

COVID-19 bei Spitalmitarbeitenden – eine prospektive Kohortenstudie

Philipp Kohler, Christian Kahlert

Abschlussbericht vom 15.09.2022

Zuhanden des Bundesamt für Gesundheit BAG

Kontakt:

PD Dr. Philipp Kohler, MSc

Leitender Arzt

Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene

Kantonsspital St.Gallen

philipp.kohler@kssg.ch

Tel +41 71 494 11 48

Dr. Christian Kahlert

Leitender Arzt

Ostschweizer Kinderspital

christian.kahlert@kispisg.ch

1. Inhaltsverzeichnis

2. Inhalt	3
3. Detailbeschreibung	3
3.1. Projektphasen und Ziele.....	3
3.2. Methodik	3
3.2.1. Rekrutierung und Einschluss von Institutionen und Mitarbeitenden	3
3.2.2. Studiendurchführung	4
3.2.3. Dateneingabe und Analyse.....	4
3.2.4. Bisherige Kollaborationen.....	5
3.3. Resultate.....	5
4. Bedeutung der Kohorte	7
5. Schlussfolgerung und Aussicht	7
6. Referenzen	9

2. Inhalt

Dieser Abschlussbericht einer Kohortenstudie bestehend aus Spitalmitarbeitenden aus der Nordostschweiz, welche zu Beginn der COVID-19 Pandemie am Kantonsspital St.Gallen (KSSG) initiiert wurde, präsentiert Ziele, Methodik, bisherige Resultate und diskutiert die längerfristige Bedeutung der Kohorte.

3. Detailbeschreibung

3.1. Projektphasen und Ziele

Im März 2020 hat die Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene des KSSG eine Mitarbeiter-Studie zu COVID-19 lanciert. Innerhalb von 2 Wochen wurden bis Anfang April gut 1000 Mitarbeitende am KSSG und Ostschweizer Kinderspital (OKS) rekrutiert. In dieser ersten Phase lag der Fokus des Projektes auf dem Beschrieb der Epidemiologie, der Klinik sowie dem Nachweis spezifischer Antikörper.

In einer zweiten Phase (ab August 2020) wurde die Kohorte mit Mitarbeitenden aus anderen Spitälern aus der Nordostschweiz ergänzt (SURPRISE Studie). Inhaltlich wurde der Fokus auf Risikofaktoren sowie die Rolle von Schutzmassnahmen für Spitalpersonal gelegt. Zusätzlich wurden Fragen rund um den Schutz vor Re-Infektionen durch vorbestehende Immunität sowie auch Fragen zu Long COVID beantwortet.

In einer dritten Phase (ab April 2022) wurde die Kohorte neu konzipiert (SURPRISE+ Studie) mit der Idee, zunehmend nicht nur SARS-CoV-2 bezogene Fragestellungen, sondern auch andere für Spitalmitarbeitende relevante Themen mit grosser Public Health Relevanz. Primär liegt der Fokus auf viralen respiratorischen Infektionen (inkl. SARS-CoV-2 und Influenza) sowie auf dem Thema Antibiotikaresistenzen.

3.2. Methodik

3.2.1. Rekrutierung und Einschluss von Institutionen und Mitarbeitenden

Neben dem KSSG und OKS erfolgte ab der zweiten Projektphase eine Ausdehnung auf weitere Gesundheitsinstitutionen. Neben Institutionen mit bereits bestehender Zusammenarbeit mit dem KSSG (kantonale Gesundheitsinstitutionen) konnten auch einige ausserkantonale Spitäler (Spitäler Thurgau, Hirslanden Zürich, Kantonsspital

Baden, im weiteren Verlauf das Kantonsspital Chur) für eine Teilnahme gewonnen werden.

In den teilnehmenden Institutionen wurden alle Mitarbeitenden (unabhängig von der Funktion oder des Patientenkontaktes) bezüglich Teilnahme angefragt. Aktuell sind ca. 3'600 Teilnehmende in der SURPRISE+ Studie registriert.

3.2.2. Studiendurchführung

Seit Beginn der Pandemie wurde bei den Teilnehmenden in ca. 6-monatlichen Abständen eine SARS-CoV-2 Serologie durchgeführt. Dabei wurden jeweils die anti-Spike sowie die anti-Nukleokapsid Antikörper bestimmt, um eine natürliche Immunität von einer alleinig durch Impfung induzierten Immunität zu unterscheiden. Bei einer Subgruppe von Teilnehmenden wurde auch die zelluläre Immunität über einen in unserem Forschungslabor etablierten Enzyme Linked Immuno Spot Assay (ELISpots) bestimmt. Diese Diagnostik konnte jedoch aufgrund des hohen Ressourcenbedarfes nicht in der Gesamtkohorte eingesetzt werden. Zusätzlich zu spezifischen T-Zellen gegen das Spike- und Nukleokapsid-Protein von SARS-CoV-2 werden auch T-Zellen gegen das Spike-Protein endemischer Coronaviren mit dem Assay detektiert. Ein Einsatz erfolgt weiterhin im Rahmen weiterer Forschungsprojekte unserer Klinik (z.B. PatientInnen mit Immunsuppression).

