

Stanovisko k re-infekciám po prekonanom Covid-19

(Infoletter 3)

Verzia 2. Aktualizácia k 15.1.2021.

Verzia 3. Aktualizácia k 19.1.2021

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 ftizeológie JLF UK a UN Martin

- Údaje o trvaní ochrannnej imunity po prekonanej infekcii SARS-CoV-2 sú zatiaľ limitované.¹ Ochrana pri „bežných“ sezónnych koronavírusoch je krátkodobá a trvá asi 6 – 36 mesiacov.²⁻⁴ Pamäťové B-lymfocyty (tvorba protilátok) a T-lymfocyty (bunková imunita) perzistujú po epidémiách SARS a MERS približne 3 resp. 17 rokov.^{5,6}
- Pokles IgG proti S-proteínu v sére po primárnej infekcii SARS-CoV-2 je odrazom normálneho metabolizmu IgG a nemusí znamenať aj pokles ochrany. Pri opakovanej infekcii by sa mala (za ideálnych podmienok) objaviť tvorba neutralizačných protilátok aj napriek ich nulovým hodnotám v medziobdobí.⁷ Nie je však isté, či organizmus dokáže vytvoriť tieto protilátky v požadovanej kvalite a kvantite, najmä s ohľadom na čas, ktorý uplynul od primárnej infekcie, inokulačnú dávku vírusu, vek a pridružené chronické choroby.⁶
- K dôležitým faktorom postinfekčnej imunity patrí aj klinická závažnosť primárnej infekcie. Pri miernom či asymptomatickom priebehu si až 11 % pacientov nevytvorilo žiadne vírus neutralizačné protilátky a bunková imunita nebola namierená proti proteínu S, ale proti iným vírusovým antigénom.¹³
- Americká CDC zjednotila protokol kritérií pre posúdenie možných re-infekcií.⁸ Pri bezpríznačnej opakovanej RT-PCR pozitívite sa vyžaduje **odstup od prvej detekcie vírusovej RNA** minimálne 90 dní, v prípade *klinických príznakov s opakovanou pozitíviou RT-PCR* aspoň 45 dní. Opakovaný dôkaz vírusovej RNA však musí poukazovať na strednú až vysokú vírusovú nálož t.j. Ct (*cycle treshold*) < 33 resp. ekvivalentnú hodnotu. Zároveň 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).
- Výsledky dvoch kohortových sledovaní relatívne zdravých osôb v produktívnom veku (spolu 24.000 zdravotníkov), ktoré nepresiahlo 31 týždňov (200 dní) ukázali, že prekonaná infekcia SARS-CoV-2 v 1. vlne zabezpečila 100% ochranu pred *symptomatickou re-infekciou* v 2. vlne resp. 90% ochranu pred *asymptomatickou RT-PCR pozitíviou*.^{3,9} Recentná analýza inej britskej kohorty 20.781 zdravotníkov, ktorá bola **prospektívne sledovaná 5 mesiacov s pravidelným PCR i protilátkovým testovaním**, zistila o niečo nižšiu ochranu pred *symptomatickými i asymptomatickými reinfekciami* potvrdenými RT-PCR (83 %). Ochrana pred *symptomatickou pozitíviou* bola aj tu vyššia (94 %). Štúdia potvrdzuje minimálne 12 mesiacov, avšak naznačuje, že ani **prekonaná infekcia nebráni ďalšiemu šíreniu vírusu asymptomatickými, opakovane infikovanými osobami**.

- Okrem veľkých súborov postupne pribúdajú kazuistické články o reinfekcii vírusom SARS-CoV-2. Ich kvalita veľmi varíruje, pričom mnohé prípady publikované do konca decembra nespĺnili časový odstup podľa CDC alebo fylogenetické kritéria odlišnosti vírusu.¹⁰ V týchto prípadoch sa mohlo jednáť aj o **relaps pôvodného vírusu**.
- Takmer polovica kazuistík bola počas prvej infekcie asymptomatická s nízkou vírusovou náložou ($Ct > 35$), čo nepostačuje na indukciu dostatočnej primárnej imunitnej odpovede.^{10,13}
- V iných prípadoch ($Ct > 35$ pri druhej detekcii) sa mohlo jednáť o **re-pozitivitu** t.j. prítomnosť zvyškov neúplnej vírusovej RNA po predchádzajúcej infekcii.¹¹
- Doteraz zdokumentované re-infekcie SARS-CoV-2 v literatúre nepovažujeme za dôkaz neúčinnosti imunitného systému proti vírusu SARS-CoV-2 a teda nediskvalifikujú **očkovanie ako správny nástroj prevencie**.
- Vakcinácia využíva prirodzené mechanizmy organizmu na indukciu vírus neutralizačnej imunitnej odpovede.
- **Očakávame, že súčasný priebeh pandémie COVID-19 a narastajúci časový odstup od prvej infekcie povedie k pribúdaniu prípadov re-infekcií.**
- **Dôkaz, že pri vytváraní kolektívnej imunity sa nemôžeme spoľahnúť na imunitu získanú prirodzenou infekciou priniesla brazílska štúdia, v ktorej ani 75 % prirodzené premorenie populácie neprinieslo zastavenie šírenia vírusu.**¹⁴
- Stratégia „premorovania“ môže byť pre jednotlivca smrteľná a pre spoločnosť zdĺhavá i ekonomicky neefektívna².
- Kolektívna imunita si vyžaduje bezpečné a účinné vakcíny a najmä dôslednú preočkovanosť populácie². V prípade ochorenia Covid-19 sa predpokladá, že je potrebné zaočkovať aspoň 65 – 70 % populácie, aby sa dosiahla efektívna úroveň kolektívnej imunity a zastavilo sa šírenie vírusu SARS-CoV-2.
- Akokoľvek, vývin poznatkov v tejto oblasti problematiky Covid-19 infekcie sa vyvíja dynamicky, čo bude komunikované a diskutované v ďalších informačných listoch, pričom niektoré stanoviská môžu byť následne korigované vo svetle aktuálnych poznatkov.

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 Selhorst P, Van Ierssel S, Michiels J, *et al.* Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. *Clin Infect Dis* 2020; published online Dec 14. DOI:10.1093/cid/ciaa1850.
- 8 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).

- 9 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, *et al.* Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* 2020; : NEJMoa2034545.
- 10 Babiker A, Marvil C, Waggoner JJ, Collins M, Piantadosi A. The Importance and Challenges of Identifying SARS-CoV-2 Reinfections. *J Clin Microbiol* 2020; published online Dec 23. DOI:10.1128/JCM.02769-20.
- 11 Yahav D, Yelin D, Eckerle I, *et al.* Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. *Clin Microbiol Infect* 2020; **0**. DOI:10.1016/j.cmi.2020.11.028.
- 12 *BMJ* 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n124> (Published 14 January 2021)
- 13 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.
- 14 Buss LF, Prete CA, Abraham CMM, *et al.* Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science* (80-) 2021; 371: 288–92.