STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV

Riziko přenosu SARS-CoV-2 od nově nakažených osob s prokázanou předchozí infekcí nebo očkováním

Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination. ECDC Technical Report. 29 March 2021

Souhrn

Po více než roce pandemie se virem SARS-CoV-2 nakazilo přes 120 milionů lidí ve více než 200 zemích. Ojediněle byly hlášeny reinfekce stejnou nebo novou variantou SARS- CoV-2 a stále zůstávají otázky týkající se trvání imunity po přirozené infekci a toho, zda znovu nakažení asymptomatičtí jedinci mohou virus přenášet.

Vakcíny proti covid-19 byly hodnoceny z hlediska jejich účinnosti a efektivity proti symptomatické infekci a z hlediska snížení a/nebo prevence mírného, středně těžkého nebo těžkého onemocnění covid-19, včetně úmrtnosti. Studie vakcín však nebyly zaměřeny na hodnocení míry rizika přenosu z infikovaných očkovaných osob na vnímavé kontakty.

V této souvislosti je důležité porozumět dostupným vědeckým důkazům o tom, do jaké míry předchozí infekce SARS-CoV-2 nebo očkování proti COVID-19 brání dalšímu přenosu z infikovaných jedinců na vnímavé kontakty. Proto ECDC provedlo přehled publikované *i dosud nerecenzované* (pre-print) literatury o trvání a charakteristikách imunity po přirozené infekci SARS-CoV-2 způsobené jakoukoli variantou nebo po očkování proti COVID-19 některou z vakcín schválených EU, které jsou nyní k dispozici.

Z přehledu důkazů o přirozené imunitě a možnostech přenosu z dříve infikovaných na vnímavé kontakty vyplynulo, že:

- V současné době chybí důkazy ze studií speciálně zaměřených na posouzení vlivu předchozí infekce na riziko přenosu. Infekce virem SARS-CoV-2 nezajišťuje kompletní imunitu *(sterilizing immunity)* u všech jedinců a někteří z těch, kteří jsou znovu infikováni, mohou být stále schopni přenést infekci SARS-CoV-2 na vnímavé kontakty.
- Existují důkazy o tom, že reinfekce zůstává vzácným jevem. Výsledky kohortových studií potvrzují, že ochranný účinek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 se pohybuje od 81 % do 100 % od 14. dne po první infekci po dobu sledování pěti až sedmi měsíců. Ochrana proti reinfekci je nižší u osob ve věku 65 let a starších.
- Tyto studie byly provedeny před výskytem rizikových variant SARS-CoV-2 (VOC), a proto neexistují přesvědčivé důkazy, že imunita vyvolaná proti dříve cirkulujícím variantám SARS-CoV-2 bude mít stejnou účinnost nebo trvání proti dosud identifikovaným VOC (zejména variantám B.1.351 a P.1). *Pozn.: nové označení dle WHO - varianty Beta a Gamma.* *https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021*
- Očekává se, že s rostoucím počtem jedinců, kteří získají přirozenou imunitu, se celkový počet infekcí výrazně sníží, což povede k celkovému snížení přenosu, pokud genetické změny v cirkulujících variantách nevyvolají významný "*immune escape" (hostitelský imunitní systém není schopen rozeznat a eliminovat patogen).*

Z přehledu důkazů o imunitě a možnostech přenosu z infikovaných, dříve očkovaných jedinců na vnímavé kontakty vyplynulo, že:

- Přímé důkazy o vlivu očkování na riziko přenosu jsou k dispozici pouze z jedné studie, a to z rozsáhlé studie přenosu v domácnostech ze Skotska založené na registrech. Tato studie naznačuje, že očkování člena domácnosti snižuje riziko nákazy u vnímavých členů domácnosti nejméně o 30 %.
- Existují důkazy, že očkování významně snižuje virovou nálož a výskyt symptomatických/asymptomatických infekcí u očkovaných osob, což by se mohlo projevit ve snížení přenosu, ačkoli účinnost vakcíny se liší podle očkovací látky a cílové skupiny. S ohledem na tuto skutečnost se očekává, že celkový počet infekcí se výrazně sníží s rostoucí proočkovaností, pokud dojde ke shodě mezi očkovacími kmeny a cirkulujícími kmeny viru. To povede k celkovému snížení přenosu.
- Doba sledování očkovaných osob není zatím dostatečně dlouhá, aby bylo možné vyvodit závěry o délce ochrany před infekcí v dlouhodobém horizontu. Titry protilátek u očkovaných osob dosahují vrcholu 3-4 týdny po očkování.
- Mnoho studií účinnosti vakcíny bylo provedeno před výskytem VOC SARS-CoV-2. Ve studiích, které se zabývají těmito variantami, existují omezené předběžné důkazy o snížené účinnosti vakcíny, zejména pro B.1.351 a pravděpodobně také pro P.1.