Neben dem Ausfüllen eines ausführlichen Baseline-Fragebogen wurden die Teilnehmenden aufgefordert, regelmässig (je nach Epidemiologie wöchentlich oder monatlich) Fragen zu Symptomen, Impfungen und positiven (oder negativen) SARS-CoV-2 Abstrichen zu beantworten. Weiter wurden mehrfach Fragebögen zu Long COVID verschickt.

Für die dritte Studienphase ist nun auch eine Erhebung zum Thema Antibiotikaresistenz geplant, für welche die Teilnehmenden einen entsprechenden Fragebogen ausfüllen. Weiter werden die Teilnehmenden bezüglich Kolonisation mit resistenten Bakterien untersucht.

3.2.3. Dateneingabe und Analyse

Alle Daten wurden webbasiert über elektronische Fragebögen in einer für die Studie entwickelten online Applikation gesammelt (Phase 1 und 2). Links wurden entweder per

Email oder per SMS verschickt wurden. Für die Phase 3 erfolgte ein Wechsel auf eine REDCap basierte Datenbank, weshalb eine enge Zusammenarbeit mit der Clinical Trials Unit (CTU) Bern besteht.

3.2.4. Bisherige Kollaborationen

Statistische Analysen wurden hauptsächlich von Dr. Sabine Güsewell (u.a. CTU St.Gallen) durchgeführt. Seit Beginn der Studie wurden die SARS-CoV-2 Serologien vom Labor Risch in Buchs, SG, durchgeführt. In Phase 1 und 2 der Studie bestand eine enge Zusammenarbeit mit Dr. Onicio Leal-Neto von der Firma Epitrack (Brasilien, Zürich), welche für die webbasierte Applikation für die Datensammlung sowie auch die Analyse einiger Daten zuständig war. In einem Subprojekt wurden in Zusammenarbeit mit dem Labor Spiez (Dr. Rahel Ackermann) Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME-Serologien) der Teilnehmenden bestimmt.

3.3. Resultate

Die wichtigsten Studienresultate zu SARS-CoV-2 können folgendermassen zusammengefasst werden.

Immunität und klinische Manifestation

In einer ersten Studie konnte gezeigt werden, dass die Seroprävalenz nach der 1. Welle mit 1% tief war und dass die Rate an falsch positiven Serologieresultaten (bei sog. lateral flow assays) aufgrund der tiefen Prävalenz sehr hoch sein kann¹. Daneben zeigte sich auch, dass die frühen Antikörper IgM nicht aussagekräftig sind. In einer Analyse von über 127'000 SMS Nachrichten konnten wir zeigen, dass Geruchs-/Geschmacksverlust der beste Prädiktor für ein positives SARS-CoV-2 PCR Resultat war. Mit einem auf machine learning basierenden classification tree konnten die gemeldeten Symptome mit einer Genauigkeit von 88% dem korrekten PCR Resultat zugeordnet werden². Die Resultate einer nachfolgenden Arbeit (vor Zirkulation der Delta und Omicron Varianten) illustrierten, dass das Vorhandensein von anti-Nukleokapsid Antikörpern einen fast 80%igen Schutz vor Re-Infektion bietet³. Aktuelle, noch unpublizierte Daten zeigen, dass Teilnehmende mit hybrider Immunität (d.h. Impfung + natürliche Infektion) am besten geschützt sind vor Re-Infektionen mit der Omicron BA.1

Variante im Vergleich zu Teilnehmenden mit entweder nur durch Impfung oder durch natürliche Infektion hervorgerufener Immunität (Abstract wird am nationalen Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie im September 2022 in Interlaken präsentiert).

