

Reinfekce SARS-CoV-2

Reinfection with SARS-CoV-2

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM – SZÚ

ÚVOD

Nedávno byly z různých zemí hlášeny případy s podezřením na možnou reinfekci SARS-CoV-2 [1-4]. U mnoha z těchto případů není jisté, zda individuální test polymerázové řetězové reakce (PCR) zůstal pozitivní po dlouhou dobu po prvním záchytu infekce nebo zda se jedná o reinfekci. Souhrn z textu ECDC, který byl publikován 21. 9. 2020. Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response, 21 September 2020, ECDC.

Je třeba zvážit

- U některých pacientů s laboratorně potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 bylo po delší době po infekci a klinickém zotavení zjištěno, že jsou PCR pozitivní [5,6].
- Ukázalo se, že doba detekce virové RNA (identifikace virové RNA pomocí testování PCR u pacienta) je variabilní, přičemž detekce RNA ve vzorcích horních cest dýchacích byla prokázána až 104 dnů po nástupu příznaků [7-9].
- U pacientů byly také občas hlášeny negativní testy PCR, zvláště když koncentrace viru v testovaném materiálu klesne nebo je kolem detekčního limitu testu [4].
- Je důležité si uvědomit, že identifikace SARS-CoV-2 RNA pomocí PCR (tj. vylučování virové RNA) se nerovná přítomnosti životaschopného infekčního viru u pacienta.
- Dalšími výzvami při klasifikaci podezřelých případů jako „potvrzené“ reinfekce jsou absence výsledků testování a nedostatek celogenomového sekvenování. Potvrzení je dále komplikováno, protože dosud nebyla stanovena společná kritéria pro identifikaci reinfekcí.
- Jak je popsáno níže, musí být provedeny další testy ke kontrole životaschopnosti viru a při zvažování situace jednotlivých pacientů musí být výsledky testů interpretovány v kombinaci s dalšími epidemiologickými a klinickými charakteristikami.

Je důležité evidovat charakteristiky a frekvence reinfekcí, protože to pomůže objasnit, jak je to se získanou imunitou po přirozené infekci. V textu ECDC jsou popsány nedávno publikované kazuistiky nebo kazuistiky, které jsou těsně před publikací z Hongkongu, Nevady, USA, Belgie, Ekvádoru a Indie, které popisují reinfekce podložené sekvenací původce jako potvrzení opakované infekce SARS-CoV-2 po první nákaze [10-14]. Existují také mediální zprávy o případech v Nizozemsku, Španělsku, které jsou předmětem šetření a dosud nejsou uvedeny v literatuře [15-18].

Více: ECDC dokument, str. 2-5: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-shedding-threat-assessment-brief.pdf>

Infekce SARS-CoV-2 a tvorba protilátek

Ochranná role protilátek nebo imunity indukované T-buňkami proti SARS-CoV-2 stále není zcela známa. Zjištění přítomnosti protilátek, určitých hladin titrů protilátek, je obvykle považováno za průkaz antivirové imunity a neutralizace viru v plazmě [19]. U většiny osob se vyvinou vazebné a neutralizační protilátky proti SARS-CoV-2 někdy mezi **10. a 21. dnem po infekci** [20-23]. Podle dat z dosud publikované literatury má většina pacientů (> 91 %) po primární infekci SARS-CoV-2 přítomny protilátky třídy IgG v séru a neutralizační protilátky (> 90 %). Je třeba zjistit, jak dlouho protilátková odpověď na SARS-CoV-2 vydrží. Hladiny protilátek proti jiným druhům koronavirů se časem snižují (rozmezí: 12-52 týdnů od nástupu příznaků onemocnění) a byly prokázány reinfekce [24]. **Hladiny protilátek proti SARS-CoV-2 mohou vydržet i 94 dní** [4] po infekci a nedávno studie ukazují, že hladiny protilátek dosahují maxima mezi třetím až čtvrtým týdnem po infekci a zůstávají relativně stabilní až 4 měsíce po stanovení diagnózy [25]. Aktivita neutralizačních protilátek ale v průběhu času významně klesá [26-29]. Rozsah a časové období snižování hladin protilátek a úloha buněčné imunity nebyly po delší dobu u větších populačních skupin zatím dostatečně studovány, což vede k určitým omezením interpretace.

