

Assoziationen des BMI mit der Aufnahme von COVID-19-Impfstoffen, der Wirksamkeit des Impfstoffs und dem Risiko schwerer COVID-19-Ergebnisse nach der Impfung in England: eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie

Carmen Piernas, Martina Patone, Nerys M. Astbury, Min Gao, Aziz Sheikh, Kamlesh Khunti, Manu Shankar-Hari, Sharon Dixon, Carol Coupland, Paul Aveyard, Julia Hippisley-Cox*, Susan A. Jebb*

Zusammenfassung

Hintergrund Ein hoher BMI wurde mit einer verminderten Immunantwort auf eine Grippeimpfung in Verbindung gebracht. Unser Ziel war es, den Zusammenhang zwischen BMI und COVID-19-Impfstoffaufnahme, Impfstoffwirksamkeit und dem Risiko schwerer COVID-19-Ergebnisse nach der Impfung zu untersuchen, indem wir eine große, repräsentative bevölkerungsbasierte Kohorte aus England verwendeten.

Methoden In dieser populationsbasierten Kohortenstudie haben wir die QResearch-Datenbank mit Aufzeichnungen allgemeiner Praxen verwendet und Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen, die zwischen dem 8 in Großbritannien), bis 17. November 2021, mit verfügbaren Daten zum BMI. Die Aufnahme wurde als Anteil der Personen mit null, einer, zwei oder drei Dosen des Impfstoffs in allen BMI-Kategorien berechnet. Die Wirksamkeit wurde durch ein verschachteltes, abgestimmtes Fall-Kontroll-Design bewertet, um die Odds Ratios (OR) für schwere COVID-19-Ergebnisse (d. h. Krankenhauseinweisung oder Tod) bei geimpften Personen im Vergleich zu nicht geimpften Personen unter Berücksichtigung der Impfstoffdosis und -dauer zu schätzen Zeitraum seit der Impfung. Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 wurde ebenfalls untersucht.

Ergebnisse Von 9 171 524 Teilnehmern (Durchschnittsalter 52 [SD 19] Jahre; BMI 26,7 [5,6] kg/m²) wurden 566 461 im Follow-up positiv auf SARS-CoV-2 getestet, von denen 32 808 aufgenommen wurden ins Krankenhaus und 14 389 starben. Von der gesamten Studienstichprobe waren 19,2 % (1 758 689) ungeimpft, 3,1 % (287 246) erhielten eine Impfdosis, 52,6 % (4 828 327) erhielten zwei Dosen und 25,0 % (2 297 262) hatte drei Dosen. Bei Personen ab 40 Jahren lag die Aufnahme von zwei oder drei Impfdosen bei Personen mit Übergewicht oder Adipositas bei über 80 %, bei Personen mit Untergewicht etwas niedriger (70–83 %). Obwohl zwischen den BMI-Gruppen eine signifikante Heterogenität festgestellt wurde, war der Schutz vor einer schweren COVID-19-Erkrankung (im Vergleich zu Personen, die geimpft wurden vs diejenigen, bei denen dies nicht der Fall war) war nach 14 Tagen oder länger ab der zweiten Dosis für die Krankenhauseinweisung hoch (Untergewicht: OR 0,51 [95 % KI 0,41–0,63]; gesundes Gewicht: 0,34 [0,32–0,36], Übergewicht: 0,32 [0,30–0,34] und Adipositas: 0,32 [0,30–0,34]) und Tod (Untergewicht: 0,60 [0,36–0,98], gesundes Gewicht: 0,39 [0,33–0,47], Übergewicht: 0,30 [0,25–0,35] und Adipositas: 0,26 [0,22–0,30]). In der geimpften Kohorte gab es signifikante lineare Assoziationen zwischen BMI und COVID-19-Krankenhausaufenthalt und Tod nach der ersten Dosis und J-förmige Assoziationen nach der zweiten Dosis.

Deutung Unter Verwendung von BMI-Kategorien gibt es Hinweise auf einen Schutz vor schwerem COVID-19 bei geimpften Menschen mit Übergewicht oder Adipositas, der in einer ähnlichen Größenordnung lag wie bei Menschen mit gesundem Gewicht. Die Wirksamkeit des Impfstoffs war bei Personen mit Untergewicht etwas geringer, bei denen die Impfstoffaufnahme auch für alle Altersgruppen am niedrigsten war. In der geimpften Kohorte bestand für Menschen mit Untergewicht oder Adipositas ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe im Vergleich zu der geimpften Population mit gesundem Gewicht. Diese Ergebnisse legen nahe, dass gezielte Anstrengungen unternommen werden müssen, um die Aufnahme bei Menschen mit niedrigem BMI (< 18,5 kg/m²) zu erhöhen, bei denen die Aufnahme geringer ist und die Wirksamkeit des Impfstoffs verringert zu sein scheint. Strategien zum Erreichen und Halten eines gesunden Gewichts sollten auf Bevölkerungsebene priorisiert werden, was dazu beitragen könnte, die Belastung durch die COVID-19-Erkrankung zu verringern.

Finanzierung UK Research and Innovation und National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre.

Urheberrechte © 2022 Der/die Autor(en). Veröffentlicht von Elsevier Ltd. Dies ist ein Open-Access-Artikel unter der Lizenz CC BY 4.0.

Einführung

Einer von fünf Menschen weltweit hat aufgrund von zugrunde liegenden Gesundheitszuständen ein erhöhtes Risiko für schwere klinische Folgen nach einer SARS-CoV-2-Infektion, und es gibt jetzt konsistente Beweise, die zeigen, dass Fettleibigkeit eine bedeutende Rolle spielt

unabhängiger Risikofaktor.^{1–7} Obwohl die Mechanismen z Da solche Beobachtungen unklar sind, gibt es mehrere plausible Erklärungen für die unerwünschten Folgen von SARS-CoV-2 und anderen Atemwegsviren bei Menschen mit Adipositas. Dazu gehören Fettablagerungen um die Atemwege, die reduziert werden könnten



Lancet-Diabetes

Endocrinol 2022; 10: 571–80

Veröffentlicht Online

30. Juni 2022

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00158-9)

Sehen **Kommentar** Seite 551

* Gemeinsame Letztautoren

Nuffield Abteilung von Primary Care Health Sciences, Radcliffe Observatory Quarter, University of Oxford, Oxford, UK(C. Piernas PhD, M. Patone PhD, N.M. Astbury PhD, M. Gao PhD, S. Dixon MRCP, C. Coupland PhD, Prof. P. Aveyard FRCGP, Prof. J. Hippisley-Cox FRCP, Prof. S.A. Jebb PhD); **Abteilung für Biochemie und Molekularbiologie II, Fakultät für Pharmazie, Zentrum für biomedizinische Forschung, Universität Granada, Granada, Spanien**(C. Piernas); **NTHR Oxford Biomedical Forschungszentrum, Oxford University Hospitals, NHS Foundation Trust, Oxford, UK**(N.M. Astbury, Prof. P. Aveyard, Prof. S.A. Jebb); **Usher-Institut (Prof. A. Scheich FMedSci), und Zentrum für Entzündungsforschung**(Prof. M. Shankar-Hari), **Universität Edinburgh, Edinburgh, Vereinigtes Königreich; Diabetes Forschungszentrum, University of Leicester, Leicester, UK** (Prof. K. Khunti FMedSci); **School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, Großbritannien** (C. Coupland)

Korrespondenz:
Dr. Carmen Piernas, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, Radcliffe Observatory Quarter, University of Oxford, Oxford, OX2 6GG, UK carmen.piernas-sanchez@phc.ox.ac.uk

Forschung im Kontext

Beweise vor dieser Studie

Wir durchsuchten PubMed, medRxiv und staatliche Websites (d. h. Public Health England) mit den Suchbegriffen „vaccine efficiency“, „vaccine uptake“, „obesity“ und „COVID-19“ nach Artikeln, die zwischen dem 8. 31., 2021.

Wir fanden keine verfügbaren Informationen über die Aufnahme der COVID-19-Impfung bei Menschen mit Übergewicht und Adipositas. Menschen mit Übergewicht haben ein höheres Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, und es gibt Bedenken, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs auch in dieser Population verringert sein könnte. Der Nachweis der Wirksamkeit des Impfstoffs in Bezug auf den BMI ist erforderlich, um Entscheidungen über die zukünftige Impfpolitik zu treffen.

Mehrwert dieser Studie

Belege aus dieser großen bevölkerungsbasierten Stichprobe der englischen Bevölkerung zeigen, dass COVID-19-Impfstoffe einen hohen Schutz gegen schwerwiegende Folgen boten, wenn man die Daten von geimpften Personen mit denen von nicht geimpften Personen in allen BMI-Kategorien vergleicht. Allerdings schienen Impfstoffe bei Menschen mit Untergewicht etwas weniger wirksam zu sein

auch weniger wahrscheinlich geimpft werden als Menschen in anderen BMI-Kategorien. Bei der Untersuchung der COVID-19-Ergebnisse in der geimpften Kohorte blieben Personen mit Untergewicht und Personen mit Adipositas auch nach einer zweiten Dosis des Impfstoffs einem höheren Risiko für einen Krankenhausaufenthalt oder Tod durch COVID-19 als Personen mit gesundem Gewicht.