Risikofaktoren und Rolle von Schutzmasken

In der Baseline-Analyse der SURPRISE Studie (Phase 2) konnten wir mehrere Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2 Infektion identifizieren. Der wichtigste Risikofaktor war klar die Exposition gegenüber einem positiven Haushaltsmitglied (odds ratio 59), während Aufenthalt in einem Risikogebiet (v.a. Ischgl, Österreich) oder männliches Geschlecht nur ein leicht erhöhtes Risiko zeigte. Der Kontakt zu COVID-19 PatientInnen sowie erkrankten Mitarbeitenden waren ebenso Risikofaktoren wie auch häufige Besuche der Spitalkantine.⁴

In zwei verschiedenen Arbeiten wurde die SARS-CoV-2 Positivität bei Mitarbeitenden mit vornehmlich Verwendung von FFP2-Masken und vornehmlich von chirurgischen Masken verglichen. Während sich in der ersten Studie kein eindeutiger Unterschied zeigte⁵, fand sich in der zweiten Studie – ebenfalls vor Zirkulation der Delta und Omicron Varianten – eine relativ klare Assoziation zwischen weniger SARS-CoV-2 Infektionen und dem Tragen von FFP2-Masken.⁶ Weiter konnte auch gezeigt werden, dass die Seropositivität bei Spitalmitarbeitenden ansteigt, je höher die kumulative Exposition gegenüber COVID-19 PatientInnen ist.

Long COVID

In einer Arbeit zu Long COVID beim Spitalpersonal zeigte sich, dass seropositive Teilnehmende ohne vorhergehenden positiven SARS-CoV-2 Abstrich (also hauptsächlich asymptomatische Infektionen), kaum vermehrt über Long COVID Symptome berichteten.⁷ Eine grosse Stärke dieser Arbeit ist das Vorhandensein einer nicht infizierten Kontrollgruppe. In einer aktuellen ebenfalls noch unpublizierten Arbeit wird die Häufigkeit von Long COVID Symptomen je nach Zeitpunkt der Infektion beschrieben. Damit sind Vergleiche hinsichtlich dem Risiko für Long COVID zwischen verschiedenen Virusvarianten (Wildtyp bis Omicron) möglich. Auch der Einfluss der Impfung auf die Häufigkeit von Long COVID wird evaluiert.

Weitere Publikationen

In einem Subprojekt wurde die Hypothese geprüft, ob eine Seropositivität gegenüber FSME allenfalls protektiv bezüglich SARS-CoV-2 Infektion sein könnte. Konkret wurde geprüft, ob neutralisierende Antikörper gegen FSME auch SARS-CoV-2 neutralisieren. Dies konnte in einer Kollaboration mit Dr. Rahel Ackermann nicht bestätigt werden.⁸ Im Rahmen der Zusammenarbeit mit dem Labor Risch konnte die Kohorte wertvolle Daten zu Manuskripten beitragen, welche unter der Leitung von Prof. Lorenz Risch (Labor Risch) publiziert wurden.^{9–13} Weiter wurden Daten aus der Kohorte von der Forschungsgruppe von Prof. Lukas Flatz (KSSG/Universität Tübingen) weiterverwendet.^{14,15}

4. Bedeutung der Kohorte

Die Publikation von mehreren Arbeiten in renommierten Fachjournalen zeigt, wie wertvoll die innerhalb dieser Kohorte systematisch und longitudinal erhobenen Daten sind. Gerade die Arbeit zur Rolle von Schutzmasken wurde in nationalen (Swissnoso) und internationalen Guidelines (WHO) zitiert.^{16,17} Die repetitiven Serologien sowie die engmaschige prospektive Beobachtung erlauben eine genaue Bestimmung des Immunstatus jedes einzelnen Teilnehmers, was mit zunehmender Komplexität (z.T. multiple Infektionen und Mehrfachimpfungen) immer schwieriger wird. Die Kohorte bestehend aus Mitarbeitenden aus mehreren Institutionen verteilt über mehrere Kantone ist einzigartig in der Schweiz. Die hohe Teilnahmebereitschaft und die hohe Rücklaufquote der elektronischen Fragebögen zeugen von der Motivation der Teilnehmenden, sich an diesem Projekt zu beteiligen. Methoden, wie beispielsweise die Detektion spezifischer T-Zellen, die im Rahmen der Studie entwickelt wurden, konnten in eigenen Studien weiterverwendet werden. Darüber hinaus sind aus der Kohorte wichtige und interessante Kollaborationsprojekte entstanden.

5. Schlussfolgerung und Aussicht

Die in den letzten zwei Jahren gewonnenen Erkenntnisse aus unserer Kohorte haben wertvolle Beiträge zum Verständnis der Epidemiologie von COVID-19 und Long COVID, der Risikofaktoren inkl. der Rolle von Schutzmasken sowie der langfristigen Immunität bei Spitalmitarbeitenden geliefert. Die bestehende Datenbank erlaubt es, auch zukünftig die Rolle einer vorbestehenden Immunität, ihre Qualität und Persistenz sowie die

Langzeitentwicklung von long COVID zu beobachten und zu charakterisieren. Dies sind gerade auch im Hinblick auf das Auftreten neuer SARS-CoV-2 Varianten und daraus resultierender Public Health Fragestellungen zentrale und weiterhin äusserst aktuelle Forschungsfragen.

