aerzteblatt.de

MEDIZIN: Originalarbeit

# Impfstoff-induzierte oder hybride Immunität und COVID-19-bedingte Sterblichkeit während der Omikron-Welle

## Eine retrospektive Beobachtungsstudie bei älteren Menschen

*Vaccine-induced or hybrid immunity and COVID-19-associated mortality during the Omicron wave—a retrospective observational study in the elderly*

Dtsch Arztebl 2023; 7. März 2023; DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0051; ONLINE *first*

Weigert, Maximilian; Beyerlein, Andreas; Katz, Katharina; Schulte, Rickmer; Hartl, Wolfgang; Küchenhoff, Helmut



Hintergrund: Für Deutschland ist nicht abschließend geklärt, inwieweit eine Impfstoff-induzierte oder hybride Immunisierung vor Versterben während der Omikron-Welle schützt.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden 470 159 bayerische Fälle ≥ 60 Jahre ausgewertet, die zwischen dem 01.01. und dem 30.06.2022 positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden. Anhand von Cox-Modellen wurden – abhängig vom Geschlecht, Alter, Zeitpunkt der Infektion und von verschiedenen Immunitätsniveaus – adjustierte Hazard Ratios (aHR) für das Versterben bis 60 Tage nach Infektion geschätzt.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum wurden 3 836 COVID-19-assoziierte Todesfälle registriert (Fallsterblichkeitsrate 0,82 %). Das Sterberisiko war bei höherem Immunitätsniveau signifikant niedriger als bei ungeimpften Fällen (aHR für ein vollständiges primäres Immunitätsniveau, falls innerhalb von sechs Monaten vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht: 0,30 95-%-Konfidenzintervall: [0,23; 0,39]; falls vor mehr als sechs Monaten erreicht: aHR 0,46 [0,35; 0,60]). Ein geboostertes Immunitätsniveau verringerte das Sterberisiko weiter (falls innerhalb von drei Monaten erreicht: aHR 0,17 [0,15; 0,20]; falls vor mehr als drei Monaten erreicht: aHR 0,25, [0,21; 0,29]).

Schlussfolgerung: Bei älteren Menschen in Bayern war während der Omikron-Welle ein höheres Immunitätsniveau mit einem substanziellen, jedoch möglicherweise über die Zeit etwas abnehmenden Schutz vor einem Versterben assoziiert. **In older people in Bavaria, a higher level of immunity was associated with substantial, but possibly somewhat decreasing over time, protection against death during the omicron wave.**

Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Impfungen oder hybrider Immunität (durch vorherige Infektion und Impfung erworbene Immunität) während der Omikron-Welle liegen bisher hauptsächlich durch internationale Studien vor (1).

Wirksamkeitsstudien für Deutschland konzentrierten sich bislang auf die Hospitalisierung beziehungsweise Krankenhaussterblichkeit von Personen, die sich überwiegend während der Delta-Welle infiziert hatten (2, 3). Analysen des Robert Koch-Instituts (RKI) beruhen auf Methoden für aggregierte Daten, die keine Informationen über vorangegangene SARS-CoV-2-Infektionen enthalten und es auch nicht erlauben, die Risiken für das individuelle Alter und Geschlecht zu adjustieren beziehungsweise die Zeitspanne zwischen Impfung und Infektion zu analysieren (4).

Hier untersuchten wir Individualdaten, die diese Limitierungen nicht aufwiesen. So konnten wir präzisere Informationen zur Wirksamkeit unterschiedlicher Immunitätsniveaus im Hinblick auf das Sterberisiko während der Omikron-Welle gewinnen. Wir untersuchten gezielt die ältere Bevölkerungsgruppe, die am häufigsten von schweren COVID-19-Verläufen betroffen ist.

## Methoden

### Studiendesign und Zielgruppe

In dieser retrospektiven Kohortenstudie analysierten wir alle mittels „Real-Time-Polymerase Chain Reaction“ (RT-PCR) bestätigten SARS-CoV-2-Fälle, die zwischen dem 01.01.2022 und dem 30.06.2022 nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Bayern offiziell gemeldet und übermittelt worden waren (unabhängig davon, ob an COVID-19 erkrankt oder nicht). Ab Anfang Januar hatten die Meldungen der rasch dominierenden Omikron-BA.1- und -BA.2-Infektionen zunächst stark zugenommen; Ende Juni war deren relative Häufigkeit dann auf unter 10 % gefallen und die Omikron-BA.5-Variante überwog (5, 6).

Die zum Zwecke der Infektionsüberwachung erhobenen Daten lagen dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) vor. Die finale Datenextraktion erfolgte am 07.09.2022. Aus Datenschutzgründen wurden die individuellen Altersangaben bei der Datenextraktion in 5-Jahres-Alterskategorien umgewandelt.

### Datenmanagement

Die Daten beinhalten alle Todesfälle, bei denen nach ärztlicher Einschätzung COVID-19 direkte oder indirekte Todesursache war, sowie Todesfälle mit unbekannter oder nicht ermittelbarer Todesursache.