Implikationen aller verfügbaren Beweise

Zwei Dosen von COVID-19-Impfstoffen bieten ein hohes Maß an Schutz gegen schwere COVID-19-Verläufe im Vergleich zu keiner Impfung in allen BMI-Gruppen. Aber auch nach der Impfung bestand bei Menschen mit niedrigerem und höherem BMI im Vergleich zu einem gesunden BMI ein signifikant höheres Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung. Zukünftige Forschung sollte untersuchen, ob diese Assoziationen nach Auffrischungsdosen bestehen bleiben. Diese Ergebnisse legen nahe, dass gezielte Anstrengungen unternommen werden müssen, um die Aufnahme bei Menschen mit niedrigem BMI zu erhöhen, bei denen die Aufnahme geringer ist und die Wirksamkeit des Impfstoffs verringert zu sein scheint. Strategien zum Erreichen und Erhalten
Ein gesundes Gewicht sollte auf Bevölkerungsebene priorisiert werden, was dazu beitragen könnte, die Belastung durch die COVID-19-Erkrankung zu verringern.

funktionelle Lungenkapazität, proinflammatorische Zustände im Zusammenhang mit Fettleibigkeit, die die Pathologie von COVID-19 verschlimmern könnten, höhere Viruslast und verlängerte und verstärkte Virusausscheidung, die die Genesungszeit beeinträchtigen könnten, sowie Hyperinsulinämie und Hyperleptinämie, die die T-Zellfunktion beeinträchtigen können.¹¹ Darüber hinaus kann Fett in der Brustwand und im Unterleib bei Menschen mit Adipositas die Beatmung erschweren, die Atemwege anfälliger für einen Kollaps machen und einen höheren Druck erfordern, um die Atemwege aufrechtzuerhalten, was zu erhöhten beatmungsbedingten Schäden führen kann.

Da COVID-19-Impfstoffe eine hohe Wirksamkeit gegen sowohl leichtes als auch schweres COVID-19 in der Allgemeinbevölkerung zeigen,¹² Es ist von entscheidender Bedeutung, dass alle Menschen mit einem höheren Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, einschließlich Menschen mit Übergewicht und Adipositas, geschützt sind. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen saisonale Influenza und andere Infektionskrankheiten bei Menschen mit Fettleibigkeit geringer ist als bei Menschen mit gesundem Gewicht, da Fettleibigkeit die Reaktion auf Impfungen beeinträchtigt.¹³ Beispielsweise haben Studien über eine kurzfristig reduzierte serologische Reaktion auf Influenza-Impfstoff, eine schlechtere anhaltende Serokonversion, eine beeinträchtigte T-Zell-vermittelte Immunantwort und ein erhöhtes Influenzarisiko bei geimpften Erwachsenen mit Fettleibigkeit¹³⁻¹⁵ berichtet. Daher muss die Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoffen bei Erwachsenen mit Adipositas untersucht werden, damit bei unterschiedlichen Reaktionen alternative Risikomanagementstrategien für infektiöse Atemwegserkrankungen in dieser Population angewendet werden können. Obwohl fast 82,5 % der britischen Bevölkerung bis zum 31. Dezember 2021 mindestens zwei Dosen der COVID-19-Impfstoffe erhalten hatten,¹⁶ Derzeit sind keine Informationen über die Aufnahme der COVID-19-Impfung in BMI-Gruppen verfügbar.

Es gibt spärliche Daten zur Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs bei Menschen mit Adipositas auf Bevölkerungsebene. Frühe Wirksamkeitsstudien zeigten keine Hinweise auf einen Unterschied in der kurzfristigen Wirksamkeit gegen schwere COVID-19-Ergebnisse nach Untergruppe (definiert als Adipositas vs nicht fettleibig), aber im Allgemeinen fehlte es an der nötigen Kraft, um moderate Unterschiede zu erkennen.¹⁷⁻¹⁹ Eine britische Kohortenstudie, die Daten aus der Primärversorgung verwendete, berichtete ebenfalls über eine anhaltende Immunantwort auf die Impfung und eine hohe Wirksamkeit gegen symptomatische Erkrankungen (insbesondere nach der zweiten Dosis) in den meisten klinischen Risikogruppen, einschließlich derjenigen mit schwerer Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²).²⁰ Es sind jedoch längerfristige Beweise aus der Einführung des Impfstoffs für eine Reihe von COVID-19-Ergebnissen in allen BMI-Gruppen erforderlich, die die Notwendigkeit gezielter Impfstoff-Auffrischungsprogramme aufzeigen könnten. Diese Ergebnisse könnten frühere Assoziationen stützen, die zwischen Adipositas und COVID-19-bezogenen Ergebnissen beobachtet wurden.⁵

In dieser Studie haben wir eine große, repräsentative bevölkerungsbasierte Kohorte von mehr als 9 Millionen Menschen in England verwendet, um den Zusammenhang zwischen dem BMI und der COVID-19-Impfstoffaufnahme, der Impfstoffwirksamkeit und dem Risiko schwerer COVID-19-Ergebnisse nach der Impfung zu untersuchen.

Methoden

Studiendesign und Teilnehmer

In diese populationsbasierte Kohortenstudie haben wir Daten aus einer anonymisierten Forschungsdatenbank von Patienten aus über 1700 Hausarztpraxen in England (QResearch Version 45) eingeschlossen, einschließlich demografischer Informationen, medizinischer Diagnosen und klinischer Werte (z. B. BMI und Blutdruck). Wir haben dies mit Daten aus der NHS Digital-Datenbank positiver Tests für eine SARS-CoV-2-Infektion, der UK National Immunization Database (NIMS) verknüpft.

die Daten zur Aufnahme der Variablen ChAdOx-nCov19 enthielten). Fehlende oder nicht aufgezeichnete Daten zur ethnischen Zugehörigkeit (AstraZeneca), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) und zum sozioökonomischen Status sowie zum Raucherstatus wurden als mRNA1273 (Moderna)-Impfstoffe aus dem) und Krankenhaus kodiert, unbekannt“ und als separate Kategorie eingetragen.

Episodenstatistik (HES) und Sterbeurkunden des UK Office for National Statistics (ONS). Wir haben Personen ab 18 Jahren eingeschlossen, die während des Studienzeitraums (8. Dezember 2020 bis 17. November 2021) in einer teilnehmenden Hausarztpraxis registriert waren und mindestens eine BMI-Messung in der Krankenakte hatten. Teilnehmer wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie vor Studienbeginn (8.12.2020) COVID-19-Impfstoffe erhalten hatten, wenn ihr Impfdatum fehlte oder wenn sie vor der Studie eine dokumentierte SARS-CoV-2-Infektion oder einen Krankenhausaufenthalt hatten beginnen (Anlage 1 S. 3).

Die QResearch-Datenbank ist eine anonymisierte medizinische Forschungsdatenbank und wurde vom East Midlands Derby Research Ethics Committee genehmigt (Referenz 18/EM/0400). In Übereinstimmung mit dieser ethischen Genehmigung wurde das Protokoll für diese Studie vom QResearch Scientific Advisory Committee überprüft, bevor der Zugang zu den Daten für dieses Projekt genehmigt wurde.

Verfahren

Der BMI (kg/m²) wurde aus den Krankenakten der Hausarztpraxis entnommen und wir verwendeten den zuletzt gemessenen BMI vor Studieneintritt für jede Person. Wir haben den BMI anhand der Klassifikation der WHO und des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in vier Kategorien eingeteilt.²² mit Anpassungen für asiatische Ethnizität: Untergewicht (<18,5 kg/m²); gesundes Gewicht (18,5–24,9 kg/m² [18,5–22,9 kg/m² für asiatische Ethnizität]); Übergewicht (25,0–29,9 kg/m² [23–27,5 kg/m² für asiatische Ethnizität]); und Fettleibigkeit (≥30,0 kg/m² [≥27,5 kg/m² für asiatische Ethnizität]). Wir gruppierten das Alter nach 18–39 Jahren, 40–59 Jahren, 60–79 Jahren und 80 Jahren oder älter, da die Einführung des Impfstoffs in England überwiegend nach Altersgruppen erfolgte. Wir haben den Impfstatus für die Wirksamkeitsanalysen unter Berücksichtigung der Impfdosis und der Zeiträume seit der Impfung wie folgt definiert: ungeimpft; 0–6 Tage nach der ersten Dosis; 7–13 Tage nach der ersten Dosis; 14–20 Tage nach der ersten Dosis; 21–28 Tage nach der ersten Dosis; mehr als 28 Tage nach der ersten Dosis; 0–6 Tage nach der zweiten Dosis; 7–13 Tage nach der zweiten Dosis; 14 Tage oder mehr nach der zweiten Dosis; 0–6 Tage nach der dritten Dosis; 7–13 Tage nach der dritten Dosis; und 14 Tage oder mehr nach der dritten Dosis.

Wir haben die folgenden demografischen Confounder analysiert: Alter (kontinuierlich), Geschlecht, selbstberichtete ethnische Zugehörigkeit (klassifiziert als weiße, asiatische, schwarze, chinesische und andere ethnische Gruppen), sozioökonomischer Status (klassifiziert in Quintilen des Townsend-Scores²³ für einzelne Teilnehmer), geografische Region, Raucherstatus (unterteilt in nie geraucht, Ex-Raucher, leichter Raucher [1–9 Zigaretten pro Tag], mäßiger Raucher [10–19 Zigaretten pro Tag] und starker Raucher [≥20 Zigaretten pro Tag]) und relevante Komorbiditäten (Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen [einschließlich dekompensierter Herzinsuffizienz und Schlaganfall], Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes) und Pflegeheimstatus (als binärer Wert

Ergebnisse

Für die Impfstoffaufnahme waren die wichtigsten Ergebnisse von Interesse eine, zwei oder drei Dosen von COVID-19-Impfstoffen, die während des Studienzeitraums verabreicht wurden. Für die Wirksamkeit des Impfstoffs waren Krankenhauseinweisung und Tod die wichtigsten Endpunkte von Interesse. Eine Krankenhauseinweisung wurde definiert als ein Code der Internationalen Klassifikation der Krankheiten der 10. Ausgabe (ICD-10) in ihrer Krankenhausakte für bestätigtes (U07.1) oder vermutetes COVID-19 (U07.2) als primäre oder sekundäre Ursache oder neue Krankenhauseinweisung in Verbindung mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in den vorangegangenen 14 Tagen, und der Tod wurde unter Verwendung von ICD-10-Codes auf ONS-Todesurkunden für bestätigten oder vermuteten Tod durch COVID-19 (primäre oder sekundäre Ursache) innerhalb von 28 Tagen nach einem Labor definiert - bestätigte SARS-CoV-2-Infektion. Wir haben auch ein Ergebnis einer im Labor bestätigten SARS-CoV-2-Infektion untersucht; jedoch, Da Variabilität bei den Tests erwartet wurde und ein hoher Anteil asymptomatischer Infektionen möglicherweise seit Beginn der Impfung nicht erkannt wurde, wurden die Ergebnisse der Krankenhauseinweisung und des Todes als robustere Ergebnisse angesehen als die Infektion. Für das COVID-19-Risiko nach der Impfung haben wir dieselben Ergebnisse wie bei den Impfstoff-Wirksamkeitsanalysen verwendet.

