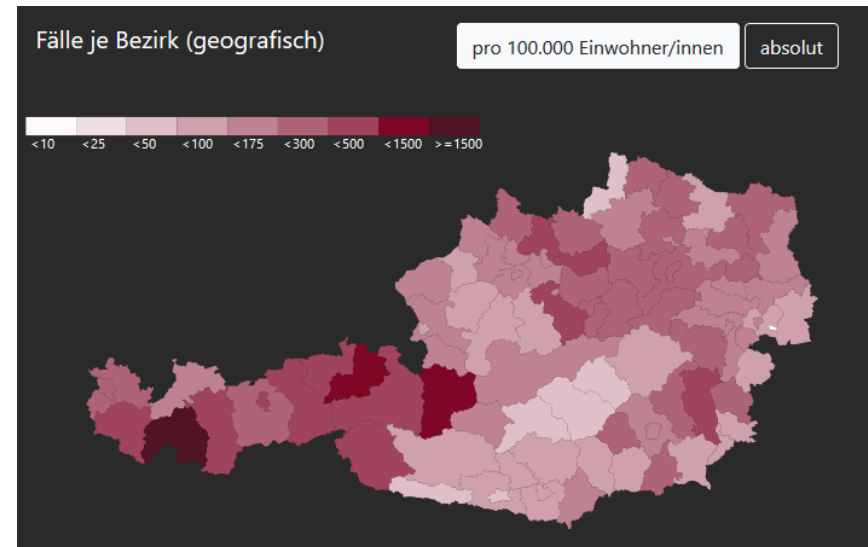
Ischgl-Studie

79 Prozent der Ischglerinnen und Ischgler hatten sich nach Einladung durch die Medizinische Universität Innsbruck bereit erklärt, vom 21. bis 27. April 2020 an der Studie teilzunehmen, sodass schließlich 1.473 ProbandInnen (1.259 Erw., 214 Kinder) aus 479 Haushalten für die PCR- und Antikörpertestung zur Ermittlung bestehender bzw. überstandener Infektionen sowie für die Befragung zu Symptomen und Infektionsverlauf zur Verfügung standen. Da es sich bei Ischgl um

I. Auswahl der Stichprobe

Ist eine Studie repräsentativ?

1. Teilnehmer*innenrate
2. Geographische Abdeckung
3. Alters- und Geschlechtsverteilung



I. Auswahl der Stichprobe

Ist eine Studie repräsentativ?

1. Teilnehmer*innenrate
2. Geographische Abdeckung
3. Alters- und Geschlechtsverteilung
4. Vergleich Teilnahme Ja/Nein, Direkte und indirekte Standardisierung

Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study

model of the assay sensitivity and specificity to adjust our estimates for test performance while propagating uncertainty around test performance into final seroprevalence estimates. To generate population-representative seroprevalence estimates we post-stratified our modelled results accounting for the age and sex distribution in the canton of Geneva.¹¹ We implemented this model in the Stan probabilistic programming language¹² and used the *rstan* package to run the model and analyse outputs. Model code is available online. We ran 5000 iterations

Published Online
June 11, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)

I. Auswahl der Stichprobe

Vorschlag für CoV-Immun-AT

1. Österreichweit (stratifiziert nach Bundesländern)
2. Zufällige Auswahl an Haushalten über das zentrale Melderegister
3. Eine Person pro Haushalt
4. Ausschluss von Altersheime, Heime für Studierende und Gefängnisse (separate Untersuchungen)

2. Falldefinition

Definition Seropositivität

- „Eine Person, die Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut hat“

2. Falldefinition

Definition Seropositivität

- „Eine Person, die Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut hat“
- Auswahl eines Assays