„Zeitpunkt der Infektion” beschreibt im Folgenden das angenäherte Datum der Infektion definiert als das Kalenderdatum, an dem entweder eine Infektion gemeldet wurde oder an dem erste Symptome auftraten (je nachdem, welches Datum früher lag). Zielvariable war die Überlebenszeit bis zum Tag 60 nach dem Zeitpunkt der Infektion. Somit erstreckte sich der Beobachtungszeitraum vom 01.01. bis zum 29.08.2022 (60 Tage nach dem 30.06.2022).

Das individuelle Immunitätsniveau wurde wie folgt klassifiziert: unbekannt, nicht geimpft, unvollständiges primäres Immunitätsniveau (eine Impfung ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion), vollständiges primäres Immunitätsniveau (zwei Impfungen oder eine Impfung in Kombination mit einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion), erreicht entweder mehr oder weniger als sechs Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion, geboostertes Immunitätsniveau (drei oder vier Impfungen oder zwei Impfungen in Kombination mit einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion), erreicht entweder mehr oder weniger als drei Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion. Fälle mit einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion, aber ohne Impfung, galten als ungeimpft.

### Statistische Analyse

Für die Hauptanalyse werteten wir alle Fälle älter als 59 Jahre aus und definierten für Fälle mit einem unbekannten Immunitätsniveau eine eigene Kategorie. Die Einbeziehung dieser Kategorie ermöglichte es uns, zusätzliche Informationen zu berücksichtigen, die in den Störgrößen enthalten waren.

Außerdem führten wir separate Analysen für Fälle älter als 79 Jahre und für Fälle mit bekanntem individuellen Immunitätsniveau durch. In zwei Sensitivitätsanalysen analysierten wir die 30-Tage- statt der 60-Tage-Letalität beziehungsweise nur die Todesfälle, bei denen in der Meldung COVID-19 als direkte Todesursache angegeben worden war.

Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodelle (7) wurden zur Schätzung des adjustierten Hazard Ratio (aHR), der Wirksamkeit und der absoluten Risikoreduktion (mit 95-%-Konfidenzintervallen [KI]) verwendet. Assoziationen mit der Höhe des Immunitätsniveaus wurden für Geschlecht, Alter und den Zeitpunkt der Infektion adjustiert. Die Wirksamkeit wurde definiert als die relative Verringerung des Sterberisikos (im Vergleich zu „ungeimpft“) in der infizierten bayerischen Bevölkerung über 59 beziehungsweise über 79 Jahre.

Einzelheiten zur Methodik sind im *eMethodenteil* beschrieben.

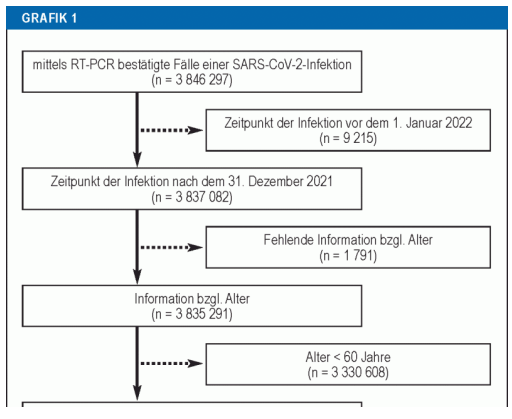
## Ergebnisse

Zwischen dem 01.01. und dem 30.06.2022 wurden in Bayern insgesamt 3 846 297 Fälle mit positivem RT-PCR-Befund gemeldet. Davon konnten 470 159 Fälle in die Hauptanalyse einbezogen werden *(Grafik 1)*. 248 312 Personen (52,8 %) waren weiblich und 48 (0,01 %) divers; 94 457 Personen (20,1 %) waren zum Zeitpunkt der Infektion älter als 79 Jahre.

1,7 % der infizierten Personen waren bereits zuvor mit SARS-CoV-2 infiziert gewesen.

**Grafik 1**
Flussdiagramm der Fallselektion anhand der STROBE-Kriterien

Bild vergrößern | Alle Bilder




3 836 Fälle verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (60-Tage-Fall-Sterblichkeitsrate (FSR) 0,82 %), wobei 25 % der Todesfälle bei Personen im Alter von 90 Jahren oder darüber auftraten. Die mediane Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Infektion und dem Tod betrug 8 Tage (Interquartilsbereich 4–14 Tage).

COVID-19 war in 2 663 Fällen (69,4 %) die direkte Todesursache; in 871 Fällen (22,7 %) trug COVID-19 indirekt zum Tod bei, und in 302 Fällen (7,9 %) war die Todesursache unbekannt oder konnte nicht ermittelt werden.