Vedou se diskuse, že rozsah protilátkové odpovědi se zdá být závislý na závažnosti onemocnění [30] a existují náznaky, že imunita související s protilátkami proti SARS-CoV-2 nemusí být dlouhodobá u osob, u kterých došlo k asymptomatické infekci nebo mírnému průběhu onemocnění [28]. Wang et al pozorovali, že protilátková odpověď u pacientů s mírným onemocněním byla ve srovnání s pacienty s těžkými příznaky onemocnění COVID-19 významně nižší, s nižšími hladinami IgM a nižšími hladinami neutralizačních protilátek [31]. Tyto výsledky naznačují, že u většiny pacientů po první infekci SARS-CoV-2 lze prokázat imunitní odpověď, ale že tato imunita může v průběhu času klesat. To se zdá být pravděpodobnější u jedinců s méně závažnou primární infekcí.

Jak lze identifikovat reinfekci SARS-CoV-2?

Aby bylo možné rozlišit, které případy onemocnění jsou SARS-CoV-2 RNA pozitivní po delší dobu, pravděpodobně

s prodlouženým vylučováním viru, od případů se skutečnou reinfekcí, je třeba důkladně vyhodnotit epidemiologické informace a laboratorní nálezy u každé epizody infekce.

Hodnotí se příznaky kompatibilní s onemocněním COVID-19 u osoby, která je pozitivně testována na SARS-CoV-2, by měl být odebrán výtěr a možnou re-infekci lze posoudit pomocí sekvenace viru.

Jiné respirační viry (např. sezónní chřipka), které vyvolávají během zimních měsíců podobné příznaky jako COVID-19, by měly být zvažovány v rámci diferenciální diagnostiky.

Jak časté jsou reinfekce COVID-19?

K reinfekci dochází i u jiných sezónních koronavirů, například reinfekce jiným beta-koronavirem (hCoV-OC43) byly hlášeny po 90 dnech od první infekce [37, 38]. Při modelování ochranné imunity a dynamiky reinfekce hCoV-OC43 a hCoV-HKU1 bylo zjištěno, že průměrná doba ochranné imunity byla 45 týdnů [39]. Rovněž bylo prokázáno, že riziko reinfekce jinými koronaviry nemusí nutně souviset s ubývajícím titry protilátek, ale může k ní dojít i v přítomnosti relativně vysokých a stabilních titerů protilátek [37]. Studie Abu-Raddad et al [40] identifikovala z 133 266 laboratorně potvrzených případů celkem 243 případů s pozitivními výtěry více než 45 dní po první nákaze SARS-CoV-2 a zjistila, že 54 případů mělo známky reinfekce (druhý pozitivní nález PCR nebo informace o novém objevení se příznaků). V této studii nebylo provedeno celogenomové sekvenování, tak není jisté, zda jsou detekované případy skutečně reinfekcemi nebo se jednalo o pacienty dlouhodobě pozitivní. Studie přesto odhaduje riziko reinfekce za velmi nízké, 0,04 % (95 % I: 0,03-0,05 %), a incidence reinfekcí na 1,09 (95 % CI: 0,84-1,42) na 10 000 osobotýdnů. Dosud bylo zveřejněno pouze šest potvrzených případů reinfekce SARS-CoV-2. Více potenciálních případů reinfekce je hlášeno prostřednictvím médií a jsou předmětem dalšího šetření, aby se zjistilo, jaká je pravděpodobnost reinfekce a za jakých podmínek k ní dochází.

Je pravděpodobné, že aktuálně hlášené případy jsou podhodnocené z důvodu nedostatku komplexního testování, zejména na počátku pandemie a také u asymptomatických osob. I když můžeme předvídat nárůst zachycených případů reinfekce se zvyšující se kapacitou testování (včetně testování jedinců s mírnými nebo asymptomatickými průběhy onemocnění), v současnosti důkazy naznačují, že reinfekce nejsou časté.

Co je známo o roli reinfekce v dalším přenosu?

Existují velmi omezené důkazy z vědecké literatury o potenciální infekčnosti znovu infikovaných jedinců (ať už se symptomatickým nebo asymptomatickým průběhem onemocnění). Do nedávného přehledu o potenciální infekčnosti SARS-CoV-2 bylo zahrnuto pět studií u osob s podezřením na reinfekci [4]. Přenos onemocnění z předpokládaných

reinfikovaných případů na jejich kontakty nebyl hlášen, ale sledování kontaktů bylo popsáno pouze v jedné z těchto studií. Při interpretaci výsledků je třeba postupovat opatrně, protože u všech pěti uvedených studií probíhalo hodnocení jen u malého počtu osob, a navíc nebyla zjištěna skutečná reinfekce pomocí sekvenování (tj. infekční onemocnění vyvolané dvěma odlišnými virovými kmeny), což znamená, že tyto pozorované případy nemusí být vůbec reinfekcemi. S ohledem na omezené důkazy o dalším možném přenosu ze znovu infikovaných jedinců na jejich kontakty by asymptomatické a symptomatické opět infikované osoby měly být léčeny podobně jako osoby primoinfikované.