SehenOnline für Anlage 1

Für mehr auf der [Protokoll studieren](https://www.qresearch.org/research/approved-research-programs-and-projects/uptakeand-comparative-safety-of-new-covid-19-therapeutics/) siehe <https://www.qresearch.org/research/approved-research-programs-and-projects/uptakeand-comparative-safety-of-new-covid-19-therapeutics/>

Statistische Analyse

Wir folgten einem vorgegebenen statistischen Analyseplan, nahmen jedoch eine Änderung an diesem Plan vor, um die dritte Dosis des Impfstoffs in die Analyse aufzunehmen, da diese Daten nach Beginn der Analyse verfügbar wurden (Anhang 2). Wir berechneten den Anteil der Kohorte, der mit einer, zwei oder drei Dosen geimpft wurde, nach BMI und Altersgruppen. Wir haben eine Cox-Regressionsanalyse mit Nachbeobachtungszeit (Tage ab dem 8. Dezember 2020) als Zeitskala verwendet, um die adjustierten Hazard Ratios (HRs; 95 % CI) für den Erhalt der ersten, zweiten und dritten Dosis des Impfstoffs nach BMI-Gruppe zu berechnen gesundes Gewicht (dh BMI 18,5–24,9) als Referenzkategorie. Das Modell wurde in 10-Jahres-Altersgruppen stratifiziert und nach Alter (kontinuierlich), Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Raucherstatus, sozioökonomischem Status, Region, relevanter Komorbidität und Pflegeheimstatus angepasst. Die Teilnehmer haben die Analyse am 8. Dezember 2020 eingegeben, und wurden am frühesten Datum der Impfung, des Todes oder am spätesten Datum, an dem Daten verfügbar waren, zensiert. Die Annahme der proportionalen Gefahren wurde bei der Inspektion von Log-Log-Plots erfüllt.

SehenOnline für Anhang 2

Für die Analysen der Impfstoffwirksamkeit verwendeten wir ein verschachteltes Fall-Kontroll-Design, um Odds Ratios [ORs] mit 95 % KIs für jeden der COVID-19-Ergebnisse bei geimpften Personen im Vergleich zu nicht geimpften Personen zu schätzen (Anhang 1, S 2). Jeder Teilnehmer mit einem COVID-19-Ergebnis wurde nach Alter, Geschlecht, Kalenderdatum, Hausarztpraxis, Region und Pflegeheimstatus genau mit Kontrollen ohne Nachweis von COVID-19 abgeglichen

Ergebnis zu diesem Datum, mit einem vorbestimmten Verhältnis von 1:10 (Fälle:Kontrollen), das aus der gesamten Population gezogen wurde, wobei eine Stichprobe der Inzidenzdichte mit Ersatz verwendet wurde. Die Teilnehmer nahmen am 8. Dezember 2020 an den Analysen teil und wurden am frühesten Datum des interessierenden Ergebnisses (d. h. COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisung, Tod oder Infektion), Tod aus anderen Gründen oder dem spätesten Datum dafür zensiert Daten lagen vor. Bedingte logistische Regressionsmodelle beinhalteten eine Interaktion zwischen Impfstatus und BMI-Kategorie und wurden für ethnische Zugehörigkeit, sozioökonomischen Status, Raucherstatus und Komorbiditäten angepasst. Likelihood-Ratio-Tests wurden berechnet, um p-Werte für die Heterogenität zwischen den BMI-Gruppen zu berechnen.

Das Risiko schwerer COVID-19-Ergebnisse im Zusammenhang mit dem BMI nach der Impfung wurde an einer Stichprobe von Personen untersucht, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten. In Übereinstimmung mit früheren Forschungen, „Wir haben 14 Tage oder mehr verwendet, um die mit dem BMI verbundenen COVID-19-Ergebnisse nach der Impfung zu bewerten, da es Hinweise darauf gibt, dass 14 Tage lang genug sind, um eine Immunität zu erzeugen. Ein multivariablen Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Follow-up-Zeit (Tage) als Zeitskala und eingeschränkte kubische Splines-Modelle mit fünf Knoten wurden verwendet, um nichtlineare Assoziationen (HRs [95 % CIs]) zwischen BMI (behandelt als kontinuierliche Variable mit Referenz 23 kg/m², wie in einer früheren Studie verwendet) und schwere COVID-19-Ergebnisse. Separate Modelle wurden verwendet, um Zusammenhänge zwischen der ersten und der zweiten Dosis zu untersuchen; zweite und dritte Dosis; und nach der dritten Dosis. Die Modelle wurden nach Alter (kontinuierlich), Geschlecht, Kalenderwoche, ethnischer Zugehörigkeit, Rauchen, sozioökonomischem Status, Region, Komorbiditäten und Pflegeheimstatus angepasst. Der BMI wird nicht unbedingt gemessen und in den Krankenakten aufgezeichnet. Als solche,

Verzerrungen durch Fehlklassifikationen könnten Assoziationen beeinflussen, beobachtetes Muster bei der Aufnahme der ersten Dosis (Untergewicht: insbesondere bei Personen, deren BMI-Messwerte viele Jahre vor der SARS-CoV-2-Exposition genommen wurden und deren BMI sich seit dieser Messung geändert hat. Daher führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, in der wir die Analysen der Impfstoffwirksamkeit und des Risikos schwerer COVID-19-Ergebnisse nach der Impfung auf diejenigen beschränkten, deren BMI innerhalb von 2 Jahren nach Kohorteneintritt aufgezeichnet wurde. Eine zweite Sensitivitätsanalyse schloss Personen aus, die in Pflegeheimen lebten, um die Möglichkeit einer umgekehrten Kausalität zu verringern.

Wir haben alle Analysen in Stata (Version 17) durchgeführt.

Rolle der Finanzierungsquelle

Der Geldgeber der Studie spielte keine Rolle bei Studiendesign, Datenerhebung, Datenanalyse, Dateninterpretation oder Erstellung des Berichts.

Ergebnisse

Aus der ursprünglichen Stichprobe von 12155659 Patienten (registriert in 1738 verschiedenen Allgemeinpraxen, die an QResearch teilnehmen) hatten 9694079 Patienten BMI-Daten. Insgesamt 9171524 Erwachsene ab 18 Jahren (mit einem Mittelwert von 52 [SD 19] Jahren) mit einer BMI-Messung (mittlerer BMI 26,7 [5,6] kg/m²) wurden nach unserem Ausschluss in die Hauptanalysen eingeschlossen diejenigen mit COVID-19-Impfdaten

vor Studienbeginn (n=673), fehlende Impftermine (n=1491) oder SARS-CoV-2-Infektion vor Studienbeginn (n=520391; siehe Tabelle und Anhang 1 [S. 3]). Seit der Durchführung der BMI-Messungen vor Beginn der Studie vergingen im Mittel 5,6 (SD 5,0) Jahre und im Median 3,9 (IQR 1,7–7,9) Jahre. Vom 08.12.2020 bis zum 17.11.2021 wurden in der Kohorte insgesamt 566461 positive Tests auf eine SARS-CoV-2-Infektion, 32808 Krankenhauseinweisungen aufgrund von COVID-19 und 14389 Todesfälle durch COVID-19 verzeichnet. Die demografischen Merkmale der Stichprobe insgesamt sowie nach BMI und Impfstatus sind in Tabelle und Anhang 1 (S. 4–5) dargestellt.

Bis zum 17. November 2021 waren in der gesamten Kohorte 19,2 % (1 758689) der Teilnehmer nicht geimpft, 3,1 % (287246) hatten eine Impfdosis, 52,6 % (4828327) hatten zwei Dosen und 25,0 % (2297262) hatten drei Dosen. Die Aufnahme von zwei oder drei Impfdosen betrug mehr als 80 % (81–91 %) bei Menschen mit Übergewicht oder Adipositas in den Altersgruppen 40–59 Jahre, 60–79 Jahre und 80 Jahre und älter (Abbildung 1, Anhang 1 [S. 6]), war aber bei Personen, die als untergewichtig eingestuft wurden (von 70–83 %) in denselben Altersgruppen etwas niedriger. Verglichen mit der Kategorie „Gesundgewicht“ war die angepasste HR für den Erhalt der ersten Impfdosis bei Personen mit Untergewicht signifikant niedriger (HR 0,909 [95 % KI 0,905–0,913]), aber signifikant höher bei Personen mit Übergewicht (1·120 [1·118–1·122]) und Adipositas (1·202 [1·199–1·204]; Anhang 1 [S. 7]). Die angepassten Herzfrequenzen für die zweite Dosis waren bei den Teilnehmern in allen anderen BMI-Kategorien ähnlich wie bei denen in der gesunden Gewichtskategorie (Untergewicht: 1,044 [1,040–1,049]; Übergewicht: 1,001 [0,999–1,003] und Fettleibigkeit: 1,003 [1,001–1,005]); während die HRs für die dritte Dosis gleich blieben

0,877 [0,867–0,887]; Übergewicht: 1,043 [1,040–1,047]; und Adipositas: 1,044 [1,040–1,047]).

