Universität Zürich[UZH]

Abschlussbericht Zürcher Coronavirus Kohortenstudien ZSAC & ZVAC

(Verfügung 142005382/6 43-7/1)

Verantwortlich: Prof. Dr. Milo Puhan

Zürich, 30.11. 2023

Einleitung

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) unterstützte die Kohortenstudien ZSAC und ZVAC, wie in der Verfügung 142005382/6 43-7/1 festgehalten. In den Zwischenberichten vom September 2022 und Mai 2023 fassten wir die Resultate bezüglich der Entwicklung der humoralen und zellulären Immunantwort nach Infektionen und Impfungen sowie zu Long Covid zusammen. Diese Resultate bezogen sich auf die Hauptziele wie im Antrag und weiter unten festgehalten. In diesem Schlussbericht fassen wir die Resultate bezüglich der Entwicklung der Immunantwort sowie von Long Covid mit dem zusätzlichen Beobachtungsjahr seit September 2022 zusammen.

Die Hauptziele der Kohortenstudien ZSAC und ZVAC von April 2022 bis Dezember 2023 waren:

1. Bestimmung des longitudinalen Verlaufs der Antikörper (anti-S), neutralisierenden Antikörper (gegen alle für Schweiz relevanten Varianten) und T-Zellen nach einer SARS-CoV-2-Infektion und allen auftretenden Kombinationen aus Impfungen und (erneuten) Infektionen
2. Bestimmung des longitudinalen Verlaufs der Antikörper (anti-S), neutralisierenden Antikörper (gegen alle für Schweiz relevanten Varianten) und T-Zellen nach einer Coronavirus-Impfung und allen auftretenden Kombinationen aus Impfungen und (Durchbruch-) Infektionen
3. Vergleich der Immunantwort nach Infektion und Impfung und sich ergebenden Kombinationen aus (Re-) Infektionen und Impfungen
4. Erfassung der Inzidenz und Charakterisierung (Symptome, Schweregrad) von SARS-CoV-2 Infektionen im Verlauf und Assoziation mit dem sich vorher entwickelten Immunstatus (d.h. klinisches Korrelat der immunologischen Parameter)
5. Erfassung und Charakterisierung des langfristigen klinischen Verlaufs nach einer SARS-CoV-2 Infektion, mit Bestimmung des Auftretens und natürlichen Verlaufs der Post COVID-19 Erkrankung und Risikofaktoren für Auftreten und Persistenz

Zur Erinnerung ist der Aufbau der beiden Studien noch einmal kurz beschrieben. Die ZSAC Studie läuft seit August 2020. 1552 Personen nahmen ursprünglich teil, die zufällig aus allen der Gesundheitsdirektion Zürich als SARS-CoV-2-positiv gemeldeten Personen ausgewählt wurden. Die Kohortenstudie liefert wie für Kohortenstudien üblich Resultate für eine Reihe von Forschungsfragen. Im Zentrum stehen die Entwicklung der Immunität als Folge einer Infektion und späteren Impfungen sowie weiteren Infektionen sowie die Erforschung von Long Covid. Zusätzlich wurden in der Anfangsphase der Studie das Erleben der Isolation und Quarantäne (von engen Kontakten der Studienteilnehmer) sowie die SwissCOVID App untersucht. Per November 2023 nahmen noch 861 (Retentionsrate 55.5%) Personen an der ZSAC Studie teil.

Die ZVAC Studie konnten wir ab Februar 2021 als Zwillingsstudie zur laufenden ZSAC Studie beginnen. Die 575 Personen wurden zufällig aus allen Personen ausgewählt, welche zu einer Impfung mit einem der beiden mRNA Impfstoffen von Moderna und Pfizer oder mit dem Johnson & Johnson Impfstoff ans Impfreferenzzentrum des Kantons Zürich an unserem Institut kamen. In dieser Studie stehen die Untersuchung der Immunantwort nach der Impfung, Impfnebenwirkungen sowie Durchbruchsinfektionen im Vordergrund. Die Kombination dieser beiden Studien mit fast identischem

Studiendesigns erlaubt es, die Immunantwort und das Risiko für (Re-) Infektionen mit dem Coronavirus (und seiner Varianten) nach Infektion und nach Impfung vergleichen können (Abbildung 1). Per November 2023 nahmen noch 427 (Retentionsrate 74.3%) Personen an der ZVAC Studie teil.