K lepšímu posouzení rozsahu a trvání ochrany před reinfekcí vedoucí k asymptomatickému/symptomatickému onemocnění a účinnosti ochrany před dalším přenosem na kontakty je zapotřebí sledovat kohorty s předchozí infekcí SARS-CoV-2 a očkováním.

SARS-CoV-2 je RNA virus, který se bude v průběhu času dále vyvíjet a jeho schopnost uniknout lidské imunitní obraně vyvolané přirozenou infekcí nebo očkováním již byla zdokumentována. Je pravděpodobné, že v budoucnu se budou VOC dále vyvíjet a hrát významnou roli při vytváření imunologického tlaku na cirkulující viry. Není možné předpovědět, kdy a kde k tomu dojde, nicméně kocirkulace tří VOC (B.1.1.7, B.1.351 a P.1 - Alfa, Beta, Gamma) byla zaznamenána v několika zemích EU/EHP.

Imunitní reakce a koreláty ochranné imunity

Koreláty ochranné imunity vůči patogenu jsou měřitelné znaky, které spolehlivě identifikují jedince jako chráněné proti specifickým následkům, jako je infekce, riziko přenosu nebo průběh onemocnění. Po infekci virem SARS-CoV-2 nebo po očkování je to adaptivní imunitní odpověď, která v ideálním případě poskytuje dlouhodobou ochranu. Adaptivní imunitní odpověď zahrnuje především paměťové buňky B, které produkují různé třídy protilátek neutralizujících virus nebo virem infikované buňky, a paměťové buňky T, které podporují produkci protilátek a podílejí se na likvidaci buněk infikovaných virem. Ačkoli existují důkazy o imunitní odpovědi paměťových B buněk i T buněk u osob infikovaných SARS-CoV-2 i u očkovaných osob, jasné koreláty ochranné imunity ještě nebyly definovány [6-9]. Neutralizační protilátky hrají v ochranné imunitě určitou roli a jejich aktivita se hodnotí proti různým variantám SARS-CoV-2 v séru rekonvalescentů po přirozené infekci a v séru očkovaných osob, které byly očkovány různými vakcínami COVID-19.

Systematický přehled 150 studií popisujících specifickou protilátkovou odpověď v séru u jedinců infikovaných SARS-CoV-2 ukázal, že protilátky třídy IgM jsou detekovány dříve než IgG, vrcholí mezi druhým a pátým týdnem a klesají v průběhu dalších tří až pěti týdnů po nástupu příznaků. IgG dosahují vrcholu mezi třetím a sedmým týdnem po nástupu příznaků a přetrvávají nejméně osm týdnů. Neutralizační protilátky - se schopností omezit růst viru in vitro - jsou detekovatelné během sedmi až patnácti dnů od začátku onemocnění a jejich hladiny stoupají až do 14.-22. dne, než se ustálí a poté klesají. Nižší titry protilátek byly pozorovány u osob s asymptomatickým nebo klinicky mírným onemocněním. Ve zmíněném přehledu však byly uvedeny především observační studie hospitalizovaných případů, přičemž doba sledování trvala až tři měsíce po nástupu příznaků. Kriticky lze pohlížet na značnou heterogenitu typů použitých testů i proteinů SARS-CoV-2, na které jsou zaměřeny [7].

Údaje srovnávající reakce sérových protilátek po primární infekci s epizodami reinfekce jsou omezené. V preprintu článku z Nizozemska byly vzorky sér od 17 případů podezření na reinfekci hodnoceny oproti 96 kontrolním sérům získaným od 86 PCR pozitivních případů. Sérové protilátky specifické pro SARS-CoV-2 u případů podezření na reinfekci vykazovaly během prvních sedmi dnů po infekci ve srovnání s kontrolními séry významně rychlejší a vyšší hladiny jak RBD (Receptor Binding Domain) specifických sérových Ig protilátek, tak S1 specifických IgG protilátek. Autoři rovněž hodnotili vazebnou aviditu na SARS-CoV-2 S1 a uváděli index avidity (AI) přibližně 40 % dva měsíce po primární infekci. Naproti tomu 13 ze 17 případů podezření na reinfekci vykazovalo hodnoty AI > 40 % již během prvních dvou týdnů, přičemž medián byl 49 % u séra získaného do 14 dnů po začátku onemocnění [10]. Podobně jako buněčná imunita se i imunita zprostředkovaná T buňkami vyvíjí po dobu nejméně 10-20 dnů po nástupu příznaků. Systematický přehled 61 studií ukázal, že zvyšující se závažnost onemocnění je spojena s robustnější protilátkovou odpovědí zprostředkovanou T buňkami [8,9]. Studie T buněčných odpovědí jsou ovlivněny heterogenitou typů použitých testů a existuje jen omezené množství údajů o infikovaných jedincích, kteří jsou asymptomatičtí nebo pauci-symptomatičtí. (Pozn.: z latiny "mírně, trochu") [8,9].