Die Wahrscheinlichkeit schwerer COVID-19-Ergebnisse (Krankenhauseinweisung oder Tod) nach BMI-Kategorie und Intervall nach der Impfung im Vergleich zu ungeimpften Personen ist in Abbildung 2 und Anhang 1 (S. 8–10) dargestellt. Die ORs für Krankenhauseinweisungen waren bei Personen nach der ersten, zweiten und dritten Impfdosis im Vergleich zu Personen ohne Impfung in allen BMI-Kategorien reduziert, obwohl eine signifikante Heterogenität bestand (P = 0,0010). 14 Tage nach der zweiten Dosis war die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung signifikant geringer als bei Nichtgeimpften (Untergewicht: OR 0,51 [KI 95 % 0,41–0,63]; Gesundes Gewicht: 0,34 [0,32–0,36], Übergewicht: 0,32 [0,30–0,34] und Adipositas: 0,32 [0,30–0,34]); sowie nach 14 Tagen ab der dritten Dosis (Untergewicht: 0,05 [0,01–0,39]; Gesundes Gewicht: 0,07 [0,05–0,11]; Übergewicht: 0,08 [0,06–0,10]; und Adipositas: 0,05 [0,04–0,07]).

Die ORs für den Tod folgten einem ähnlichen Muster wie die für den Krankenhausaufenthalt, mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit des Todes bei geimpften im Vergleich zu nicht geimpften Teilnehmern und einer signifikanten Heterogenität nach BMI-Kategorie (P < 0,0001). ORs nach 14 Tagen ab der zweiten Dosis

	Gesamtbevölkerung	Untergewicht ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)	gesundes Gewicht ($18,5 \text{ bis } 24,9 \text{ kg/m}^2$)	Übergewicht ($25,0 \text{ bis } 29,9 \text{ kg/m}^2$)	Fettleibigkeit ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$)
Gesamtprobe, n	9 171 524	320 737	3 509 213	3 062 925	2 278 649
Todesfälle durch COVID-19	14 389 (0,2 %)	461 (0,1 %)	4001 (0,1 %)	4688 (0,2 %)	5239 (0,2%)
Krankenhauseinweisung von COVID-19	32 808 (0,4 %)	796 (0,2 %)	8315 (0,2%)	10 653 (0,3 %)	13 044 (0,6 %)
Positive Tests auf COVID-19	566 461 (6,2 %)	22 403 (7,0 %)	215 852 (6,2 %)	180 380 (5,9 %)	147 826 (6,5 %)
Impfdosen					
Ungeimpft	1 758 689 (19,2 %)	104 488 (32,6 %)	817 741 (23,3 %)	513 570 (16,8 %)	322 890 (14,2 %)
Einer	287 246 (3,1 %)	20 303 (6,3 %)	121 348 (3,5 %)	82 473 (2,7 %)	63 122 (2,8 %)
Zwei	4 828 327 (52,6 %)	163 844 (51,1 %)	1 851 750 (52,8 %)	1 589 893 (51,9 %)	1 222 840 (53,7 %)
Drei	2 297 262 (25,0 %)	32 102 (10,0 %)	718 374 (20,5 %)	876 989 (28,6 %)	669 797 (29,4 %)
Mittlerer BMI (SD), kg/m^2	26,7 (5,6)	17,2 (0,9)	22,2 (1,7)	27,1 (1,5)	34,3 (4,1)
Typ 2 Diabetes	694 218 (7,6 %)	3854 (1,2%)	98 830 (2,8 %)	231 604 (7,6 %)	359 930 (15,8 %)
Diabetes Typ 1	59 826 (0,7 %)	1321 (0,4 %)	20 434 (0,6 %)	20 862 (0,7 %)	17 209 (0,8 %)
Herz-Kreislaufkrankung	605 585 (6,6 %)	9145 (2,9%)	152 770 (4,4 %)	235 142 (7,7 %)	208 528 (9,2 %)
Hypertonie	1 792 284 (19,5 %)	16 696 (5,2 %)	371 401 (10,6 %)	665 563 (21,7 %)	738 624 (32,4 %)
Durchschnittsalter (SD), Jahre	52 (19)	37 (19)	48 (19)	55 (18)	55 (17)
Sex					
Männer	4 312 323 (47,0 %)	140 307 (43,7 %)	1 494 345 (42,6 %)	1 660 888 (54,2 %)	1 016 783 (44,6 %)
Frauen	4 859 201 (53,0 %)	180 430 (56,3 %)	2 014 868 (57,4 %)	1 402 037 (45,8 %)	1 261 866 (55,4 %)
Ethnizität					
Weiß	6 070 653 (66,2 %)	175 820 (54,8 %)	2 354 826 (67,1 %)	2 038 132 (66,5 %)	1 501 875 (65,9 %)
asiatisch	676 214 (7,4 %)	33 182 (10,3 %)	165 517 (4,7 %)	256 658 (8,4 %)	220 857 (9,7 %)
Schwarz	320 681 (3,5 %)	9635 (3,0%)	99 777 (2,8 %)	1 11 557 (3,6 %)	99 712 (4,4 %)
Chinesisch	82 387 (0,9 %)	8220 (2,6%)	55 113 (1,6 %)	15 363 (0,5 %)	3691 (0,2%)
Andere oder nicht aufgezeichnet	2 021 589 (22,0 %)	93 880 (29,3 %)	833 980 (23,8 %)	641 215 (20,9 %)	452 514 (19,9 %)
Quintil von Townsend					
1	2 267 236 (24,7 %)	61 743 (19,3 %)	868 987 (24,8 %)	823 146 (26,9 %)	513 360 (22,5 %)
2	2 008 005 (21,9 %)	59 574 (18,6 %)	745 584 (21,2 %)	7 00 687 (22,9 %)	502 160 (22,0 %)
3	1 770 337 (19,3 %)	61 391 (19,1 %)	651 264 (18,6 %)	583 646 (19,1 %)	474 036 (20,8 %)
4	1 586 007 (17,3 %)	65 087 (20,3 %)	603 718 (17,2 %)	494 111 (16,1 %)	423 091 (18,6 %)
5	1 498 195 (16,3 %)	71 377 (22,3 %)	621 864 (17,7 %)	448 133 (14,6 %)	356 821 (15,7 %)
Fehlende Daten oder nicht erfasst	41 744 (0,5 %)	1 565 (0,5 %)	17 796 (0,5 %)	13 202 (0,4 %)	9181 (0,4 %)
Rauchstatus					
Nichtraucher	5 345 262 (58,3 %)	185 677 (57,9 %)	2 108 349 (60,1 %)	1 763 721 (57,6 %)	1 287 515 (56,5 %)
Ex-Raucher	2 102 775 (22,9 %)	32 969 (10,3 %)	668 375 (19,0 %)	779 633 (25,5 %)	621 798 (27,3 %)
Leichter Raucher	1 204 760 (13,1 %)	52 778 (16,5 %)	520 548 (14,8 %)	372 440 (12,2 %)	258 994 (11,4 %)
Moderater Raucher	252 775 (2,8 %)	10 695 (3,3 %)	107 362 (3,1 %)	78 195 (2,6 %)	56 523 (2,5 %)
Starker Raucher	119 573 (1,3 %)	4157 (1,3 %)	46 131 (1,3 %)	38 443 (1,3 %)	30 842 (1,4 %)
Fehlende Daten oder nicht erfasst	146 379 (1,6 %)	34 461 (10,7 %)	58 448 (1,7 %)	30 493 (1,0 %)	22 977 (1,0 %)

Daten sind in n (%), sofern nicht anders angegeben.

Tisch: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation nach BMI

waren 0,60 (95 % KI 0,36–0,98) bei Teilnehmern mit Untergewicht; 0,39 (0,33–0,47) bei Gesundheitsgewichtigen, 0,30 (0,25–0,35) bei Übergewichtigen und 0,26 (0,22–0,30) bei Übergewichtigen mit Fettleibigkeit. Die ORs für Todesfälle nach der dritten Dosis waren ebenfalls signifikant reduziert mit signifikanter Heterogenität nach BMI-Kategorie im Vergleich zu ungeimpften Teilnehmern, allerdings bestand für die Untergewichtigen (OR 0,00 [0,00–0,00]) Unsicherheit aufgrund einer deutlich geringeren Fallzahl (Untergewicht: keine Fälle; Gesundheitsgewichtige: 0,02 [0,01–0,04]).