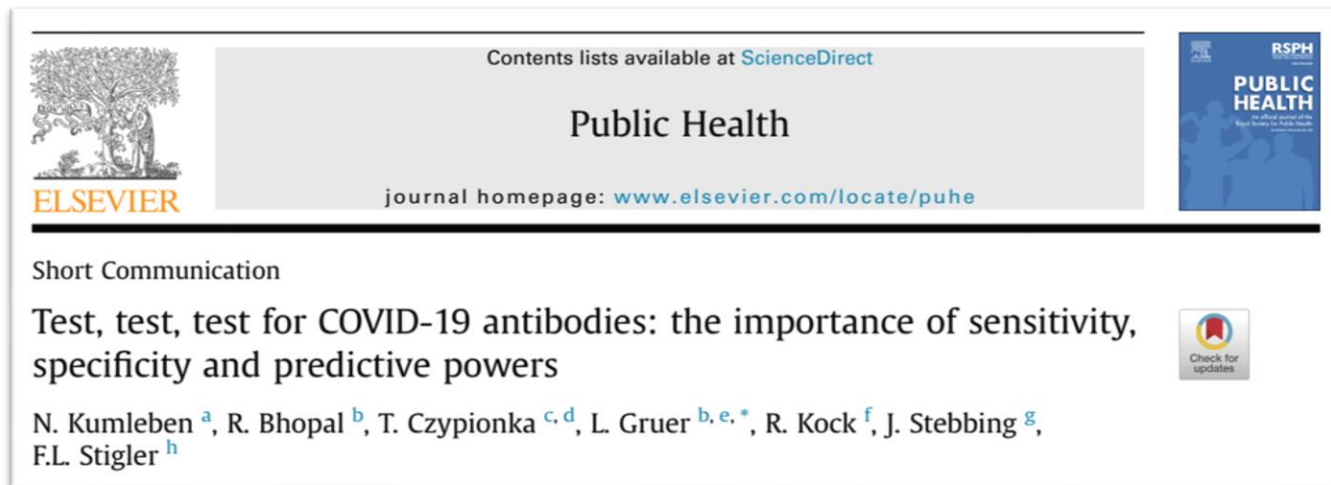
Art	Dauer	Aussage
Rapid Diagnostic Tests (RDT)	10-30 Minuten	Qualitativ
Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	2-5 Stunden	Quantitativ
Chemiluminescent immunoassay (CLIA)	1-2 Stunden	Quantitativ
Neutralization assay	3-5 Tage	Funktionell

Sensitivität / Spezifität? Krankheitsstadium?

2. Falldefinition

Definition Seropositivität

- „Eine Person, die Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut hat“
- Auswahl eines Assays
- Bedeutung der Spezifität bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit



Zwei hypothetische Beispiele

Beispiel 1: 5% Prävalenz, 90% Sensitivität, 90% Spezifität

Test result	Truly positive	Truly negative	Total
Positive	4,500	9,500	14,000
Negative	500	85,500	86,000
Total	5,000	95,000	100,000

→ PPV 32.1%
NPV 99.4%

Beispiel 2: 5% Prävalenz, 80% Sensitivität, 99% Spezifität

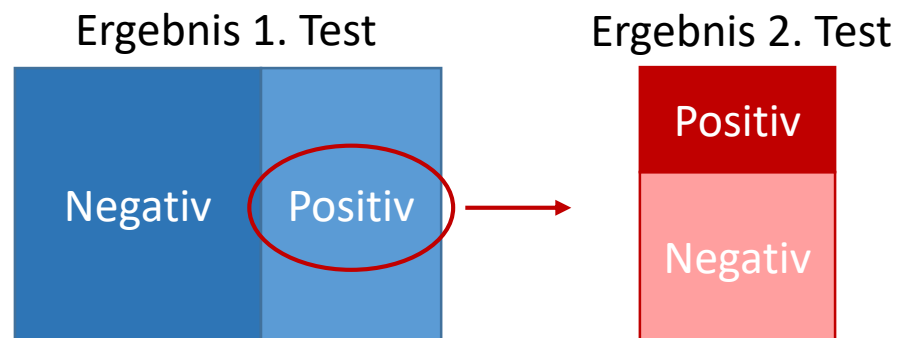
Test result	Truly positive	Truly negative	Total
Positive	4,000	950	4,950
Negative	1,000	94,050	95,050
Total	5,000	95,000	100,000

→ PPV 80.8%
NPV 98.8%

2. Falldefinition

Definition Seropositivität

- „Eine Person, die Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut hat“
- Auswahl eines Assays
- Bedeutung der Spezifität bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit
- Sequentielles Testen!