Demografische Daten und Sterberaten entsprechend dem Immunitätsniveau sind in *Tabelle 1* dargestellt. Bei den meisten Personen (n = 343 018, 73,0 %) war das Immunitätsniveau unbekannt. Bei bekanntem Immunitätsniveau hatten 79 083 Personen (62,2 %) ein geboostertes Immunitätsniveau, 15 652 ein vollständiges primäres Immunitätsniveau (12,3 %) und 19 561 (15,4 %) waren ungeimpft. Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenswahrscheinlichkeiten *(eGrafik 1)* zeigten eine signifikante, jedoch nicht adjustierte Assoziation zwischen einem höheren Immunitätsniveau und einer besseren Überlebensrate.

**Tabelle 1**
Demografische Charakteristika und COVID-19-assoziierte Sterblichkeitsrate der Fälle in Bayern, die älter als 59 Jahre waren

Bild vergrößern | Alle Bilder

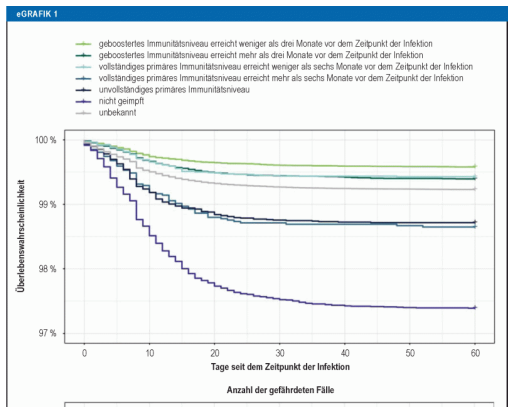
TABELLE 1

**Demografische Charakteristika und COVID-19-assoziierte Sterblichkeitsrate der Fälle in Bayern, die älter als 59 Jahre waren (zwischen Januar und Juni 2022)**

| klinische Variable | COVID-19-assoziiertes Versterben innerhalb von 60 Tagen ab dem Zeitpunkt der Infektion | |
|---|---|---|
| | Ja | Nein |
| **Geschlecht** | | |
| weiblich | 1 851 (0,7 %) | 246 461 (99,3 %) |
| männlich | 1 985 (0,9 %) | 219 814 (99,1 %) |
| divers | 0 (0 %) | 48 (100 %) |
| **Alter (Jahre)** | | |
| 60–79 | 1 079 (0,3 %) | 374 623 (99,7 %) |
| ≥80 | 2 757 (2,9 %) | 91 700 (97,1 %) |
| **Immunitätsniveau*** | | |
| unbekannt | 2 644 (0,8 %) | 340 374 (99,2 %) |
| keine Impfung | 511 (2,6 %) | 19 050 (97,4 %) |

**eGrafik 1**
COVID-19-assoziierte 60-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeiten

Bild vergrößern | Alle Bilder

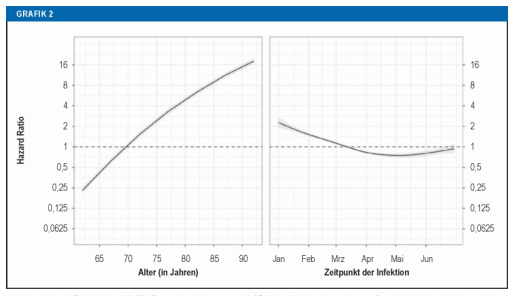



## Multivariable Analyse

Da keiner der Personen mit diversem Geschlecht verstorben war, gingen diese Fälle nicht in die Cox-Modelle ein. Nach Adjustierung war das Sterberisiko bei Männern signifikant höher als bei Frauen (aHR 1,70, [1,59; 1,81]). Es bestand ein signifikanter nichtlinearer Zusammenhang zwischen dem Sterberisiko und dem Alter sowie dem Zeitpunkt der Infektion *(Grafik 2)*.

**Grafik 2**
Adjustierte Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben

Bild vergrößern | Alle Bilder

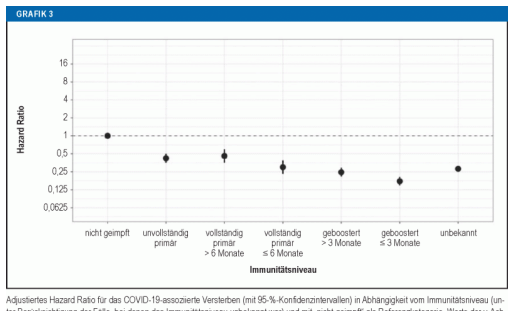



Adjustierte Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben (mit 95-%-Konfidenzbändern als graue Bereiche) in Abhängigkeit vom Alter (links) und vom Zeitpunkt der Infektion (rechts) (unter Berücksichtigung der Fälle, bei denen das Immunitätsniveau unbekannt war). Werte der y-Achse folgen einem logarithmischen Maßstab.