Es gab auch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer bestätigten SARS-COV-2-Infektion nach der ersten und zweiten Dosis bei Teilnehmern, die geimpft worden waren, im Vergleich zu denen, die nicht geimpft worden waren, aber niedriger nach der dritten Dosis (OR 1,04 [1,02–1,06]). Übergewichtige (OR 1,02 [1,01–1,03]) und Übergewichtige mit Fettleibigkeit (OR 1,02 [1,01–1,03]) stiegen das Risiko einer Krankenhauseinweisung oder des Todes linear mit dem BMI nach etwa 30 kg/m^2 im Vergleich zu einem BMI von 23 kg/m^2 , aber es gab keine Hinweise auf dieses Risiko

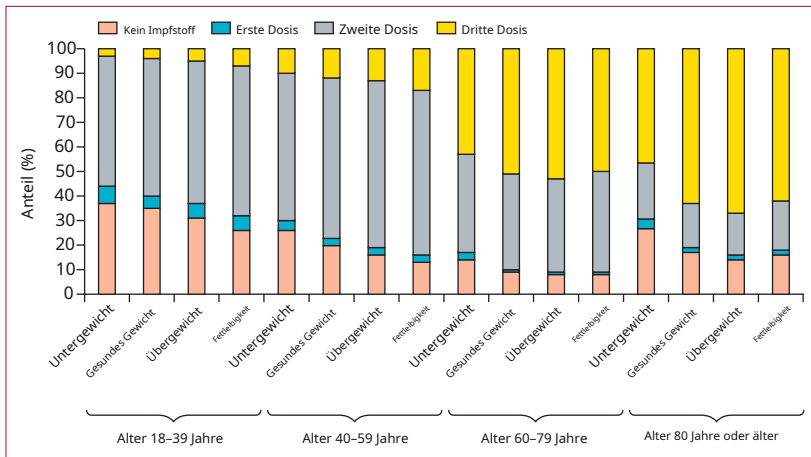


Abbildung 1 Anteil der Personen, die keine, eine, zwei oder drei Impfdosen erhalten haben, nach Alter und BMI-Gruppe Daten vom 17. November 2021.

deutlich erhöht bei Personen mit einem BMI von weniger als 30 kg/m² (Abbildung 3). Nach der zweiten Dosis gab es klare J-förmige Assoziationen zwischen BMI und COVID-19-bedingter Krankenhauseinweisung und Tod, mit signifikant höheren Herzfrequenzen bei sehr niedrigen (z. B. 18 kg/m²) und sehr hohen BMIs (z. B. 40 kg/m²).) verglichen mit BMIs von 23 kg/m². Nach der dritten Dosis war die Zahl der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle viel geringer und es gab kaum Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem BMI mit weiten 95 %-KIs.

Für die Positivität des COVID-19-Tests (Anhang 1, S. 11) gab es eine lineare Assoziation mit dem BMI nach der ersten Dosis, eine exponentielle Assoziation nach der zweiten Dosis und eine inverse U-förmige Assoziation nach der dritten Dosis mit signifikant niedrigeren HRS bei sehr niedrig und sehr hohe BMI-Werte.

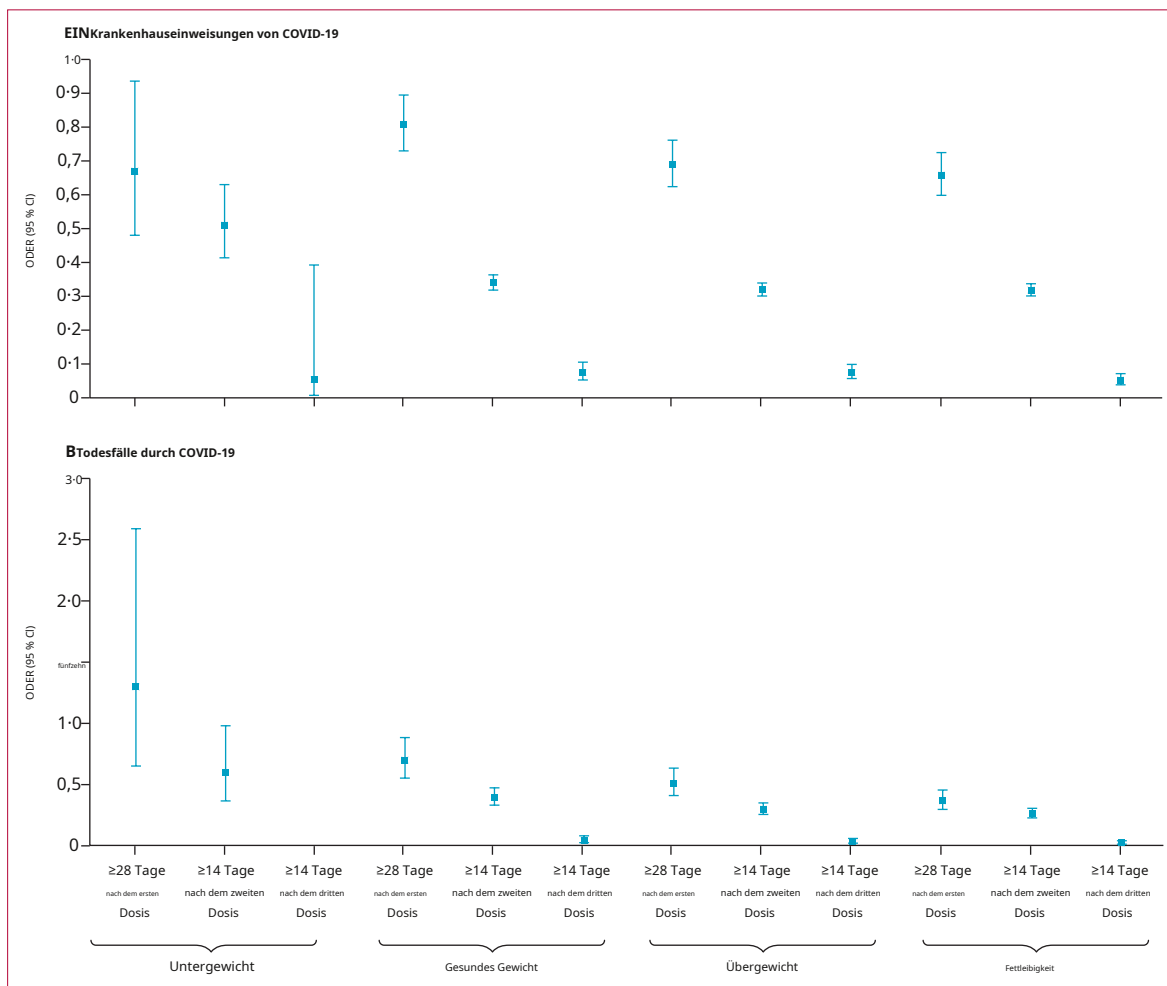
Sensitivitätsanalysen von Schätzungen der SARS-CoV-2-Infektion im Impfstoff. In Bezug auf die Exposition, die Wirksamkeit des BMI und das Risiko schwerer COVID-19-Ergebnisse nach der Impfung stützten im Allgemeinen die Hauptschlussfolgerungen der Studie (Anhang 1, S. 12–15). Der erste Satz von Sensitivitätsanalysen wurde berechnet und umfasste nur diejenigen mit einem BMI, der innerhalb von 2 Jahren vor dem Eintritt in die Kohorte aufgezeichnet wurde (n = 2 737 610; 30 % der Gesamtstichprobe; Anhang 1, S. 12–14)). Die Wirksamkeit des Impfstoffs zeigte in dieser Sensitivitätsanalyse im Allgemeinen kleinere ORs im Vergleich zur Hauptanalyse; Die Form der Assoziationen zwischen dem BMI und dem Risiko schwerer COVID-19-Ergebnisse in der geimpften Kohorte war jedoch im Allgemeinen konsistent. Die Stichprobe von Personen mit einer BMI-Messung innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn zeigte jedoch eine unterschiedliche Verteilung der Teilnehmer innerhalb jeder BMI-Gruppe (Untergewicht: 2,3 %; gesundes Gewicht: 31,3 %; Übergewicht: 33,6 %; und Adipositas: 32,8 %) im Vergleich zur Hauptstichprobe (Untergewicht: 3,5 %; Gesundes Gewicht: 38,3 %; Übergewicht: 33,4 %; und Adipositas: 24,8 %). Eine zweite Sensitivitätsanalyse schloss Personen aus, die in Pflegeheimen leben (n = 9 125 761, 99 % der Gesamtstichprobe) und stimmte mit den Hauptergebnissen überein (Anhang 1, S. 13–15).

Diskussion

Diese große populationsbasierte Kohortenanalyse liefert Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoffen gegen schwerwiegende Folgen hoch ist. Wir bewerteten die Wirksamkeit, indem wir Personen, die geimpft worden waren, mit Personen verglichen, die in allen BMI-Kategorien nicht geimpft worden waren. Der Impfschutz war bei Personen mit Untergewicht etwas geringer, die auch seltener geimpft wurden. Bei der Untersuchung schwerer COVID-19-Ergebnisse in der geimpften Kohorte blieben Menschen mit Untergewicht und Adipositas auch nach einer zweiten Dosis des Impfstoffs einem höheren Risiko für einen Krankenhausaufenthalt oder Tod durch COVID-19 als Menschen mit gesundem Gewicht.