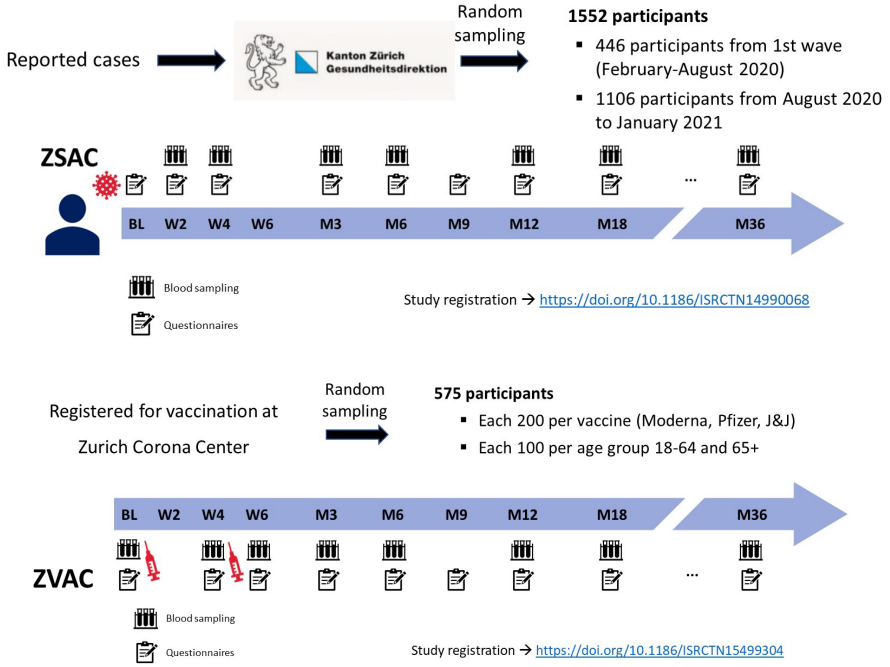

Abbildung 1: An der Kohortenstudie ZSAC nahmen zu Beginn 1552 Personen teil, welche zufällig aus allen der Gesundheitsdirektion Zürich gemeldeten Personen mit einer SARS-CoV-2 Infektion ausgewählt wurden. An der ZVAC Studie nehmen zu Beginn 575 Personen teil, welche zufällig aus allen Personen ausgewählt wurden, welche für eine Impfung an das Impfreferenz-Zentrum des Kantons Zürich (EBPI, UZH) gekommen sind. In beiden Studien wird den Teilnehmern in regelmässigen Abständen Blut zur Bestimmung der Immunantwort abgenommen und alle Teilnehmer füllen regelmässig Fragebögen aus.

Resultate zum Verlauf des Immunstatus (Hauptziele 1-4)

Die Abbildung 2 zeigt die Antikörperwerte in der ganzen Gruppe von ZSAC und ZVAC Teilnehmern seit Studienbeginn. Die Antikörperwerte stiegen kontinuierlich seit Studienbeginn und wurden für die 5 Gruppen (Teilnehmer mit asymptomatischen, leichten bis mittelschweren oder schweren Infektionen in ZSAC und Teilnehmer mit mRNA oder J&J Impfung) immer einheitlicher. Es ist zu beachten, dass die Anzahl Studienteilnehmer nach 30 Monaten immer kleiner wird, da noch nicht alle Studienteilnehmer seit mehr als 30 Monaten in den Studien sind, oder aus einer Studie ausgestiegen sind. Aber dieser Trend zu immer höheren Antikörperwerten reflektiert die weiteren Impfungen und/oder Infektionen (insbesondere seit Omikron Varianten dominant sind) über die Beobachtungszeit der Studie.