*Tabelle 2* und *Grafik 3* zeigen in Abhängigkeit von der Höhe des Immunitätsniveaus das aHR, die Wirksamkeit und die absolute Risikoreduktion (bezogen auf einen Vergleich des Sterberisikos innerhalb von 60 Tagen bei Personen mit positivem RT-PCR-Test in der entsprechenden Alterskategorie). Im Vergleich zu ungeimpften Personen war ein zunehmendes Immunitätsniveau mit einem signifikant sinkenden Sterberisiko verbunden (Abfall des aHR von 0,42 [0,35; 0,50] auf ein Minimum von 0,17 [0,15; 0,20] je nach Niveau), sowie mit einer zunehmenden Wirksamkeit und absoluten Risikoreduktion (Wirksamkeit bei einem unvollständigen primären Immunitätsniveau: 56,7 % [48,9; 63,5], bei einem geboosterten Immunitätsniveau, erreicht weniger als drei Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion: 81,9 % [78,8; 84,7]). Es gab jedoch auch Hinweise auf eine gewisse Abnahme der Schutzwirkung über die Zeit.

**Grafik 3**
Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben (mit 95-%-Konfidenzintervallen) in Abhängigkeit vom Immunitätsniveau

Bild vergrößern | Alle Bilder




Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben (mit 95-%-Konfidenzintervallen) in Abhängigkeit vom Immunitätsniveau (unter Berücksichtigung der Fälle, bei denen das Immunitätsniveau unbekannt war) und mit „nicht geimpft" als Referenzkategorie. Werte der y-Achse folgen einem logarithmischen Maßstab.

**Tabelle 2**
Adjustiertes Hazard Ratio, Wirksamkeit und absolute Risikoreduktion für COVID-19-assoziierten Tod innerhalb von 60 Tagen ab dem Zeitpunkt der Infektion in Abhängigkeit vom Immunitätsniveau* und adjustiert für Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Infektion

Bild vergrößern | Alle Bilder

TABELLE 2

**Adjustiertes Hazard Ratio, Wirksamkeit und absolute Risikoreduktion für COVID-19-assoziierten Tod innerhalb von 60 Tagen ab dem Zeitpunkt der Infektion in Abhängigkeit vom Immunitätsniveau* und adjustiert für Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Infektion**

| Immunitätsniveau | Einschluss von Fällen, bei denen das Immunitätsniveau unbekannt war | Altersklassen (Jahre) | adjustiertes Hazard Ratio [95-%-KI] | Wirksamkeit (%) [95-%-KI] | Absolute Risikoreduktion (%) [95-%-KI] |
|---|---|---|---|---|---|
| keine Impfung | | Referenz | | | |
| unbekannt | nicht anwendbar | alle (≥ 60) | 0,28 [0,25; 0,31] | 71,0 [68,0; 73,7] | 1,8 [1,6; 2,1] |
| | | ≥ 80 | 0,29 [0,25; 0,32] | 70,0 [66,2; 73,1] | 6,2 [5,3; 7,1] |
| unvollständiges primäres Immunitätsniveau | ja | alle (≥ 60) | 0,42 [0,35; 0,50] | 56,7 [48,9; 63,5] | 1,5 [1,3; 1,8] |
| | | ≥ 80 | 0,43 [0,35; 0,53] | 55,6 [45,9; 64,2] | 4,9 [3,8; 6,0] |
| | nein | alle (≥ 60) | 0,40 [0,34; 0,48] | 58,2 [50,9; 64,7] | 1,4 [1,2; 1,7] |
| vollständiges primäres Immunitätsniveau, das mehr als sechs Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht wurde | ja | alle (≥ 60) | 0,46 [0,35; 0,60] | 52,8 [40,2; 65,0] | 1,4 [1,2; 1,8] |
| | | ≥ 80 | 0,53 [0,40; 0,71] | 45,4 [29,8; 59,3] | 4,0 [2,6; 5,4] |
| | nein | alle (≥ 60) | 0,45 [0,35; 0,58] | 53,7 [41,9; 65,3] | 1,3 [1,0; 1,7] |
| vollständiges primäres Immunitätsniveau, das weniger als sechs Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht wurde | ja | alle (≥ 60) | 0,30 [0,23; 0,39] | 69,1 [61,1; 76,1] | 1,8 [1,5; 2,1] |
| | | ≥ 80 | 0,33 [0,24; 0,46] | 65,5 [53,6; 75,4] | 5,8 [4,5; 7,0] |
| | nein | alle (≥ 60) | 0,31 [0,24; 0,40] | 68,2 [59,4; 76,1] | 1,7 [1,3; 2,0] |
| geboostertes Immunitätsniveau, das mehr als drei Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht wurde | ja | alle (≥ 60) | 0,25 [0,21; 0,29] | 74,5 [70,1; 78,7] | 1,9 [1,7; 2,2] |
| | | ≥ 80 | 0,27 [0,22; 0,33] | 71,8 [66,0; 77,0] | 6,4 [5,4; 7,3] |
| | nein | alle (≥ 60) | 0,23 [0,19; 0,27] | 76,5 [72,1; 78,8] | 1,9 [1,7; 2,2] |
| geboostertes Immunitätsniveau, das weniger als drei Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht wurde | ja | alle (≥ 60) | 0,17 [0,15; 0,20] | 81,9 [78,8; 84,7] | 2,1 [1,9; 2,4] |
| | | ≥ 80 | 0,21 [0,17; 0,26] | 77,8 [73,5; 81,8] | 6,9 [6,0; 7,8] |
| | nein | alle (≥ 60) | 0,17 [0,15; 0,20] | 81,9 [78,8; 84,7] | 2,0 [1,8; 2,3] |