Eine große Stärke dieser Studie ist die Einbeziehung einer großen repräsentativen Stichprobe der englischen Bevölkerung mit Verknüpfungen zu Impf- und COVID-19-Aufzeichnungen (bis 17. November 2021). Einige der Schätzungen (insbesondere nach der dritten Dosis) waren jedoch durch die geringe Anzahl von Ereignissen eingeschränkt. Die Studie hatte auch eine begrenzte statistische Aussagekraft, um die Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Impfstoffmarken oder Virusstämmen zu untersuchen. Wir verwendeten ein abgestimmtes Fall-Kontroll-Design, um die Wirksamkeit zu untersuchen. Ein Fallkontrolldesign mit negativem Test wäre eine robustere Methode, insbesondere für Infektionsergebnisse, um Faktoren zu kontrollieren, die normalerweise nicht gemessen werden, wie z Feststellung. Jedoch, Daten zu negativen Testergebnissen waren in der von uns verwendeten QResearch-Datenbank nicht verfügbar. Eine weitere Einschränkung bestand darin, dass eine Fehlklassifizierung des Ergebnisses, insbesondere bei Krankenhauseinweisungen, die auf dem Höhepunkt jeder Welle stattfanden, möglich war, da die Patienten möglicherweise eine schwere klinische Erkrankung hatten und es nicht möglich war, sicher zu sein, ob diese Einweisung auf ihren Gesundheitszustand zurückzuführen war oder ob sich ihr Gesundheitszustand durch die verschlechtert hat

In Bezug auf die Exposition, die Wirksamkeit war nur für 79,7 % der ursprünglichen Qresearch-Population verfügbar, was zu einem gewissen Grad an Verzerrung führen könnte, wenn man bedenkt, dass unsere vorherige Studie berichtete, dass Menschen ohne aufgezeichneten BMI jünger waren, seltener Komorbiditäten hatten und eine stärkere Assoziation mit dem Tod aufwiesen von COVID-19 als diejenigen mit einem aufgezeichneten BMI. Eine weitere Einschränkung besteht, wie bei jeder Studie mit BMI-Messungen, darin, dass Messungen von Größe und Gewicht ungenau sein können, wobei einige Messungen von einem medizinischen Fachpersonal vorgenommen und andere selbst gemeldet werden (insbesondere während der Pandemie). Hinzu kommen tägliche Schwankungen und kleidungsbedingte Fehler bei der BMI-Messung, die wir in dieser Analyse nicht berücksichtigen konnten. Einige Messungen des BMI wurden viele Jahre vor Studienbeginn aufgezeichnet, aber unsere Sensitivitätsanalysen der Impfstoffwirksamkeit und des Risikos von Ergebnissen nach der Impfung waren robust, wenn sie auf Personen mit BMI-Messungen innerhalb der letzten 2 Jahre nach Studienbeginn beschränkt waren. Es war nicht möglich, Gewichtsveränderungen zu berücksichtigen, die während der Pandemie aufgetreten sein könnten, da die Verringerung der persönlichen Kontakte dieses Gewicht bedeutet



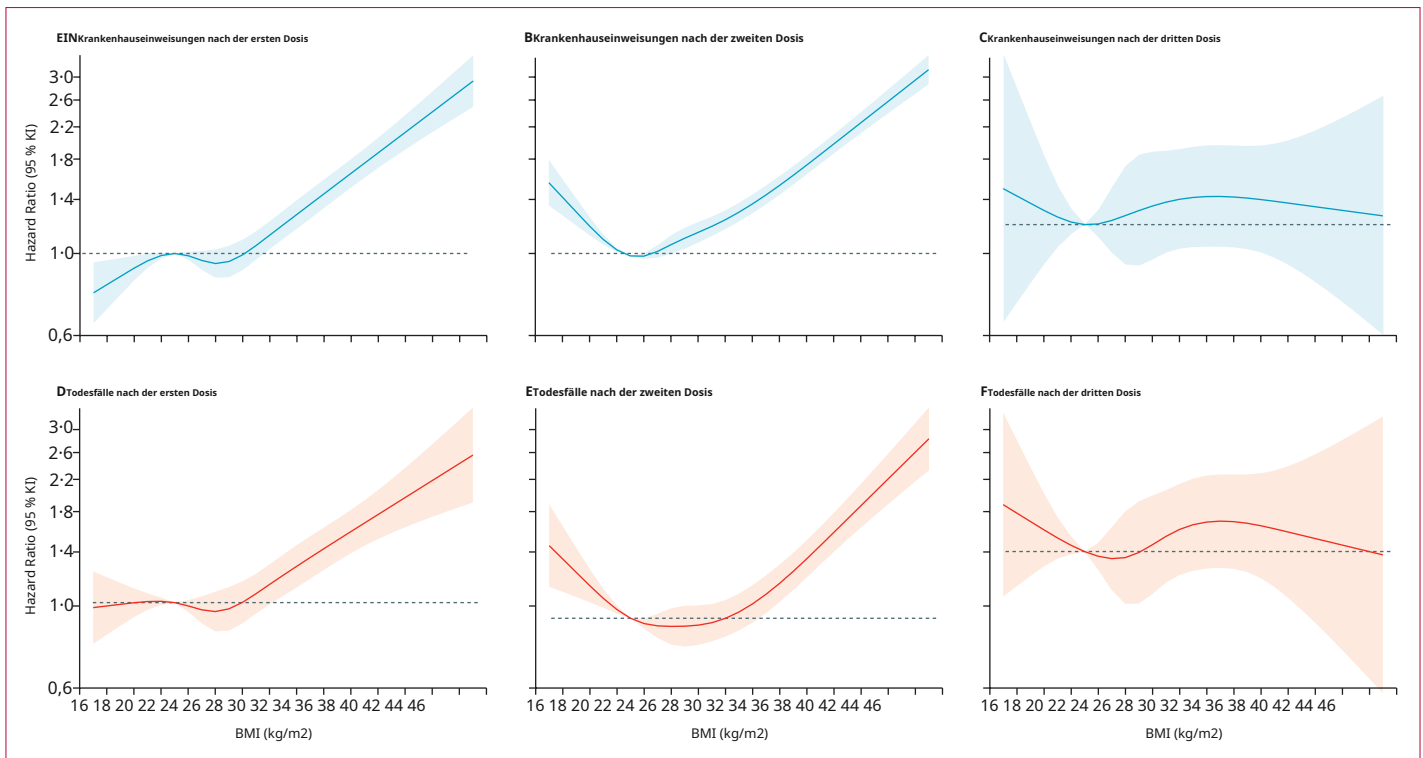
Figur 2 Wirksamkeit des Impfstoffs gegen Krankenhausweisung und Tod durch COVID-19 bei geimpften vs. nicht geimpften Personen, gruppiert nach BMI-Status. Die ungeimpfte Population wurde als Basislinie für OR verwendet (95 % KI). Fälle und Kontrollen wurden nach Alter, Geschlecht, Kalenderdatum, Praxis, Region und Pflegeheimstatus abgeglichen. Die Modelle wurden zusätzlich für ethnische Zugehörigkeit, sozioökonomischen Status, Raucherstatus, Bluthochdruck, Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen angepasst. Es gab keine Schätzung für die OR für Todesfälle durch COVID-19 für die Kategorie Untergewicht (≥ 14 Tage nach der dritten Dosis). ODER = Quotenverhältnis.

Es war unwahrscheinlich, dass sie in diesem Zeitraum unabhängig gemessen wurden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Schwankungen gering waren und mit präpandemischen Trends des Körpergewichts von Erwachsenen übereinstimmen.^{27,28} Schließlich bestand, wie bei allen Beobachtungsanalysen, die Möglichkeit einer verbleibenden Verwechslung aufgrund nicht gemessener Kovariaten (z. B. Behandlung mit Kortikosteroiden, Vorhandensein anderer Komorbiditäten, Bevölkerungsdichte, Beruf oder damit verbundenes Gesundheitsverhalten wie körperliche Aktivität).

Auf Bevölkerungsebene hängt die Wirksamkeit des Impfstoffs von der Aufnahme ab. Bei anderen Atemwegserkrankungen wie Influenza wurde im Vereinigten Königreich eine wesentlich geringere Aufnahme von Impfstoffen bei Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Personen ohne Adipositas gemeldet. Im Vereinigten Königreich erhielten 2017–18 39 % der Menschen unter 65 Jahren mit einem BMI von 40 kg/m² oder mehr den Grippeimpfstoff, verglichen mit durchschnittlich 49 % in dieser Altersgruppe.²⁹ Umgekehrt fanden wir eine höhere Aufnahme von zwei oder drei Impfdosen bei Menschen mit

Übergewicht und Adipositas als bei Personen mit gesundem Gewicht, aber die Aufnahme war bei Personen mit Untergewicht signifikant geringer. Die höhere Durchimpfungsrate bei Menschen mit Adipositas könnte darauf zurückzuführen sein, dass im Vereinigten Königreich eine risikobasierte Planung verwendet wurde, die Menschen mit einem BMI von 40 kg/m² oder mehr gegenüber Menschen in vergleichbaren Altersgruppen für Impfungen priorisierte.³⁰ Darüber hinaus priorisierte die Planung Personen mit gewichtsbedingten Erkrankungen (z. B. Typ-2-Diabetes) für eine frühe Impfung.³⁰ Die Anpassung an Komorbiditäten erklärte jedoch nicht die höhere Aufnahme von Impfdosen. Die geringere Impfaufnahme bei Menschen mit Untergewicht in allen Altersgruppen wurde nicht vollständig durch die eingeschlossenen demografischen oder klinischen Faktoren erklärt, aber wir haben keine Anpassungen an andere Erkrankungen vorgenommen (z. B. Krebs, Autoimmunerkrankungen oder psychische Erkrankungen), die die Impfaufnahme beeinflussen könnten.