Hodnocení imunitních odpovědí vyvolaných očkováním se z velké části zaměřilo na vývoj protilátek cílených na doménu S1 Spike proteinu SARS-CoV-2, a protilátky zaměřené na tuto doménu kriticky narušují vstup viru do buněk. Klíčovým benefitem u některých vakcín je, že titry anti-S IgG jsou vyšší než u přirozené infekce, přičemž sérum očkovaných jedinců vykazuje větší neutralizační schopnost proti homologním virům SARS-CoV-2 in vitro [11].

Jak bylo uvedeno výše, vzhledem k absenci definitivních korelátů ochranné imunity poskytuje přítomnost virus neutralizačních protilátek proti SARS-CoV-2 nejlepší současný ukazatel ochrany proti reinfekci u dříve infikovaných a průlomové infekci u očkovaných osob. Řada studií prokázala, že neutralizační schopnost polyklonálního séra pozitivně koreluje s anti-S IgG nebo anti-RBD IgG [7].

Očkování vede k robustním odpovědím T-buněk, přičemž byla prokázána paměťová a efektorová funkce proti více virovým epitopům. Kromě toho byly u očkovaných jedinců prokázány zkříženě reaktivní odpovědi T-buněk proti variantám virů. Význam odpovědí T buněk pro ochranu a vnímavost na populační úrovni, nezávisle na paměťových odpovědích B buněk, však zůstává nejasný.

Trvání imunity a riziko přenosu v čase

Ačkoli jsou virus specifické reakce B buněk a T buněk patrné krátce po zotavení z infekce nebo po očkování, v průběhu času slábnou a počet cirkulujících specifických paměťových T a B buněk i sérových protilátek klesá [12]. V důsledku toho může ochrana před infekcí, rizikem přenosu nebo před závažným průběhem onemocnění časem slábnout. Posouzení dopadu slábnoucí imunity vyžaduje pečlivé vyhodnocení jak kvantitativního poklesu imunitních ukazatelů, tak kvalitativních nebo funkčních změn v průběhu času. V dlouhodobé studii sledování 25 osob infikovaných SARS-CoV-2 byly paměťové virus - specifické B buňky detekovány v časných stadiích rekonvalescence. Zatímco sérové protilátky dosáhly vrcholu 20 dní po infekci, než začaly slábnout, virus-specifické paměťové B buňky přetrvávaly více než 242 dní po nástupu příznaků [12]. Tato studie zdůrazňuje, že pokles sérových protilátek v rekonvalescenci nemusí odrážet slábnutí imunity, ale spíše stažení (*contraction)* imunitní odpovědi s vývojem a přetrváváním virově specifických, dlouho žijících B buněk v kostní dřeni [12-14]. Pokud evoluce viru povede k mutacím Spike proteinů, které by mohly unikat již existujícím neutralizačním protilátkám, mohl by vývoj paměťových T-buněk zaměřených na nepovrchové proteiny SARS-CoV-2 po infekci nebo očkování vést k přetrvávání imunity [14,15].