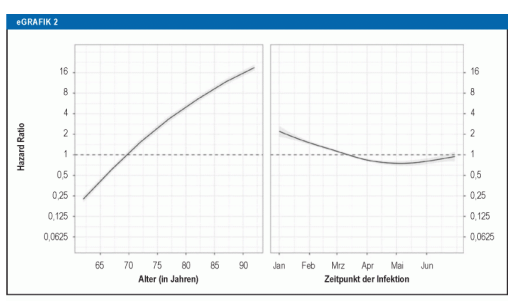
*Das Immunitätsniveau wurde durch den Impfstatus mit oder ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion definiert. Ferner wurden Fälle mit unbekanntem Immunitätsniveau berücksichtigt bzw. ausgeschlossen. Ergebnisse sind nach verschiedenen Altersklassen (≥ 60 bzw. ≥ 80 Jahre) dargestellt. Die Wirksamkeit des Immunitätsniveaus ist definiert als relative Verringerung des Sterberisikos (im Vergleich zu „ungeimpft") in der infizierten bayerischen Bevölkerung ≥ 60 bzw. ≥ 80 Jahre. KI, Konfidenzintervall

Auch ohne Berücksichtigung der Personen mit unbekanntem Immunitätsniveau blieben die Ergebnisse weitgehend unverändert; bei den Personen, die älter als 79 Jahre waren, schien der Schutz jedoch über alle Immunitätsniveaus hinweg generell geringer zu sein. In dieser Alterskategorie betrug die Wirksamkeit 65,5 %, wenn das vollständige primäre Immunitätsniveau innerhalb von sechs Monaten vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht worden war, und fiel bei längeren Zeiträumen auf 45,4 %.

Sensitivitätsanalysen ergaben qualitativ ähnliche Ergebnisse wie die Hauptanalyse *(eGrafiken 2–5)*. Quantitativ war für alle Immunitätsniveaus der Schutz allerdings stärker, wenn nur die Todesfälle berücksichtigt wurden, bei denen COVID-19 die direkte Todesursache war.

**eGrafik 2**
Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben

Bild vergrößern | Alle Bilder

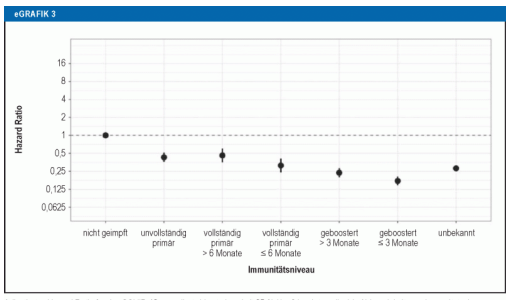



Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben (mit 95-%-Konfidenzbändern als graue Bereiche) in Abhängigkeit vom Alter (links) und vom Zeitpunkt der Infektion (rechts) (unter Berücksichtigung der Fälle, bei denen das Immunitätsniveau unbekannt war). Werte der y-Achse folgen einem logarithmischen Maßstab. Anstelle der 60-Tage-Sterblichkeit wurde die 30-Tage-Sterblichkeit analysiert.

**eGrafik 3**

Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterb

Bild vergrößern Alle Bilder

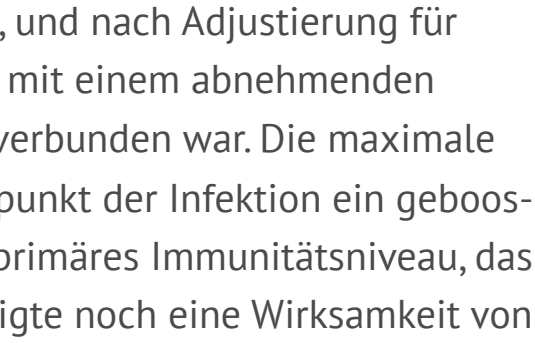



Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben (mit 95-%-Konfidenzintervallen) in Abhängigkeit vom Immunitätsniveau (unter Berücksichtigung der Fälle, bei denen das Immunitätsniveau unbekannt war) und mit „nicht geimpft" als Referenzkategorie. Werte der y-Achse folgen einem logarithmischen Maßstab. Anstelle der 60-Tage-Sterblichkeit wurde die 30-Tage-Sterblichkeit analysiert.