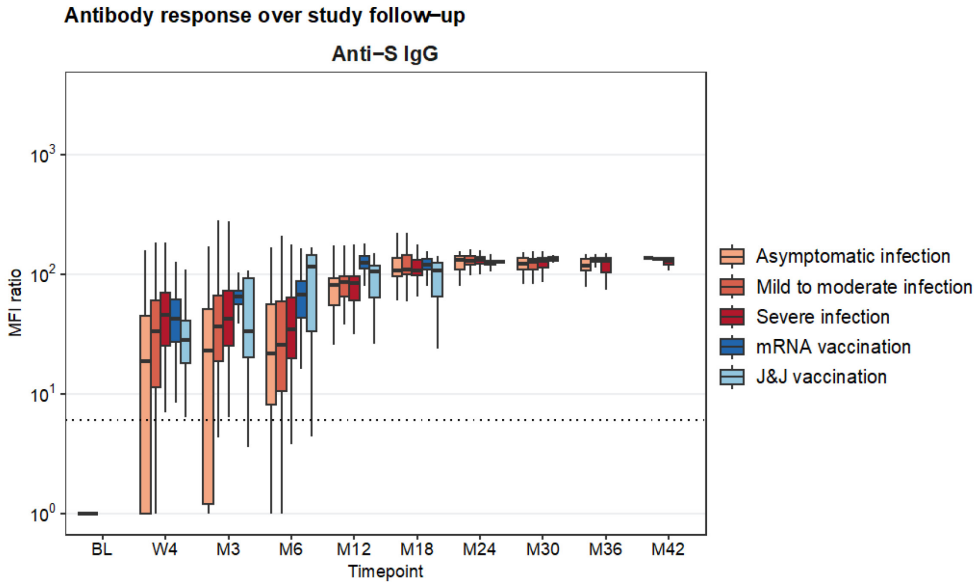

Abbildung 2: Antikörperwerte von Teilnehmern aus ZSAC (mit asymptomatischen, leichten bis mittelschweren oder schweren Infektionen zu Studienbeginn) von Teilnehmern aus ZVAC (mRNA oder J&J Impfung zu Studienbeginn) bis zu 42 Monate seit Studienbeginn.

Auch der Anteil Person mit anti-S IgG Antikörpern steigt kontinuierlich und zeigte ab 2022 eine über 95-prozentige Seroprävalenz (Abbildung 3). In der ZSAC Studie konnten wie früher berichtet nach drei Monaten bei 84% anti-S IgG Antikörper nachgewiesen werden (bei 16% also trotz nachgewiesener Infektion nicht nachweisbar). Dieser Anteil näherte sich einer fast hundertprozentigen Seroprävalenz unter den ursprünglich mit dem Coronavirus infizierten Teilnehmer mit der Einführung der Impfungen an und verblieb sehr hoch. Demgegenüber startete die anti-S IgG Seroprävalenz bei Teilnehmern der ZVAC Studie bei rund 9% (vor der ersten Impfung), was ungefähr der damaligen Seroprävalenz in der Zürcher Bevölkerung entsprach. Unter den mit der mRNA Impfung geimpften Teilnehmern stieg die Seroprävalenz dann bis 100% an. Mit dem Einschluss der mit der J&J Impfung geimpften Teilnehmer kurz vor deren Impfung lag die Seroprävalenz unter allen Geimpften kurzzeitig auf 82%, wonach sie im Verlauf auf nahezu 100% anstieg. Die Seroprävalenz unter Geimpften fiel im Verlaufe von 2023 leicht, doch sind die breiteren Konfidenzintervalle auch der tieferen Anzahl verbleibender bzw. zu diesen Zeitpunkten getesteten Studienteilnehmer zuzuschreiben.

Auf der rechten Seite von Abbildung 3 sind die anti-N IgG Antikörper abgebildet, welche nach einer Infektion (nicht aber nach einer Impfung) gebildet werden. Anti-N IgG Antikörper bauen sich relativ rasch ab, so dass dieser Parameter in der Regel nur in den drei Monaten nach einer Infektion zuverlässig nachweisbar ist. Die Abbildung zeigt in den ersten Monaten bei rund 60% der ZSAC Teilnehmer (welche alle eine mit PCR nachgewiesene Infektion hatten) und sinkt danach stark ab wegen weniger häufiger Infektionen. Bei ZVAC Teilnehmern ist die Seroprävalenz von anti-N IgG Antikörpern zu Beginn tief. Der Prozentsatz mit anti-N IgG Antikörpern steigt dann jedoch in beiden Studien gegen Ende 2021 und vor allem in der ersten Hälfte von 2022 wieder stark an, was die vielen Infektionen mit den Omikron Variante reflektiert. Diesen Daten zeigen, dass der kontinuierliche Anstieg der Seroprävalenz (anti-S IgG, linke Seite von Abbildung 3) wesentlich durch neue Infektionen mitgeprägt wurde und so zu einer ausgeprägten Hybridimmunität in der Bevölkerung führten, wie wir es auch für Phase 5 und 6 von Corona Immunitas berichteten (International Journal of Epidemiology, 2023, https://doi.org/10.1093/ije/dyad098).