In Großbritannien haben die am häufigsten verwendeten COVID-19-Impfstoffe, ChAdOx-nCov19, BNT162b2 und mRNA1273, eine hohe Wirksamkeit gegen leichte und schwere Krankheiten gezeigt



Figur 3: Risiko schwerer Folgen von COVID-19 nach der Impfung

Risikoschätzungen nach 14 Tagen nach jeder Impfdosis. Bereinigt um Alter, Kalenderwoche, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, sozioökonomischen Status, Region, Raucherstatus, Bluthochdruck, Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Pflegeheimstatus. Krankenhausweisungen von COVID-19 nach der ersten Dosis (A), der zweiten Dosis (B) und der dritten Dosis (C) und Todesfälle von COVID-19 nach der ersten Dosis (D), zweiten Dosis (E) und dritten Dosis (F).

in der Allgemeinbevölkerung nach der zweiten Dosis,¹² und danach eine Auffrischimpfung mit BNT162b2.³¹ Eine britische Kohortenstudie (mit etwa 7 Millionen Teilnehmern), die Daten aus der Primärversorgung verwendete, berichtete über eine anhaltende Immunantwort auf die Impfung und eine hohe Wirksamkeit gegen symptomatische Erkrankungen nach der zweiten Dosis in den meisten klinischen Risikogruppen.²⁶ Die Wirksamkeit des Impfstoffs bei Menschen mit einem BMI von 40 kg/m² oder mehr wurde 14 Tage nach der zweiten Dosis eines beliebigen Impfstoffs mit 86 % angegeben, was mit den Ergebnissen der frühen Phase-3-Studien zu den mRNA-Impfstoffen bei Menschen mit Adipositas übereinstimmte.^{17,18} In diesem Artikel haben wir in allen BMI-Kategorien eine um 40–74 % niedrigere Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung oder eines Todesfalls nach der zweiten Dosis gezeigt (mit etwas niedrigeren Wirksamkeitsschätzungen bei Personen mit Untergewicht) und eine um mehr als 90 % niedrigere Wahrscheinlichkeit nach der dritten Dosis; Diese Schätzungen müssen jedoch aufgrund der geringeren Fallzahlen und kürzeren Nachbeobachtungszeiträume nach der dritten Dosis mit Vorsicht interpretiert werden. Die in der Untergewichtsguppe beobachtete verringerte Wirksamkeit könnte durch das Vorhandensein von Gebrechlichkeit oder zugrunde liegenden Bedingungen, die in den Modellen nicht angepasst wurden, erklärt werden, wie z. B. Krebs oder andere Krankheiten, die mit serologischen Reaktionen einhergehen, Erwachsene mit Adipositas, die eine Immunsuppression hatten, wie diese Erkrankungen verbunden mit reduzierter Serokonversion und Antikörperreaktionen, insbesondere nach nur einer Dosis.^{20,38} Überraschenderweise beobachteten wir ein höheres Risiko einer Testpositivität nach der Impfung mit einer oder zwei Dosen übereinander

alle BMI-Gruppen, was im Gegensatz zu den vom UK ONS gemeldeten Beweisen steht.³³ Dieses Ergebnis könnte falsch sein, da wir kein negatives Testfall-Kontroll-Design verwenden konnten, um die Wirksamkeit des Impfstoffs zu bewerten, und Faktoren wie gesundheitsorientiertes Verhalten, Zugang zu Tests und Fallermittlung bei Personen, die geimpft wurden, im Vergleich zu Personen, die geimpft wurden, nicht kontrollieren konnten wurden nicht geimpft.^{25,26} Möglicherweise gab es auch einen hohen Anteil an asymptomatischen Fällen, die nach der Impfung nicht getestet wurden (und daher nicht in unseren Daten erfasst wurden). Als unsere Analysen auf die geimpfte Kohorte beschränkt wurden, beobachteten wir ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe bei Personen mit höheren und niedrigeren BMIs im Vergleich zu Personen mit einem BMI von 23 kg/m², insbesondere nach der zweiten Dosis des Impfstoffs. Die Form dieser Assoziation stimmt mit unserer früheren Studie in dieser Kohorte vor Beginn des Impfprogramms überein. Unter Menschen mit Adipositas wurden auch konsistente Ergebnisse aus einer kleinen prospektiven Beobachtungsstudie (n=1022) berichtet, die das Influenza-Risiko bei geimpften Personen untersuchte, in der trotz robuster Geimpfte erkrankten doppelt so häufig an Influenza wie ihre Kollegen mit gesundem Gewicht.¹³ Es ist plausibel, dass selbst bei einer robusten serologischen Antwort eine beeinträchtigte T-Zell-Antwort vorliegt,^{4,15,34} das könnte die anhaltend höheren Risiken schwerer COVID-19-Ergebnisse erklären

Adipositas trotz Impfung assoziiert. Der nach der dritten Dosis beobachtete fehlende Zusammenhang könnte ein frühes Signal dafür sein, dass eine Auffrischimpfung erforderlich ist, um Menschen mit Adipositas vollen Schutz zu verleihen, aber diese Zusammenhänge basieren auf einer sehr kleinen Anzahl von Fällen und müssen in Zukunft neu bewertet werden. Am unteren Ende des BMI-Spektrums könnte die Assoziation mit Krankenhauseinweisung und Tod durch Gebrechlichkeit verwechselt werden, die mit Menschen mit niedrigem BMI in Verbindung gebracht wird^{35,36} (wobei eine verbleibende Verwirrung durch Krebs oder andere Krankheiten und Behandlungen nicht ausgeschlossen werden kann), was auch die anscheinend reduzierte Wirksamkeit des Impfstoffs erklären könnte, die in dieser BMI-Gruppe beobachtet wurde.

Zusammenfassend liefert diese große gemeinschaftsbasierte Kohorte von 9 Millionen Menschen in England Beweise dafür, dass Menschen mit Übergewicht und Adipositas geimpft werden besser vor schwerem COVID-19 geschützt sind. Es wurde festgestellt, dass die Wirksamkeit bei als untergewichtig eingestuften Personen geringer war, bei denen die Impfaufnahme ebenfalls signifikant geringer war. Trotz der beobachteten Wirksamkeit der Impfung bei Personen aller BMIs bestand bei geimpften Personen mit niedrigeren und höheren BMIs ein signifikant höheres Risiko für schwere COVID-19-Verläufe als bei Personen mit einem BMI von 23 kg/m², selbst nach der zweiten Dosis der Impfung. Diese Assoziationen könnten jedoch nach der dritten Dosis reduziert sein, was in zukünftigen Studien mit längerfristigen Follow-up-Daten bestätigt werden muss. Diese Assoziationen, zusammen mit den Mustern, die nach einer Grippeimpfung beobachtet werden, unterstreichen die Bedeutung der Forschung, um die Auswirkungen des Körpergewichts auf die Immunfunktion besser zu verstehen.

Mitwirkende

JH-C, CP, PA und SAJ konzipierten und gestalteten die Forschungsfrage; CP, MP und JH-C bereiteten die Daten für die Analyse vor; CP und MP trugen zur Datenanalyse bei; CP, MP und JH-C hatten Zugriff auf alle Daten und verifizierten sie; CP schrieb den ersten Entwurf des Manuskripts; und alle Autoren leisteten Beiträge zum statistischen Analyseplan und zur Interpretation der Ergebnisse. Alle Autoren überarbeiteten das Manuskript für wichtige intellektuelle Inhalte und lasen und genehmigten das endgültige Manuskript.

Interessenerklärung

QResearch ist eine eingetragene Marke von Egton Medical Information Systems und der University of Nottingham. PA sprach auf einem Symposium auf der Jahreskonferenz des Royal College of General Practitioners über Interventionen zur Gewichtsabnahme, die von Novo Nordisk finanziert wurde, aber keine persönlichen Zahlungen erhielt. JH-C erhielt persönliche Gebühren und andere Unterstützung von ClinRisk (bis 2019) außerhalb der eingereichten Arbeit und ist ein unbezahlter Direktor von QResearch. MG, NMA, CP, MP, SD, MS-H, CC und SAJ erklären keine konkurrierenden Interessen. AS ist Mitglied der COVID-19 Chief Medical Officers Advisory Group der schottischen Regierung und ihres Ständigen Ausschusses für Pandemien; ein Mitglied der Risk Stratification Subgroup von NERVTAG; und Mitglied der Thrombotic Thrombocytopenic Taskforce von AstraZeneca.

Datenübertragung

In diesem Artikel gemeldete anonymisierte Daten einzelner Teilnehmer werden auf Anfrage für Vorschläge zur Verfügung gestellt, die darauf abzielen, Ziele zu erreichen, die in einem methodisch und wissenschaftlich fundierten Protokoll festgelegt sind, das vom QResearch Scientific Advisory Committee („gelehrter Vermittler“) genehmigt wurde, wobei Kosten von Bereitstellung des Zugriffs auf die Daten abgedeckt sind, wenn Anfragen mit den gesetzlichen Genehmigungen von QResearch-Datenanbietern und QResearch-Datensicherheit konform sind

Anforderungen erfüllt sind. Informationen zur Einreichung von Anträgen auf Zugangsdaten finden Sie unter www.qresearch.org. Zugriff auf den Code ist von den Autoren auf Anfrage nur für nichtkommerzielle, akademische und Forschungszwecke erhältlich.

Danksagungen

Diese Forschung ist Teil der Data and Connectivity National Core Study, die von Health Data Research UK (HDRUK) in Partnerschaft mit dem Office for National Statistics geleitet und von UK Research and Innovation finanziert wird (Referenz MC_PC_20058). Diese Studie wurde auch vom britischen National Institute for Health and Care Research (NIHR) Oxford Biomedical Research Centre und der NIHR Oxford and Thames Valley Applied Research Collaboration unterstützt. Wir würdigen den Beitrag von Praxen von Egton Medical Information Systems (EMIS), die zur QResearch-Datenbank und EMIS Health beitragen, sowie der University of Nottingham und der University of Oxford für ihr Fachwissen bei der Einrichtung, Entwicklung und Unterstützung der QResearch-Datenbank.