U naprosté většiny jedinců infikovaných SARS-CoV-2 dochází po infekci k sérokonverzi. Z přehledů publikované literatury vyplývá, že u > 90 % pacientů se po primární infekci objeví séropozitivita IgG a neutralizační protilátky (91 až 99 %) [7,14]. Přehled provedený irským Úřadem pro zdravotnické informace a kvalitu (HIQA), jehož cílem bylo zhodnotit dlouhodobé trvání imunitních reakcí po infekci SARS-CoV-2, identifikoval pět studií, které zkoumaly imunitní reakce po >= 6 měsících po infekci, včetně dvou studií po >= 8 měsících po infekci. Studie obecně uváděly slábnutí protilátkových odpovědí v pozdním rekonvalescentním období (3-6 měsíců po infekci). Nicméně protilátkové odpovědi T-buněk a paměťových B-buněk byly stále přítomny a v mnoha případech se zvyšovaly až do osmi měsíců po infekci u všech účastníků studie [15]. Nedávno publikovaná prospektivní kohortová studie ze Singapuru hodnotila dynamiku neutralizačních protilátkových odpovědí na SARS-CoV-2 v průběhu času. Vzorky séra byly odebírány v přibližně 30denních intervalech až do 180 dnů po nástupu příznaků od 164 pacientů s PCR potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, kteří prodělali mírné, středně těžké nebo těžké onemocnění. Autoři popsali pět charakteristických vzorců dynamiky neutralizačních protilátek:

- negativní: jedinci, u kterých se nevyvinula silná neutralizační protilátková odpověď: 19/164 pacientů (12 %);
- rychlé vymizení: jedinci, kteří měli různé hladiny neutralizačních protilátek přibližně od 20. dne po nástupu příznaků, ale sérokonverze za méně než 180 dnů: 44/164 pacientů (27 %);
- pomalé vyvanutí: jedinci, kteří měli pozitivní virus neutralizační protilátky 180 dní po nástupu příznaků: 52/164 pacientů (29 %);
- perzistentní: jedinci s různým maximem hladiny neutralizačních protilátek, ale s jejichminimálním rozpadem: 52/164 pacientů (32 %); a
- opožděná reakce: jedinci, u kterých došlo k neočekávanému zvýšení neutralizačních protilátek během pozdní doby rekonvalescence, 90 nebo 180 dnů po nástupu příznaků: 3/164 pacientů (2 %).

Větší závažnost onemocnění byla spojena s přetrvávajícími hladinami neutralizačních protilátek a zdálo se, že u pacientů s mírnějším průběhem onemocnění dochází k rychlejšímu poklesu hladin neutralizačních

protilátek. Studie ukázala, že dynamika neutralizačních protilátek se může u jednotlivých pacientů s COVID-19 značně lišit. Autoři však analyzovali 23 náhodně vybraných pacientů z pěti popsaných kategorií a potvrdili přítomnost specifických paměťových T-buněk po 180 dnech od začátku příznaků u pacientů v každé z pěti kategorií [16].

Doba sledování očkovaných osob zatím není dostatečně dlouhá na to, aby bylo možné vyvodit závěry o délce ochrany před infekcí v dlouhodobém horizontu.

Výsledky

Přirozená infekce

- **Důkaz, že předchozí infekce virem SARS-CoV-2 snižuje přenos viru**

Nebyly nalezeny žádné studie specificky zaměřené na posouzení, zda předchozí infekce virem SARS-CoV-2 zabraňuje budoucímu přenosu.

- **Důkazy, že infekce SARS-CoV-2 u znovu infikovaných jedinců ovlivňuje virovou zátěž nálož nebo délku vylučování viru**

Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by potvrzovaly předpoklad, že se při opětovné infekci virem SARS-CoV-2 snižuje virová nálož nebo doba vylučování viru.

- **Důkaz, že předchozí infekce SARS-CoV-2 chrání před budoucí infekcí**

Je velmi pravděpodobné, že pokud předchozí infekce chrání před opětovnou infekcí, sníží se tím i přenos na populační úrovni.

Přestože se stále zkoumá trvání ochranné imunity po infekci SARS-CoV-2, existují důkazy z kohortových studií, že pravděpodobnost reinfekce v měsících následujících po primární infekci je nízká [18]. Mohou existovat výjimky - například pokud se nová infekce týká problematické varianty nebo v případě imunosuprimovaných jedinců.

Ze studií vyplývá, že předchozí infekce virem SARS-CoV-2 snižuje riziko budoucí infekce, přinejmenším během pěti až sedmi měsíců po první infekci. Tyto studie však byly provedeny před vznikem VOC.

Celkově výsledky těchto kohortových studií potvrzují, že ochranný účinek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 se pohybuje v rozmezí 81 % až 100 % během období sledování v délce pěti až sedmi

Zdroj:
https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sars-cov-2-transmission-newly-infected-individuals-previous-infection

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV

Citace: European Centre for Disease Prevention and Control. Risk of SARS-Co-V-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination. 29March 2021. ECDC: Stockholm, 2021.

Podle materiálů ECDC volně zpracovalo Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM, SZÚ