

Reinfekcie po prekonanom Covid-19

(Infoletter 3)

Aktualizácia November 2021.

MUDr. Radovan Košťuriak, PhD.¹

Ing. Jela Petrisková, PhD.²

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI^{2,3,4}

¹ Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

² Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

³ Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

⁴ Klinika pneumológie a fizeológie JLF UK a UN Martin

- Ochrana pri „bežných“ sezónnych koronavírusoch je krátkodobá a trvá asi 6 – 36 mesiacov¹⁻⁴. Hoci pamäťové B- a T-lymfocyty (protilátková resp. bunková imunita) sa vyskytujú u osôb po prekonaní SARS a MERS relatívne dlho (3 - 17 rokov), avidita indukovaných protilátok je v porovnaní s inými vírusovými infekciami nižšia⁵⁻⁷.
- Reinfekcia nie je pre sezónne koronavírusy nezvyčajná, práve naopak. Počas 18-mesačného sledovania sa potvrdila u takmer 7 % pravidelne testovaných osôb⁸. Charakter a intenzita príznakov sú determinované geneticky a rozdiel v závažnosti nebol medzi dvoma atakmi významný⁸.
- Americká CDC (*Centers for Disease Control*) definuje reinfekciu SARS-CoV-2 v závislosti od intenzity príznakov⁹. Pri bezpríznačnej opakovanej RT-PCR pozitivite sa vyžaduje odstup od prvej detekcie vírusovej RNA minimálne 90 dní, v prípade klinických príznakov stačí minimálne 45 dní. Vírusová nálož musí byť stredná až vysoká t.j. Ct (cycle threshold) < 33 resp. ekvivalentná hodnota. Súčasne musia byť oba izoláty dostatočne geneticky odlišné (rôzne vírusové línie resp. aspoň 2 odlišné bázy na každý mesiac trvania medziobdobia t.j. za 3 mesiace min. 6 zmenených báz).
- K hlavným príčinám reinfekcií patrí¹⁰:
 - a) fyziologický pokles neutralizačných protilátok
 - b) nízka tvorba neutralizačných protilátok po miernej či asymptomatickej primárnej infekcii
 - c) zmena vírusu – t.j. vznik nových genetických variantov s odlišnými vlastnosťami imunogénnych štruktúr – napr. S-proteínu.
 - d) imunodeficit (najmä pridružené ochorenia)
 - e) vysoká infekčná dávka
- **K bodu a).** Väčšina vírus neutralizujúcich protilátok je namierená proti proteínu S, najmä jeho S1 časti, v ktorej sa nachádza aj RBD doména. Po infekcii kulminujú anti-S IgG protilátky o 4-5 týždňov s polčasom poklesu okolo 184 dní¹¹. Pokles neutralizačných protilátok po prekonanej infekcii je porovnateľný s poklesom po očkovaní.
- Zníženie koncentrácií anti-S protilátok na 20 % vedie k poklesu účinnosti ochrany pred reinfekciou na cca 50 %¹². Prevencia závažného priebehu COVID-19 pretrváva dlhšie, pričom jej pokles na 50 % bol zaznamenaný pri koncentráciách protilátok na úrovni 3 % východiskových hodnôt¹¹.

- **K bodu b).** Prvé analýzy protilátkovej odpovede zistili, že približne 10 - 15 % nakazených si po infekcii nevytvorilo žiadne protilátky¹⁴. Recentné dáta z Anglicka odhalili až 24 % tzv. non-responderov v populácii¹¹. **Táto skupina osôb má vyššie riziko reinfekcií a je charakterizovaná asymptomatickým resp. oligosymptomatickým priebehom primárnej infekcie spojenej pravdepodobne s nízkou vírusovou náložou¹¹.** Bunková imunita u týchto pacientov nie je namierená proti proteínu S, ale dominujú iné vírusové antigény¹⁵.
 - **K bodu c).** **Objavenie nových variantov vírusu zvyšuje riziko reinfekcií.** Neutralizačná kapacita protilátok získaná pri infekcii pôvodným kmeňom SARS-CoV-2 je v prípade variantu Alfa (B.1.1.7) znížená asi 1,5-násobne, variantu Beta (B.1.351) viac ako 4-násobne a v prípade variantu Delta (B.1.617.2) asi 2-3-násobne¹⁶. Rok po infekcii pôvodným kmeňom malo schopnosť neutralizovať variant Alfa, Delta či Beta iba 84 %, 68 % resp. 55 % osôb, pritom pôvodný vírus stále neutralizovalo asi 91 % osôb¹⁷. (pozn. išlo o 50% neutralizáciu cytopatického efektu, ktorá je štandardne považovaná za hranicu pozitivity neutralizačných testov. Pri hranici 90 % by boli hodnoty podstatne nižšie).
 - **K bodu d).** **Ešte menšia miera ochrany sa predpokladá u pacientov s komorbiditami a vyšším vekom, ktoré sprevádza imunodeficit.** Dánska štúdia napríklad potvrdila 80% účinnosť prekonanej infekcie v prevencii reinfekcií, avšak u osôb nad 65 rokov bola účinnosť iba 47,3%¹⁸. Imunologické príčiny reinfekcií sú rôznorodé a patria k nim odchýlky v neadaptívnych i adaptívnych zložkách imunity¹⁹.
- Sumarizácia výsledkov viacerých štúdií naznačuje, že **50% účinnosť ochrany pred reinfekciou môže trvať maximálne 1,5-2 roky**, aj to iba za predpokladu, že sa vírus výraznejšie nezmení¹¹.
 - V praxi však požadujeme vyššiu účinnosť, preto sa trvanie ochrany exponenciálne skraca. Meta-analýza 54 štúdií potvrdila, že 80% ochrana trvá maximálne 6-8 mesiacov¹³.
 - **V porovnaní s očkovaním neposkytuje prekonanie COVID-19 vyššiu mieru ochrany²⁰.** Naopak, najnovšia analýza údajov zo siete 187 nemocníc v Spojených štátoch zistila, že medzi viac ako 7.000 hospitalizáciami s podozrením na COVID-19 bola 5,5-krát vyššia pravdepodobnosť SARS-CoV-2 pozitivity u pacientov s už prekonaným COVID-19 v porovnaní s očkovanými pacientami²¹.
 - Zaočkovanie po prekonanej infekcii zvyšuje koncentrácie protilátok a navodzuje dostatočnú neutralizačnú kapacitu pre všetky cirkulujúce varianty²². **Osoby zaočkované po infekcii majú až 2,34-násobne nižšie riziko reinfekcií, ako osoby, ktoré COVID-19 iba prekonali²³.**
 - Stratégia „premorovania“ môže byť pre jednotlivca smrteľná a pre spoločnosť zdĺhavá i ekonomicky neefektívna².
 - **Doterajšie skúsenosti s ochorením COVID-19 stále potvrdzujú známe pravidlo, že najefektívnejším nástrojom v boji s infekčnými chorobami je účinná vakcína.**
 - Najúčinnnejšou sa aktuálne javí byť tzv. hybridná imunita – t.j. kombinácia prekonania ochorenia a zaočkovania.