2. Falldefinition

Vorschlag für CoV-Immun-AT

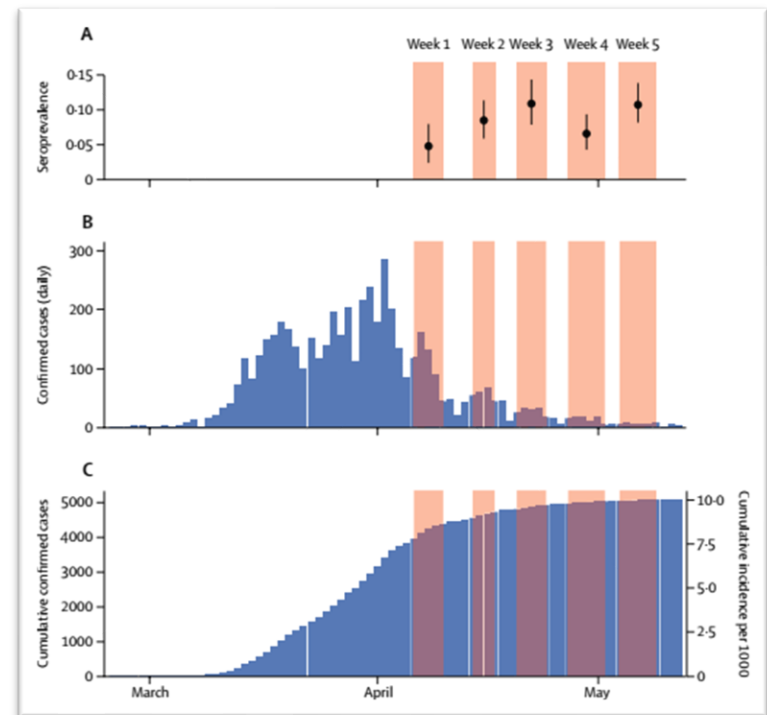
1. Sequentielle Durchführung eines ELISAs und eines Neutralisationsassays
2. Quantifizierung von Sensitivität und Spezifität ⇔ Korrekturverfahren
3. Biobanking
4. Begleitende Durchführung von PCR-Tests

3. Untersuchungsfrequenz

Vorschlag für CoV-Immun-AT

1. Longitudinales Studiendesign
2. Serielle Untersuchungen derselben Personen
3. Frequenz je nach Zahl registrierter Neuerkrankungen (4-6 Wochen im exponentiellen Wachstum)
4. Inzidenzberechnung, Stabilität der Antikörper-Spiegel