**eGrafik 4**

Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben

Bild vergrößern Alle Bilder

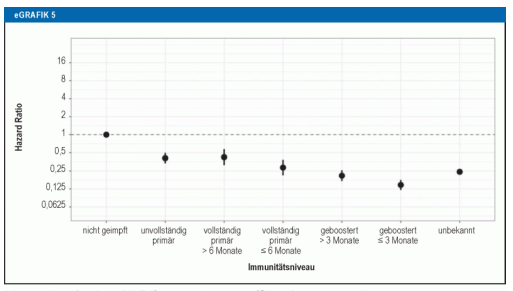



Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben (mit 95-%-Konfidenzbändern als graue Bereiche) in Abhängigkeit vom Alter (links) und vom Zeitpunkt der Infektion (rechts) (unter Berücksichtigung der Fälle, bei denen das Immunitätsniveau unbekannt war). Werte der y-Achse folgen einem logarithmischen Maßstab. Es wurden nur die Todesfälle analysiert, bei denen COVID-19 die direkte Todesursache war.

**eGrafik 5**

Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben

Bild vergrößern Alle Bilder




Adjustiertes Hazard Ratio für das COVID-19-assoziierte Versterben (mit 95-%-Konfidenzintervallen) in Abhängigkeit vom Immunitätsniveau (unter Berücksichtigung der Fälle, bei denen das Immunitätsniveau unbekannt war) und mit „nicht geimpft" als Referenzkategorie. Werte der y-Achse folgen einem logarithmischen Maßstab. Es wurden nur die Todesfälle analysiert, bei denen COVID-19 die direkte Todesursache war.

## Diskussion

Ein zentrales Ergebnis unserer Studie war, dass – im Vergleich zu ungeimpften Personen, und nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und den Zeitpunkt der Infektion – ein zunehmendes Immunitätsniveau mit einem abnehmenden Sterberisiko sowie mit einer zunehmenden Wirksamkeit und absoluten Risikoreduktion verbunden war. Die maximale Wirksamkeit betrug etwa 82 % bei den Fällen, die weniger als drei Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion ein geboostertes Immunitätsniveau erreicht hatten (minimale FSR 0,4 %). Selbst ein vollständiges primäres Immunitätsniveau, das bereits mehr als ein halbes Jahr vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht worden war, zeigte noch eine Wirksamkeit von über 50 % (FSR 1,4 %).

Qualitativ stimmt die Richtung unserer Ergebnisse zum primären und geboosterten Immunitätsniveau mit den Beobachtungen zahlreicher anderer internationaler Studien überein, die die Wirksamkeit von Impfstoffen im Hinblick auf ein Versterben untersucht haben (auch gezielt bei älteren Patientinnen und Patienten) (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Da nur 1,7 % der älteren infizierten Personen über eine vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion berichteten, ist es wahrscheinlich, dass auch die von uns gezeigten Assoziationen zwischen der Höhe des Immunitätsniveaus und dem Überleben weitgehend durch den Impfstatus bestimmt wurden.

Im Allgemeinen stimmen unsere Ergebnisse auch mit den vorläufigen Ergebnissen der deutschen COViK-Studie (19) überein. Allerdings gibt es Unterschiede in Bezug auf das Nachlassen des Immunschutzes, die möglicherweise auf die geringe Teilnehmerzahl (770 Patientinnen und Patienten) und auf Unterschiede bei den Endpunkten (Risiko einer Krankenhauseinweisung) zurückzuführen sind.

Nach unseren Ergebnissen könnte der Schutz vor einem Versterben sechs Monate nach Erreichen eines vollständigen primären Immunitätsniveaus etwas abgenommen haben. Die Wirksamkeit ging von 69 % vor diesem Zeitpunkt auf 53 % danach zurück, wobei sich jedoch die entsprechenden 95-%-Konfidenzintervalle leicht überlappten. Drei Monate nach einer Boosterung fiel die Wirksamkeit leicht, aber signifikant von 82 % auf 75 %.

Bei Fällen älter als 79 Jahre fiel die Wirksamkeit sechs Monate nach Erreichen eines vollständigen primären Immunitätsniveaus besonders stark von etwa 66 % auf 45 % (in Übereinstimmung mit Verlaufsbeobachtungen während der Delta-Welle [20, 21]). Grundsätzlich scheint jedoch die Wirksamkeit von Impfungen im Hinblick auf ein Versterben

während der Omikron-Welle (75–82 %) etwa 15–20 % schwächer zu sein als während der Delta-Welle (22), oder im Vergleich zu den Zulassungsstudien von 2020 (23). Der Vergleich mit letzteren Studien wird jedoch zum Beispiel dadurch eingeschränkt, dass wir nur infizierte Fälle betrachten konnten.