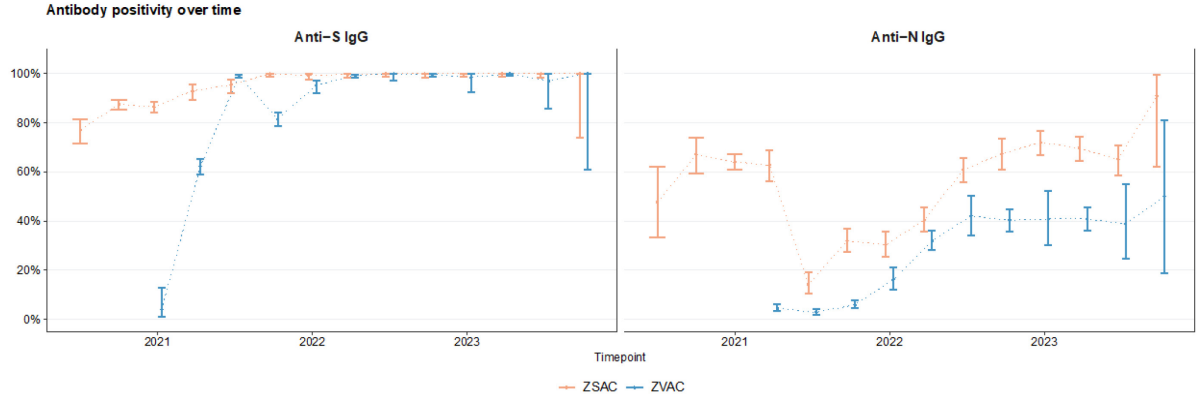

Abbildung 3: Anteil (in % mit 95% Konfidenzintervall) von Teilnehmern aus ZSAC und ZVAC von Mitte 2020 bis Oktober 2023 mit anti-S IgG Antikörpern (welche als Folge einer Infektion oder Impfung gebildet werden, linke Seite der Abbildung) und anti-N IgG Antikörpern (welche als Folge einer Infektion gebildet werden, rechte Seite der Abbildung)

Abbildung 4 zeigt wie Abbildung 3 den Anteil Teilnehmer mit anti-S IgG (linke Seite) und anti-N IgG Antikörpern (rechte Seite), nun aber stratifiziert für Subgruppen mit unterschiedlichen Expositionen zu Beginn der Studie (Schweregrad der Infektion und Art der Impfung). Insgesamt sind die Resultate in den Subgruppen relativ ähnlich. Ein wesentlicher Unterschied in der initialen Immunantwort zeigt sich vor allem bei ZSAC Teilnehmern, wo bei einem höheren Anteil der Personen mit einer schweren Infektion Antikörper nachgewiesen wurden als bei Personen mit weniger schweren oder asymptomatischen Infektionen. Im zeitlichen Verlauf führten Impfungen und weitere Infektionen zu einer Angleichung der Anteile mit Antikörpern. Im Verlauf von 2022 und 2023 zeigten sich bei mit der mRNA Impfung geimpften Teilnehmern ein geringerer Anteil mit anti-N IgG Antikörpern, was auf eine geringere Anzahl neuer Infektionen mit den Omikron Varianten hinweist.