Co tato pozorování znamenají pro získanou imunitu?

Dosud byly u všech jedinců na konci období sledování (až 94 dnů) detekovány protilátky IgG specifické pro SARS-CoV-2 a u více než 90 % infikovaných jedinců došlo k neutralizační protilátkové odpovědi [4]. Na experimentálních zvířecích modelech bylo prokázáno, že infekce SARS-CoV-2 chrání před následnou expozicí [41]. *Neznáme zatím délku trvání imunity po infekci SARS-CoV-2* a chybí důkazy o úloze protilátek při neutralizaci viru. Reinfekce jsou možné, ale okolnosti, související příznaky a progresse onemocnění i celkový rozsah musí být podrobeny ještě důkladnému prozkoumání.

Role protilátek a úroveň neutralizujících protilátek, stejně jako časové období mezi infekcí a poklesem hladin protilátek na úroveň s nižší ochrannou schopností, dosud nebyly definovány a je třeba je zkoumat na větších populačních skupinách. Bylo prokázáno, že izoláty viru v popsáných případech reinfekce obsahují různé mutace, což potvrzuje infekci novými variantami viru. Počet mutací i pozice mutací v genomu mohou pomoci pochopit možnost opakovaných infekcí a případný zánik imunitní odpovědi. Dále je nutné znát rozsah divergence viru SARS-CoV-2, který je potřebný k opětovné infekci již dříve infikované osoby. Úloha buněčné imunity v prevenci reinfekce COVID-19 nebyla v hlášených případech studována a je třeba se jí zabývat.

ZÁVĚR:

Možnost reinfekce znamená, že osoby, které byly jednou infikovány SARS-CoV-2, nelze definitivně považovat za imunní. Ačkoli se dosud potvrzené reinfekce zdají být méně časté, je zapotřebí více důkazů a delší doba sledování, aby se zjistilo, jaká je doba trvání imunity, jaká je pravděpodobnost reinfekce a jaké jsou důsledky reinfekce. Vzhledem k současným znalostem a zjištěním není pravděpodobné, že by se u případné reinfekce v klinické léčbě, prevenci/kontrolo infekce a sledování kontaktů postupovalo jinak než u primoinfekce.

Je třeba vzít v úvahu, že důkazy o ochranné imunitě a korelacích hladin protilátek s virovou clearance jsou v současné době velmi omezené. Testování jedinců, kteří už jednou onemocněli COVID-19 prodělali a jsou s tímto

onemocněním opět v kontaktu, by vedlo ke zlepšení důkazů a informací o rizicích opakované infekce.

REFERENCE:

- Duggan NM, Ludy SM, Shannon BC, Reisner AT, Wilcox SR. Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results through a case report. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020; 2020/07/04/.
- Lafaie L, Célarier T, Goethals L, Pozzetto B, Grange S, Ojardias E, et al. Recurrence or Relapse of COVID-19 in Older Patients: A Description of Three Cases. *Journal of the American Geriatrics Society*; 2020.
- Yuan B, Liu, H. Q., Yang, Z. R., Chen, Y. X., Liu, Z. Y., Zhang, K., Wang, C., Li, W. X., An, Y. W., Wang, J. C., Song, S. Recurrence of positive SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients during medical isolation observation. *Scientific reports*. 2020; Jul 17; 10(1): 11887.
- Health Information and Quality Authority. Evidence summary of the immune response following infection with SARS-CoV-2 or other human coronaviruses [Internet]. Dublin: Health Information and Quality Authority; 2020 [cited 15 September 2020]. Available from: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-08/Evidence-summary_SARS-CoV-2-immune-response.pdf.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020; Sep 1; 173(5): 362-367.
- Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*. 2020; 2020/08/22; 396(10250): 535-544.
- Molina LP, Chow S-K, Nickel A, Love JE. Prolonged Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an Obstetric Patient With Antibody Seroconversion. *Obstetrics & Gynecology*. 2020; Publish Ahead of Print.
- Liu W-D, Chang S-Y, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020; 2020/08/01; 81(2): 318-356.
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
- To K K-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
- Tillett R, Sevinsky J, Hartley P, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic Evidence for a Case of Reinfection with SARS-CoV-2. *SSRN*. 2020.
- Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
- Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Marquez S, Gutierrez B, Rojas-Silva P, et al. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. *SSRN*. 2020; 3 September 2020.
- Gupta V, Bhojar RC, Jain A, Srivastava S, Upadhayay R, Imran M, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. [Internet]. 2020 [updated 15 September 2020; cited 17 September 2020]. Available from: <https://osf.io/4fmrg/>.
- Aerts L, Leuven K. Ook herbesmettingen in Nederland en België [Internet]. Hilversum: NOS NIEUWS; 2020 [updated 25 August 2020; cited 14 September 2020]. Available from: <https://nos.nl/artikel/2345309-ook-herbesmettingen-in-nederland-en-belgie.html>.
- Caruana C, Martin I. Recovered COVID-19 patient tests positive again, in first for Malta [Internet]. Birkirkara: Times of Malta; 2020 [updated 11 September 2020; cited 14 September 2020]. Available from: <https://timesofmalta.com/articles/view/recovered-covid-19-patient-tests-positive-again-in-first-for-malta.817470>.
- Draus A. Nova Scotia investigates 1st possible COVID-19 reinfection [Internet]. Canada: *Global News*; 2020 [updated 09 September 2020; cited 14 September 2020]. Available from: <https://globalnews.ca/news/7324366/covid-19-reinfection-canada/>
- McMurtry A. COVID-19 reinfection lands Spanish doctor in ICU [Internet]. Ankara: Anadolu Agency (AA); 2020 [updated 14 September 2020; cited 17 September 2020]. Available from: <https://www.aa.com.tr/en/europe/covid-19-reinfection-lands-spanish-doctor-in-icu/1973309>.
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020; Sep 10; 383(11): 1085-1087.
- To KK, Chan WM, Ip JD, Chu AW, Tam AR, Liu R, et al. Unique SARS-CoV-2 clusters causing a large COVID-19 outbreak in Hong Kong. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020; Aug 5.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2020 May; 20(5): 565-574.
- Seydoux E, Homad LJ, MacCamy AJ, Parks RK, Hurlburt NK, Jennewein MF, et al. Analysis of a SARS-CoV-2-Infected Individual Reveals Development of Potent Neutralizing Antibodies with Limited Somatic Mutation. *Immunity*. 2020; 53(1): 98-105.
- Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020; Jun 16; 52(6): 971-977.e3.
- Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology*. 2020; 101(8): 791-7.
- Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussièrès G, Richard J, Duerr R, Laumaea A, et al. Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 Spike. *bioRxiv* : the preprint server for biology. 2020 Jun 10.
- Beaudoin-Bussièrès G, Laumaea A, Anand SP, Prévost J, Gasser R, Goyette G, et al. Decline of humoral responses against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals. *bioRxiv* : the preprint server for biology. 2020. 07. 09.194639.
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; Aug; 26(8): 1200-1204.
- Perreault J, Tremblay T, Fournier M-J, Drouin M, Beaudoin-Bussièrès G, Prévost J, et al. Longitudinal analysis of the humoral response to SARS-CoV-2 spike RBD in convalescent plasma donors. *bioRxiv* : the preprint server for biology. 2020; 2020. 07. 16.206847.
- Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Steel KJA, Hemmings O, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020; 2020. 07. 09.20148429.
- Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020 08/31; 130(10).
- Rueca M, Bartolini B, Gruber CEM, Piralla A, Baldanti F, Giombini E, et al. Compartmentalized replication of sars-cov-2

- in upper vs. Lower respiratory tract assessed by whole genome quasispecies analysis. *Microorganisms*. 2020; 8(9): 1-12.
33. Jary A, Leducq V, Malet I, Marot S, Klement-Frutos E, Teyssou E, et al. Evolution of viral quasispecies during SARS-CoV-2 infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020; Jul 24.
34. Genomic epidemiology of novel coronavirus – Global subsampling [Internet]. 2020. Available from: <https://nextstrain.org/ncov>.
35. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020; 2020/07/15.
36. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv*. 2020; 2020. 06. 08.20125310.
37. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med*. 2020; Sep 14.
38. Kiyuka PK, Agoti CN, Munywoki PK, Njeru R, Bett A, Otieno JR, et al. Human Coronavirus NL63 Molecular Epidemiology and Evolutionary Patterns in Rural Coastal Kenya. *J Infect Dis*. 2018; May 5; 217(11): 1728-1739.
39. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science (New York, NY)*. 2020; May 22; 368(6493): 860-868.
40. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, Al Kanaani Z, Al Khal A, Al Kuwari E, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *medRxiv*. 2020; 2020. 08. 24.20179457.
41. Deng W, Bao L, Liu J, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science (New York, NY)*. 2020 Aug 14;369(6505):818-23.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings - fourth update [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020 [cited 15 September 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-and-preparedness-covid-19-healthcare-settings>.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020 [cited 15 September 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>.
44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Video on COVID-19: How to wear your re-usable/textile face mask? (short version) [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020 [updated 25 August 2020; cited 07 September 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/video-covid-19-how-wear-your-re-usabletextile-face-mask-short-version>.

Zdroj: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-shedding-threat-assessment-brief.pdf>