Als Nebenbefund identifizierten wir eine signifikante, grafisch leicht u-förmige Veränderung des Sterberisikos während des Erfassungszeitraums *(Grafik 2, rechts)*. Mögliche Erklärungen sind vielfältig und beinhalten

- gleichzeitige Änderungen der dominierenden SARS-CoV-2-Variante (das Sterberisiko ist bei Infektionen durch die Omikron-Variante und deren Sublinien möglicherweise geringer als bei der Anfang 2022 noch abflauenden Delta-Welle (24–29), und bei Infektionen durch die Omikron-Varianten BA.1/BA.2 geringer als durch die BA.5-Variante [30, 31]),
- saisonale Effekte (eine geringere Luftverschmutzung und eine höhere Luftfeuchtigkeit im Sommer verringern die Virusübertragung bei Hochrisikopersonen mit einer geschwächten Immunabwehr in der Nasen-Rachen-Schleimhaut [32–34]) und
- Veränderungen des Testverhaltens und somit der Test-Positivrate, wobei höhere Werte (und damit eine höhere Dunkelziffer) bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko möglicherweise zu einer verzögerten Diagnose führen (35, 36).

## Limitierungen

Wie bei jeder retrospektiven Beobachtungsanalyse bestand die Möglichkeit einer Verzerrung durch verschiedene unberücksichtigte Kovariaten, zum Beispiel Zeitpunkt der Impfempfehlungen, Art der SARS-CoV-2-Variante, Therapiezieländerungen, Komorbiditäten (etwa eine schwere Immunsuppression), Gesundheits-/Risikoverhalten, sozioökonomischer Status, ethnische Zugehörigkeit, Body-Mass-Index (BMI) oder zeitlich verändertes Testverhalten, welches mit der Dunkelziffer der unerkannten Infektionen zusammenhängt. Unsere Ergebnisse könnten auch durch eine ungleiche zeitliche Verteilung einer zweiten Auffrischungsimpfung, durch den sogenannten Healthy Vaccinee Bias oder durch eine falsche Klassifizierung der Todesursache beeinflusst worden sein.

Einige dieser Kovariaten sind jedoch vermutlich von geringerer Bedeutung für die Validität unserer Ergebnisse. Wahrscheinlich kommt es durch den Healthy Vaccinee Bias nicht zu einer erheblichen Überschätzung des Sterberisikos (14). Ferner ist die Häufigkeit einer schweren Immunsuppression in nicht selektionierten Kohorten gering (< 2 %) (8), und die Adjustierung für soziodemografische Merkmale oder ethnische Zugehörigkeit hatte in vergleichbaren Studien nur einen geringen Einfluss auf die Assoziation von zum Beispiel SARS-CoV-2-Varianten mit dem Sterberisiko (25, 37). Der ungünstige Zusammenhang zwischen dem BMI und der Prognose infizierter Fälle ist vermutlich bei geimpften Fällen weniger relevant (38, 39).

Des Weiteren konnten wir individuelle Impfschemata (zum Beispiel die Art aller verabreichten Impfstoffe und deren Reihenfolge) nicht berücksichtigen. Allerdings sind unterschiedliche Auswirkungen auf das Sterberisiko wahrscheinlich nur zwischen mRNA- und vektorbasierten Impfstoffen zu erwarten (40, e1, e2), wobei ChAdOx1 in Deutschland nur bis Dezember 2021 verwendet wurde (e3).

Um das Risiko einer Fehlklassifizierung/Untererfassung von Todesfällen aufgrund von COVID-19 (e4, e5, e6) zu berücksichtigen, führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, bei der wir nur die Todesfälle berücksichtigten, bei denen COVID-19 die direkte Todesursache war. Diese Sensitivitätsanalyse führte zu qualitativ ähnlichen Ergebnissen wie die Hauptanalyse *(eGrafiken 3 und 4)*.

Mittels Adjustierung für das Alter konnten wir wahrscheinlich einen gewissen Teil der chronischen Komorbiditäten berücksichtigen, die mit zunehmendem Alter deutlich häufiger auftreten (e7) (im Allgemeinen sind Komorbiditäten weitaus weniger wichtig für eine schlechtere Prognose als höheres Alter, insbesondere nach Auffrischungsimpfungen [37]), sowie Auswirkungen von Therapiezieländerungen mit vorzeitigem Versterben von Patientinnen und Patienten; für solche Therapiebeschränkungen ist ein hohes Alter der mit Abstand wichtigste Prädiktor (e8).

Durch Adjustierung unserer Ergebnisse für den Zeitpunkt der Infektion berücksichtigten wir