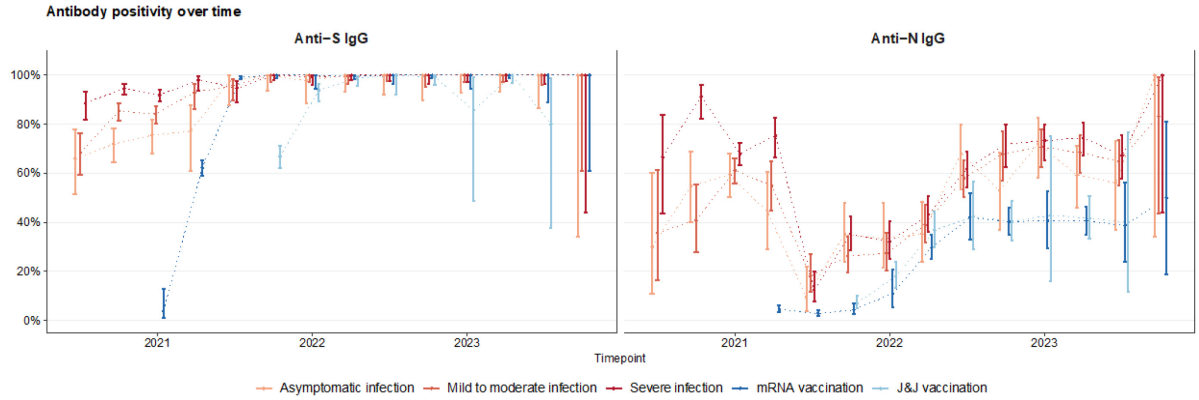

Abbildung 4: Anteil (in % mit 95% Konfidenzintervall) von Teilnehmern aus ZSAC und ZVAC von Mitte 2020 bis Oktober 2023 mit anti-S IgG Antikörpern (welche als Folge einer Infektion oder Impfung gebildet werden, linke Seite der Abbildung) und anti-N IgG Antikörpern (welche als Folge einer Infektion gebildet werden, rechte Seite der Abbildung), untereilt nach Schweregrad der Infektion und Art der Impfung.

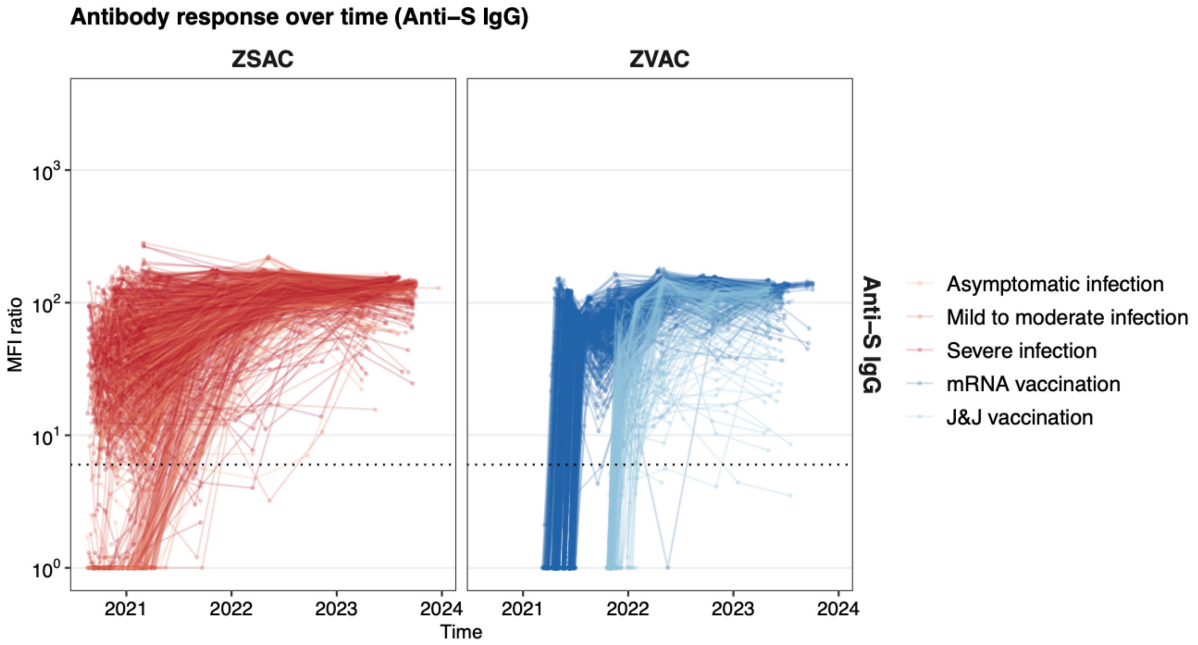

Abbildung 5: Verlauf der individuellen anti-S IgG Antikörper Messwerte (mean fluorescence intensity (MFI) ratio) im Zeitverlauf von August 2020 bis Oktober 2023. Die Abbildung zeigt die Zunahme der höhe der Messwerte über die Zeit analog zu Abbildung 2, wobei die Unterschiede zwischen einzelnen Teilnehmern und Subgruppen (Schweregrad der Infektion bzw. Art der Impfung) deutlich werden.