Die SARS-CoV-2-Testdaten wurden aus Informationen auf Patientenebene abgeleitet, die vom britischen National Health Service (NHS) gesammelt wurden. Die Daten werden von Public Health England (PHE) gesammelt, gepflegt und qualitätsgesichert. Der Zugang zu den Daten wurde durch das PHE Office for Data Release ermöglicht. Die Krankenhausepisodenstatistik, Zweitnutzerdienst Datensätze und Personenstandsdaten wurden mit Genehmigung von NHS Digital verwendet, die das Urheberrecht an diesen Daten behalten. NHS Digital und PHE tragen keine Verantwortung für die Analyse oder Interpretation der Daten. Wir danken auch der NIHR Applied Research Collaboration East Midlands Patient and Public Participation and Engagement Advisory Group für ihre Beiträge. PA, SAJ und CP wurden von der Oxford Applied Research Collaboration des UK National Institute for Health and Care Research (NIHR) unterstützt. PA, JH-C und SAJ wurden vom NIHR Oxford Biomedical Research Centre unterstützt. JH-C wurde dabei auch vom John Fell Oxford University Press Research Fund, Cancer Research UK (C525/A18085) über das Cancer Research UK Oxford Centre und dem Oxford Wellcome Institutional Strategic Support Fund (204826/Z/16/Z) unterstützt lernen. KK wurde von der NIHR Applied Research Collaboration East Midlands und dem Leicester NIHR Lifestyle Biomedical Research Centre unterstützt. Die geäußerten Ansichten sind die der Autoren und nicht unbedingt die des NIHR oder des britischen Ministeriums für Gesundheit und Soziales.

Verweise

- 1 Clark A., Jit M., Warren-Gash C. et al. Globale, regionale und nationale Schätzungen der Bevölkerung mit erhöhtem Risiko für schweres COVID-19 aufgrund von zugrunde liegenden Gesundheitszuständen im Jahr 2020: eine Modellstudie. *Lancet Glob Gesundheit*2020;**8**:e1003–17.
- 2 Földi M., Farkas N., Kiss S., et al. Adipositas ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines kritischen Zustands bei COVID-19-Patienten: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Obes Rev*2020;**21**:e13095.
- 3 Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Adipositas bei Patienten mit COVID-19: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Stoffwechse*2020; **113**:154378.
- 4 Popkin BM, Du S., Green WD, et al. Personen mit Adipositas und COVID-19: Eine globale Perspektive auf die Epidemiologie und biologische Zusammenhänge. *Obes Rev*2020;**21**:e13128.
- 5 Gao M, Pienas C, Astbury NM, et al. Assoziationen zwischen dem Body-Mass-Index und dem Schweregrad von COVID-19 bei 6,9 Millionen Menschen in England: eine prospektive, gemeinschaftsbasierte Kohortenstudie. *Lancet-Diabetes Endocrinol*2021;**9**:350–59.
- 6 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Faktoren im Zusammenhang mit Todesfällen im Zusammenhang mit COVID-19 unter Verwendung von OpenSAFELY. *Natur*2020; **584**: 430–36.
- 7 Seidu S., Gillies C., Zaccardi F. et al. Die Auswirkungen von Fettleibigkeit auf schwere Erkrankungen und Mortalität bei Menschen mit SARS-CoV-2: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Endokrinol-Diabetes-Metab*2020;**4**:e00176.
- 8 Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Adipositas und Ergebnisse bei COVID-19: Wenn eine Epidemie und eine Pandemie kollidieren. *Mayo Clinic Proc*2020;**95**:1445–53.
- 9 Honce R, Schultz-Cherry S. Einfluss von Fettleibigkeit auf die Pathogenese, Immunantwort und Evolution des Influenza-A-Virus. *Vorderseite Immunol* 2019;**10**:1071.
- 10 Green WD, Beck MA. Adipositas beeinträchtigt die adaptive Immunantwort auf das Influenzavirus. *Ann Am Thorac Soc*2017; **14**(Zusatz 5):S406–09.

- 11 Ball L, Pelosi P. Wie ich einen übergewichtigen Patienten beatmung. *Kritische Betreuung*2019; **23**: 176.
- 12 Andrews N., Tessier E., Stowe J. et al. Wirksamkeit des Impfstoffs und Schutzdauer von Comirnaty, Vaxzevria und Spikevax gegen leichtes und schweres COVID-19 im Vereinigten Königreich. *MedRxiv*2021; veröffentlicht am 6. Okt. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583> (Preprint).
- 13 Neidich SD, Green WD, Rebeles J, et al. Erhöhtes Influenzarisiko bei übergewichtigen geimpften Erwachsenen. *Int J Obes*2017; **41**:1324–30.
- 14 Paich HA, Sheridan PA, Handy J, et al. Übergewichtige und fettleibige erwachsene Menschen haben eine defekte zelluläre Immunantwort auf das pandemische H1N1-Influenza-A-Virus. *Fettleibigkeit (Silberner Frühling)*2013; **21**:2377–86.
- 15 Sheridan PA, Paich HA, Handy J, et al. Adipositas ist mit einer beeinträchtigten Immunantwort auf eine Influenza-Impfung beim Menschen verbunden. *Int J Obes*2012; **36**:1072–77.
- 16 Öffentliche Gesundheit England. <https://coronavirus.data.gov.uk/details/impfung> (abgerufen am 21.12.2021).
- 17 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Wirksamkeit und Sicherheit des mRNA-1273 SARS-CoV-2-Impfstoffs. *N Engl J Med*2021; **384**:403–16.
- 18 US Food and Drug Administration. FDA-Briefing-Dokument Janssen Ad26.COV2.S-Impfstoff zur Prävention von COVID-19. Sitzung des Beratenden Ausschusses für Impfstoffe und verwandte biologische Produkte. 26.2.2021. <https://www.fda.gov/media/146217/download> (abgerufen am 1.12.2021).
- 19 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Sicherheit und Wirksamkeit des BNT162b2-mRNA-COVID-19-Impfstoffs. *N Engl J Med*2020; **383**:2603–15.
- 20 Whitaker HJ, Tsang R, Byford R, et al. Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs von Pfizer-BioNTech und Oxford AstraZeneca und Immunantwort bei Personen in klinischen Risikogruppen. *J Infizieren*2022; **84**:675–83.
- 21 Weir CB, Jan A. BMI-Klassifizierungsperzentil und Grenzwerte. Schatzinsel, FL: StatPearls, 2020.
- 22 Nationales Institut für Exzellenz in Gesundheit und Pflege. BMI: Vorbeugung von Krankheit und vorzeitigem Tod bei Schwarzen, Asiaten und anderen ethnischen Minderheiten. 3. Juli 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph46> (abgerufen am 9. Januar 2021).
- 23 Townsend P, Phillimore P, Beattie A. Gesundheit und Entbehrung: Ungleichheit und der Norden. Bristol: Croom Helm, 1987.
- 24 Hippisley-Cox, J., Coupland, CA, Mehta, N., et al. Risikovorhersage von Covid-19-bedingtem Tod und Krankenhauseinweisung bei Erwachsenen nach Covid-19-Impfung: Nationale prospektive Kohortenstudie. *BMJ*2021; **374**:n2244.
- 25 Jackson ML, Nelson JC. Das Test-Negativ-Design zur Abschätzung der Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen. *Impfung*2013; **31**:2165–68.
- 26 Verani JR, Baqui AH, Broome CV, et al. Studien zur Wirksamkeit von Fall-Kontroll-Impfstoffen: Vorbereitung, Design und Aufnahme von Fällen und Kontrollen. *Impfung*2017; **35**:3295–302.
- 27 Alban C, Posner X, Fox B, Rubin-Miller L. Pandemie-Pfund-Theorien haben kein Gewicht. 2. Juli 2021. <https://epicresearch.org/articles/pandeam-pound-theories-dont-hold-weight> (aufgerufen 30. März 2022).
- 28 Valabhji J., Barron E., Bradley D., et al. Frühe Ergebnisse des Diabetes-Präventionsprogramms des englischen National Health Service. *Diabetes-Behandlung*2020; **43**:152–60.
- 29 National Institute of Health and Care Excellence. Grippeimpfung: zunehmende Aufnahme. 22.08.2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng103> (abgerufen am 01.12.2021).
- 30 UK Health Security Agency. Coronavirus (COVID-19)-Impfprogramm im Vereinigten Königreich. <https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme> (abgerufen am 1.12.2021).
- 31 Andrews N., Stowe J., Kirsebom F., Gower C., Ramsay M., Bernal JL. Wirksamkeit des COVID-19-Auffrischimpfstoffs BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) gegen Covid-19-bedingte Symptome in England: Test negative Fall-Kontroll-Studie. *Medrxiv*2021; veröffentlicht am 15. November. <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266341> (Preprint).
- 32 Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. Sicherheit und Immunogenität von einer gegenüber zwei Dosen des COVID-19-Impfstoffs BNT162b2 für Krebspatienten: Zwischenanalyse einer prospektiven Beobachtungsstudie. *Lancet Oncol*2021; **22**:765–78.
- 33 Willis R. Coronavirus (COVID-19) Infektionsumfrage, Merkmale von Personen, die positiv auf COVID-19 getestet wurden. UK Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronavirus/covid19infectionssurveycharacteristicsofpeopletestingpositiveforcovid19uk/19january2022> (Zugriff am 19. Januar 2022).
- 34 Maler SD, Ovsyannikova IG, Polen GA. Das Gewicht der Adipositas auf die menschliche Immunantwort auf die Impfung. *Impfung*2015; **33**:4422–29.
- 35 Hewitt J., Carter B., Vilches-Moraga A. et al. Die Auswirkung von Gebrechlichkeit auf das Überleben bei Patienten mit COVID-19 (COPE): eine multizentrische, europäische Kohortenbeobachtungsstudie. *Lancet Public Health*2020; **5**:e444–51.
- 36 Rietman ML, van der A DL, van Oostrom SH, et al. Die Assoziation zwischen BMI und verschiedenen Frailty-Domänen: eine U-förmige Kurve? *J Nutr Health Aging*2018; **22**:8–15.