- den zeitlichen Ablauf der Impfempfehlungen durch die Ständige Impfkommission (STIKO), die im Spätwinter 2022 die vorgezogene Booster-Impfung von Hochrisikogruppen propagierte.
- Auswirkungen, die sich aus Veränderungen der Verteilungen von SARS-CoV-2-Varianten (Delta, Omikron-BA.1/-BA.2/-BA.5) während des Erfassungszeitraums ergaben.
- die Tatsache, dass nach dem 12. Februar 2022 individuelle RT-PCR-Tests nur dann kostenlos waren, wenn ein vorangegangener Schnelltest oder ein gepoolter Test mittels RT-PCR ein positives Ergebnis aufgewiesen hatte (e9). Personen, die sich nach diesem Datum freiwillig einem RT-PCR-Test unterzogen, könnten im Mittel kränker gewesen sein und somit ein höheres Risiko für einen schwereren COVID-19-Verlauf gehabt haben. Dies würde zu einer zunehmenden Überschätzung der Sterberaten, jedoch nicht notwendigerweise zu einer Verzerrung der Wirksamkeitsschätzung führen.
- die Tatsache, dass in den letzten Monaten des Erfassungszeitraums sukzessive etwa 17 % der älteren bayerischen Bevölkerung eine zweite Auffrischungsimpfung erhalten hatten (e10). Wir konnten nicht zwischen Fällen mit einer einfachen und einer doppelten Auffrischungsimpfung unterscheiden. Da die vierte Dosis eines SARS-CoV-2-Impfstoffs das Sterberisiko nach einer Omikron-Infektion auch bei älteren Menschen weiter verringern kann (18, 40, e11, e12) und da zweite Auffrischimpfungen mehrheitlich erst im Frühjahr 2022 verabreicht wurden, könnten wir die Vorteile eines geboosterten Immunitätsniveaus überschätzt haben, welches weniger als drei Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht worden war.

Eine weitere Limitierung bestand darin, dass die Vollständigkeit und Qualität unserer Daten eingeschränkt war. Diese Parameter konnten sowohl zeitlich als auch regional variieren, je nach unterschiedlichen Bedingungen, wie zum Beispiel vorübergehende Personalknappheit in den örtlichen Gesundheitsämtern. Das primäre Ziel der Datenerhebung war die Infektionsüberwachung, sodass insbesondere in Zeiten hoher Inzidenz (wie speziell während der Omikron-Welle) die Erfassung von Kontaktdaten oder des Meldedatums eine höhere Priorität hatten als andere. Dies könnte zum Beispiel den hohen Anteil fehlender Daten zum Immunitätsniveau erklären.

### Stärken

Unsere Analysen wurden mit einem aktuellen, großen und bevölkerungsbezogenen Datensatz durchgeführt. Unseres Wissens ist dies die erste deutsche Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen individuellem Immunitätsniveau und Überlebenszeit, Alter und Geschlecht während der Omikron-Welle analysiert. Durch die Adjustierung für den Zeitpunkt der Infektion konnten wir mögliche zeitabhängige Effekte implizit berücksichtigen und so die Validität unserer Ergebnisse verbessern.

## Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein vollständiges primäres Immunitätsniveau einen signifikanten Schutz vor COVID-19-bedingter Sterblichkeit in Bayern bietet, selbst bei über 80-Jährigen. In dieser Untergruppe kann die Wirksamkeit jedoch auf unter 50 % sinken, wenn ein derartiges Immunitätsniveau bereits mehr als sechs Monate vor dem Zeitpunkt der Infektion erreicht wurde. Ein geboostertes Immunitätsniveau führte in allen Altersgruppen zu einem zusätzlichen Schutz, der jedoch nach drei Monaten geringfügig schwächer ausfiel.

**Our results show that a complete primary immunity level offers significant protection against COVID-19-related mortality in Bavaria, even in those over 80 years of age. However, in this subgroup, efficacy may drop below 50% if such a level of immunity has been achieved more than six months before the time of infection. Boosted immunity levels resulted in additional protection in all age groups, but this was slightly reduced after three months.**

**Ethik und Zustimmung zur Teilnahme**

Die retrospektive Analyse pseudonymisierter D

wurde als nicht erforderlich angesehen (Projektnummer 22–0429). Alle geltenden Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten, um die informationellen Rechte der Patientinnen und Patienten zu wahren.

**Verfügbarkeit von Daten und Materialien**

Der zum Zeitpunkt der Veröffentlichung hinterlegte Analysecode ist in einem Open-Source-Repository auf GitHub unter https://github.com/MaxWeigert/COVID-19_immunity_mortality verfügbar.

**Förderung**

Die Arbeit wurde teilweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unter der Kennziffer KA 1188/13–1, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst gefördert.

**Widmung**

Die Arbeit ist Prof. Dr. Karl-Walter Jauch, München, Vorsitzender des Bayerischen Impfausschusses, anlässlich seines 70. Geburtstages gewidmet.

**Interessenkonflikt**

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 15.11.2022, revidierte Fassung angenommen: 12.02.2023

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. phil. Helmut Küchenhoff

Statistisches Beratungslabor, Institut für Statistik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Ludwigstr. 33, 80539 München, Deutschland

kuechenhoff@stat.uni-muenchen.de

**Zitierweise**

Weigert M, Beyerlein A, Katz K, Schulte R, Hartl W, Küchenhoff H: Vaccine-induced or hybrid immunity and COVID-19-associated mortality during the Omicron wave—a retrospective observational study in the elderly. Dtsch Arztebl Int 2023; 120 (online first). DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0051

Dieser Beitrag erschien online am 07.03.2023 (online first) unter: www.aerzteblatt.de

►Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:

www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

eLiteratur, eMethodenteil und eGrafiken:

www.aerzteblatt.de/m2023.0051 oder über QR-Code

Alle Rechte vorbehalten. www.aerzteblatt.de