Abbildung 5 zeigt den Verlauf der individuellen Antikörper Messwerte in den beiden Studien. Bei ZSAC zeigt es einerseits die grosse Mehrheit von Teilnehmenden, die nach der Infektion positiv auf anti-S IgG getestet wurden. Bei denen, die nach der Infektion keine Antikörper hatten (in der Regel auch mildere Infektionen) steigen die Werte mit Einführung der mRNA Impfung in der Schweiz (Beginn 2021). Bei ZVAC zeigt sich eine rasche Zunahme der Antikörper Messwerte nach der Impfung, gefolgt von einem kurzzeitigem Abfall nach der zweiten mRNA Dosis bei mit der mRNA Impfung geimpften Personen. Im Langzeitverlauf zeigt sich bei allen Gruppen eine zunehmende Konzentration der Messwerte im hohen Bereich durch (weitere) Impfungen und Infektionen (analog Abbildung 2).

Die Erfassung von neuen Infektionen ist seit den Omikron Wellen und der viel tieferen Testaktivität seit 2023 herausfordernd geworden. Die Analysen dazu sind noch im Gange wie auch deren Assoziation mit dem sich vorher entwickelten Immunstatus. Diese Analysen werden voraussichtlich im Verlauf von 2024 publiziert.

Resultate zu Long Covid (Hauptziel 5)

Im Mai 2023 konnten wir eine viel beachtete Publikation im British Medical Journal veröffentlichen, welche den Verlauf von Betroffenen mit Long Covid bis zwei Jahre Infektion beschrieb (BMJ 2023; https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074425). Im August 2023 konnte wir einen Artikel im Lancet Regional Health Europe publizieren, welche die Einschränkung der Arbeitsfähigkeit als Folge von Long Covid beschrieb (Lancet Regional Health Europe 2023, https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100671).

Hier berichten wir über die Resultate bis 30 Monate nach Infektion, welche für alle noch aktiven Teilnehmer der ZSAC Studie bis Oktober 2023 verfügbar waren. Die Resultate nach 30 Monaten sind praktisch identisch zu denjenigen nach 24 Monaten (Abbildung 6). Dies bestätigt, dass sich nach mehr als einem Jahr der Anteil Personen mit persistierenden Symptomen, welche seit einer Coronainfektion aufgetreten sind, nicht mehr wesentlich verändert. Es ist jedoch zu beachten, dass nach 24 Monaten weniger Personen für diese Analyse berücksichtigt werden konnten wegen zusätzlicher Infektionen (was ein Ausschlusskriterium für diese Analysen war). Zu betonen ist zudem, dass die Mehrheit milde Symptome hatte und der Gesundheitszustand nicht wesentlich beeinträchtigt war. Es ist aber von rund

6% mittelschwer bis schwer von Long Covid betroffenen Personen auszugehen, bei denen eine Infektion initial nachgewiesen wurde (wie in ZSAC der Fall). Wenn man alle Personen mit einer Infektion berücksichtigt, also auch solche, bei denen die Infektion nicht nachgewiesen wurde und bei denen Long Covid seltener ist, ist von rund 1-2% auszugehen, welche nach einer Coronainfektion einen mittelschwer bis schwer beeinträchtigten Gesundheitszustand hatten. Hier ist wichtig zu betonen, dass die Zahlen aus unserer Studie wie auch die meisten Daten aus der Zeit vor den Impfungen und Omikron stammen. Das Risiko für Long Covid hat sich mit der Einführung der Impfungen und den Omikron Varianten um rund die Hälfte reduziert, wie die Zusammenfassung der Evidenz durch die Swiss School of Public Health zuhanden des BAG zeigt