Mit der Weiterentwicklung der ursprünglichen Kohorte in die aktuelle SURPRISE+ Studie können die in den letzten zwei Jahren aufgebaute Plattform und das bestehende Netzwerk genutzt werden, um in Zukunft nicht nur Fragen rund um SARS-CoV-2, sondern auch um respiratorische Viren allgemein sowie andere für Spitalmitarbeitende relevante Infektionskrankheiten und –erreger zu beantworten. Ein erstes Folgeprojekt beginnt im September 2022 mit einer Punktprävalenzstudie zum Thema Antibiotikaresistenz beim Spitalpersonal.

6. Referenzen

1. Kohler PP, Kahlert CR, Sumer J, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies among Swiss hospital workers: Results of a prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Published online undefined/ed:1-5. doi:10.1017/ice.2020.1244
2. Leal-Neto O, Egger T, Schlegel M, et al. Digital SARS-CoV-2 Detection Among Hospital Employees: Participatory Surveillance Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2021;7(11):e33576. doi:10.2196/33576
3. Kohler P, Güsewell S, Seneghini M, et al. Impact of baseline SARS-CoV-2 antibody status on syndromic surveillance and the risk of subsequent COVID-19—a prospective multicenter cohort study. *BMC Med*. 2021;19(1):270. doi:10.1186/s12916-021-02144-9
4. Kahlert CR, Persi R, Güsewell S, et al. Non-occupational and occupational factors associated with specific SARS-CoV-2 antibodies among hospital workers – A multicentre cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. Published online May 2021:S1198743X21002366. doi:10.1016/j.cmi.2021.05.014
5. Haller S, Güsewell S, Egger T, et al. Impact of respirator versus surgical masks on SARS-CoV-2 acquisition in healthcare workers: a prospective multicentre cohort. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):27. doi:10.1186/s13756-022-01070-6
6. Dörr T, Haller S, Müller MF, et al. Risk of SARS-CoV-2 Acquisition in Health Care Workers According to Cumulative Patient Exposure and Preferred Mask Type. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2226816. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.26816
7. Strahm C, Seneghini M, Güsewell S, et al. Symptoms compatible with long-COVID in healthcare workers with and without SARS-CoV-2 infection - results of a prospective multicenter cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Published online January 28, 2022:ciac054. doi:10.1093/cid/ciac054
8. Kohler P, Jonsdottir HR, Risch L, Vernazza P, Ackermann-Gäumann R, Kahlert CR. No neutralizing effect of pre-existing tick-borne encephalitis virus antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: a prospective healthcare worker study. *Sci Rep*. 2021;11(1):24198. doi:10.1038/s41598-021-03685-y
9. Risch M, Weber M, Thiel S, et al. Temporal Course of SARS-CoV-2 Antibody Positivity in Patients with COVID-19 following the First Clinical Presentation. *BioMed Res Int*. 2020;2020:9878453. doi:10.1155/2020/9878453
10. Baron RC, Risch L, Weber M, et al. Frequency of serological non-responders and false-negative RT-PCR results in SARS-CoV-2 testing: a population-based study. *Clin Chem Lab Med*. Published online August 31, 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0978
11. Thiel SL, Weber MC, Risch L, et al. Flattening the curve in 52 days: characterisation of the COVID-19 pandemic in the Principality of Liechtenstein - an observational study. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20361. doi:10.4414/smw.2020.20361
12. Weber MC, Risch M, Thiel SL, et al. Characteristics of Three Different Chemiluminescence Assays for Testing for SARS-CoV-2 Antibodies. *Dis Markers*. 2021;2021:8810196. doi:10.1155/2021/8810196

13. Schaffner A, Risch L, Aeschbacher S, et al. Characterization of a Pan-Immunoglobulin Assay Quantifying Antibodies Directed against the Receptor Binding Domain of the SARS-CoV-2 S1-Subunit of the Spike Protein: A Population-Based Study. *J Clin Med*. 2020;9(12). doi:10.3390/jcm9123989
14. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, et al. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Published online September 30, 2020:ciaa1496. doi:10.1093/cid/ciaa1496
15. Sinnberg T, Lichtensteiger C, Hasan Ali O, et al. Pulmonary Surfactant Proteins are Inhibited by IgA Autoantibodies in Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online August 4, 2022. doi:10.1164/rccm.202201-0011OC
16. Aktualisierte Swissnoso Empfehlungen zum Einsatz von FFP2-Masken für medizinisches Personal mit direktem Kontakt zu COVID-19-Patienten in Akutspitälern - v2.0, December 2021.
17. WHO recommendations on mask use by health workers, in light of the Omicron variant of concern: WHO interim guidelines, 22 December 2021. Accessed January 14, 2022. https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-Health_Workers-Omicron_variant-2021.1