Literatúra

- 1 Ledford H. Covid-19 Reinfection: Three Questions Scientists Are Asking. *Nature* 2020; **585**: 168–9.
- 2 Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**: 3–5.
- 3 Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA, et al. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J Infect* 2020; **0**. DOI:10.1016/j.jinf.2020.12.023.
- 4 Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* 2020; **21**: 52–8.
- 5 Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020; **584**: 457–62.
- 6 Kim DS, Rowland-Jones S, Gea-Mallorquí E. Will SARS-CoV-2 Infection Elicit Long-Lasting Protective or Sterilising Immunity? Implications for Vaccine Strategies (2020). *Front. Immunol.* 2020; **11**: 3190.
- 7 Struck F, Schreiner P, Staschik E, et al. Incomplete IgG avidity maturation after seasonal coronavirus infections. *J Med Virol.* 2021;**94**:186-196.
- 8 Galanti M, Shaman J. Direct Observation of Repeated Infections With Endemic Coronaviruses. *J Infect Dis.* 2021; **223**(3):409-415.
- 9 Common Investigation Protocol for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html> (accessed Jan 6, 2021).
- 10 Fakhroo A, AlKhatib HA, Al Thani AA, Yassine HM. Reinfections in COVID-19 Patients: Impact of Virus Genetic Variability and Host Immunity. *Vaccines* 2021; **9**: 1168.
- 11 Wei J, Matthews PC, Stoesser N, et al. Anti-spike antibody response to natural SARS-CoV-2 infection in the general population. *Nat Commun* 2021; **12**: 6250.
- 12 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; **27**: 1205–11.
- 13 Chivese T, a, Matizanzadzo JT, et al. The prevalence of adaptive immunity to COVID-19 and reinfection after recovery – a comprehensive systematic review and meta-analysis of 12 011 447 individuals. *medRxiv* 2021; : 2021.09.03.21263103.
- 14 Chia WN, Zhu F, Ong SWX, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *The Lancet Microbe* 2021; **2**: e240–9.
- 15 Reynolds CJ, Swadling L, Gibbons JM, et al. Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol* 2020; **5**: eabf3698.
- 16 Chen X, Chen Z, Azman AS, et al. Neutralizing Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants Induced by Natural Infection or Vaccination: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis* 2021; published online July 24. DOI:10.1093/cid/ciab646.
- 17 Haveri, A., et al., Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*, 2021; p. 2021.07.13.21260426.
- 18 Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021; **397**: 1204–12.
- 19 Sanaie S, Golipour E, Shamekh A, Sadaie MR, Mahmoodpoor A, Yousefi M. Immune response variables and viral mutations impact on COVID-19 reinfection and relapse. *Int Immunopharmacol* 2021; **100**: 108108.
- 20 Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of Protection from Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis. *medRxiv* 2021; : 2021.09.12.21263461.
- 21 Bozio CH, G.S., Naleway AL, , Laboratory-confirmed COVID-19 among adults hospitalized with COVID-19-like illness with infection-induced or mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2 immunity—nine states, January–September 2021. *MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report*, 2021. 70.
- 22 Gallais F, Gantner P, Bruel T, et al. Evolution of antibody responses up to 13 months after SARS-CoV-2 infection and risk of reinfection. *EBioMedicine* 2021; **71**: 103561.
- 23 Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination — Kentucky, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**: 1081–3.