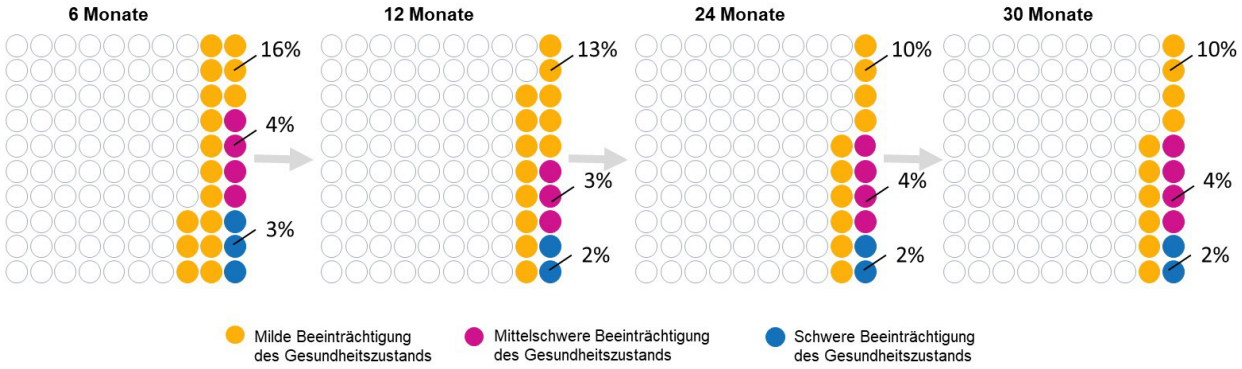

Abbildung 6: Natürliche Häufigkeiten, welche aufzeigen, wie viele Personen unter persistierenden Symptomen leiden, auf 100 Personen mit einer nachgewiesenen Infektion hochgerechnet.

Abbildung 7 zeigt die Bedeutung der Art der Befragung nach Symptomen, welche auf Long Covid hinweisen. Wenn man alle Symptome, und nicht nur diejenigen, die mit einer Coronainfektion in Zusammenhang gebracht werden, berücksichtigen würde, überschätzt man die Häufigkeit persistierender Symptome stark. Daher wurde in allen Analysen zu Long Covid nur Symptome berücksichtigt, welche die Teilnehmenden mit einer Coronainfektion in Verbindung setzten. Auch diese Analyse zeigt, dass sich die Symptome ein Jahr nach Infektion nur sehr langsam zurückbilden.

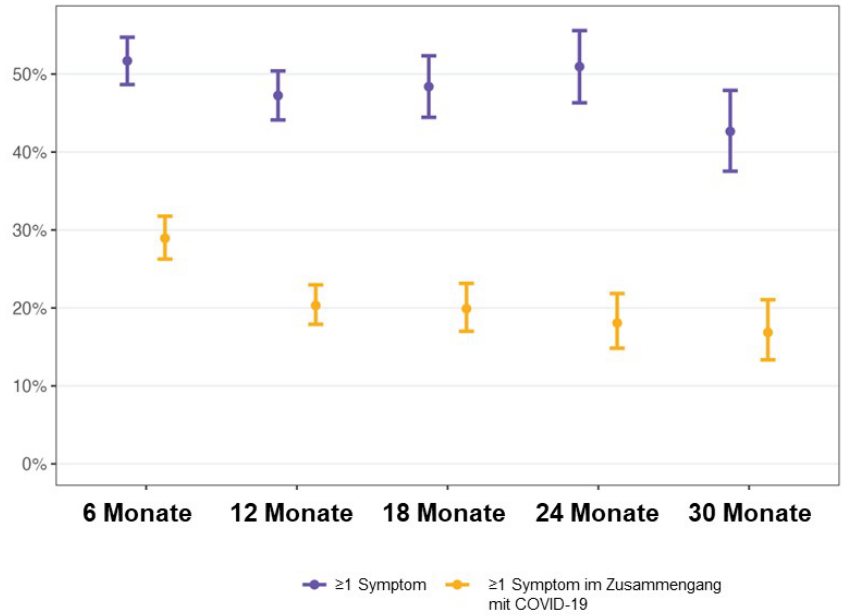

Abbildung 7: Anteil von Personen mit mindestens einem Symptom im Verlauf nach einer Coronainfektion und Anteil Personen mit mindestens einem Symptom, welches die Teilnehmenden mit einer Coronainfektion in Verbindung setzen.