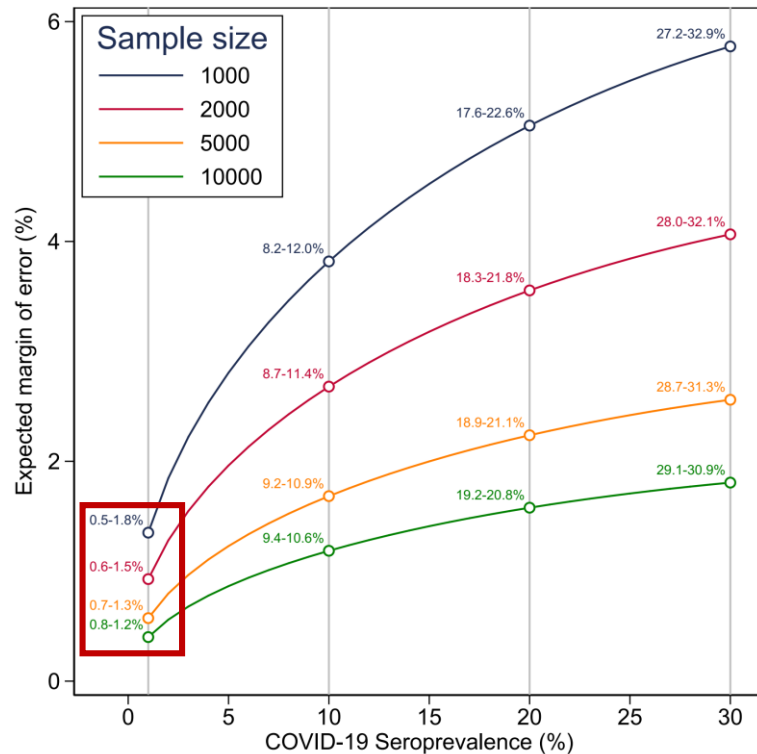
Beispiel: Genfer Studie



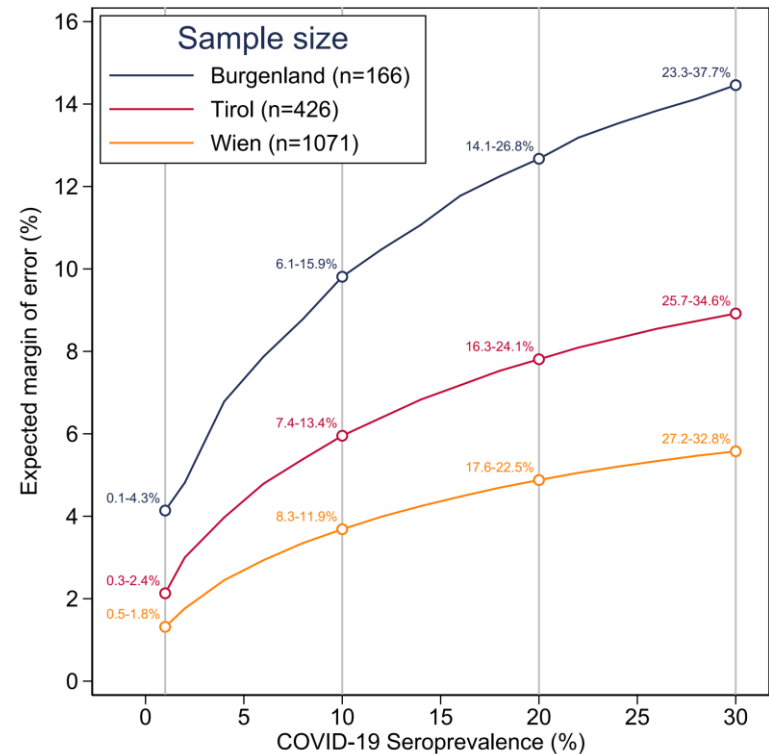
4. Größe der Studie

Vorschlag für CoV-Immun-AT

95% Konfidenzintervalle je nach Größe



Subgruppen mit n=5000



5. Mögliche Aussagen

Berechnung epidemiologischer Parameter

Primäres Ziel

- Quantifizierung der Prävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern, gesamt und separat für Altergruppen (WHO) und für Bundesländer

Weiterführende Fragestellungen

- Asymptomatische Verläufe
- Schwerwiegende Verläufe
- Risikofaktoren für eine Infektion
- Case fatality ratio / infection fatality ratio (extended follow-up)
- Kinetik der Antikörpertiter

CoV-Immun-AT Studie

Wichtigste Charakteristika

- Repräsentative Studie für die österreichische Allgemeinbevölkerung
- Sequentielle Testung ELISA + Neutralisationsassay
- Longitudinales Studiendesign
- Statistisch aussagekräftig mit 5000-10000 Personen

Added value

- Quantifizierung wichtiger epidemiologischer Parameter
- Monitoring über die nächsten ~12 Monate
- Unterstützung von Entscheidungsprozessen z.B. bei Public Health Maßnahmen