Schliesslich wurden die Teilnehmer ab dem Zeitpunkt 18 Monate nach Infektion alle sechs Monate befragt, ob sie bis dahin eine Diagnose von Long Covid erhielten oder denken, dass sie Long Covid haben. Bis zu 30 Monate nach Infektion berichten 167 von 1106 befragten Teilnehmenden (15%), dass eine Long Covid Diagnose erhielten (n=56) oder selbst denken, dass sie Long Covid haben (n=111). Insgesamt gaben 83.2% dieser 167 Teilnehmer an, dass sie ausser einer ärztlichen Betreuung keine weitere Unterstützungsangebote in Anspruch genommen haben, zum Beispiel Rehabilitationsangebote oder psychologische Betreuung.

Die Studienresultate zu ZSAC und ZVAC finden sich auch auf unserer Website www.corona-immunitas.ch.

Publikationen von ZSAC und ZVAC (beginnend mit den neuesten)

1. Kerksieck P, Ballouz T, Haile SR, Schumacher C, Lacy J, Domenghino A, et al. Post COVID-19 condition, work ability and occupational changes in a population-based cohort. *The Lancet Regional Health - Europe* 2023:100671. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100671.
2. Ballouz T, Menges D, Anagnostopoulos A, Domenghino A, Aschmann HE, Frei A, et al. Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. *BMJ* 2023;381:e074425. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074425.
3. Bürzle O, Menges D, Maier JD, Schams D, Puhan MA, Fehr J, et al. Adverse effects, perceptions and attitudes related to BNT162b2, mRNA-1273 or JNJ-78436735 SARS-CoV-2 vaccines: Population-based cohort. *Npj Vaccines* 2023;8:1–10. https://doi.org/10.1038/s41541-023-00657-3.
4. Ballouz T, Menges D, Kaufmann M, Amati R, Frei A, Wyl V von, et al. Post COVID-19 condition after Wildtype, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 infection and prior vaccination: Pooled analysis of two population-based cohorts. *PLOS ONE* 2023;18:e0281429. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281429.
5. Aschmann HE, Domenghino A, Jung R, Ballouz T, Menges D, Fehr J, et al. SARS-CoV-2 quarantine mandated by contact tracing: burden and infection rate among close contacts in Zurich, Switzerland, 2020-2021. *medRxiv* 2023:2023.09.03.23294798. https://doi.org/10.1101/2023.09.03.23294798.
6. Menges D, Zens KD, Ballouz T, Caduff N, Llanas-Cornejo D, Aschmann HE, et al. Heterogenous humoral and cellular immune responses with distinct trajectories post-SARS-CoV-2 infection in a population-based cohort. *Nat Commun* 2022;13:4855. https://doi.org/10.1038/s41467-022-32573-w.
7. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022;328:1604–15. https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931.
8. Domenghino A, Aschmann HE, Ballouz T, Menges D, Strebel D, Derfler S, et al. Mental health of individuals infected with SARS-CoV-2 during mandated isolation and compliance with recommendations—A population-based cohort study. *PLOS ONE* 2022;17:e0264655. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264655.
9. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun* 2022;13:446. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27797-1.
10. Ballouz T, Menges D, Aschmann HE, Jung R, Domenghino A, Fehr JS, et al. Individual-Level Evaluation of the Exposure Notification Cascade in the SwissCovid Digital Proximity Tracing App: Observational Study. *JMIR Public Health and Surveillance* 2022;8:e35653. https://doi.org/10.2196/35653.
11. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, Aschmann HE, Domenghino A, Fehr JS, et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. *PLOS ONE* 2021;16:e0254523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254523.
12. Menges D, Aschmann HE, Moser A, Althaus CL, von Wyl V. A Data-Driven Simulation of the Exposure Notification Cascade for Digital Contact Tracing of SARS-CoV-2 in Zurich, Switzerland. *JAMA Network Open* 2021;4:e218184–e218184. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8184.
13. Ballouz T, Menges D, Aschmann HE, Domenghino A, Fehr JS, Puhan MA, et al. Adherence and Association of Digital Proximity Tracing App Notifications With Earlier Time to Quarantine: Results From the Zurich SARS-CoV-2 Cohort Study. *Int J Public Health* 2021. https://doi.org/10.3389/ijph.2021.1603992.
14. Salathé M, Althaus C, Anderegg N, Antonioli D, Ballouz T, Bugnon E, et al. Early evidence of effectiveness of digital contact tracing for SARS-CoV-2 in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2020;150. https://doi.org/10.4414/smw.2020.20457.