

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Re-infectie met SARS-CoV-2

### Wat is de immunologische betekenis?

W. Joost Wiersinga en Godelieve J. de Bree

**Wereldwijd duiken er berichten op van mensen die voor een tweede keer besmet raken met het coronavirus. Het risico op zo'n re-infectie is bijzonder klein, maar bij een deel van de patiënten verloopt de re-infectie ernstiger dan de initiële infectie. Was bij elk van de patiënten daadwerkelijk sprake van een re-infectie? Verschillen re-infecties met SARS-CoV-2 van re-infecties met andere coronavirussen? En wat betekenen re-infecties voor de immuniteit en de vaccinontwikkeling?**

In de internationale literatuur neemt het aantal goed gedocumenteerde casussen van re-infecties met SARS-CoV-2 toe.<sup>1-4</sup> Ook in Nederland zijn inmiddels meer dan 50 patiënten met een mogelijke re-infectie gemeld bij wie de uitslag van de PCR-test voor SARS-CoV-2 positief was tijdens de eerste én de tweede ziekte-episode. Dat aantal lijkt op een totaal van meer dan 500.000 Nederlanders die positief getest zijn op SARS-CoV-2 geen groot klinisch probleem te zijn.

De duur van de virusverspreiding ('viral shedding') is na een initiële infectie erg variabel en kan tot meerdere weken zijn.<sup>5</sup> Daarom is het van belang om op een nauwkeurige manier te bepalen of er sprake is van een re-infectie. Daarbij kan gelet worden op: (a) de mate van genetische variatie van het virus, waarvan men verwacht dat die bij een re-infectie groter is geworden dan wanneer het dezelfde infectie betreft; (b) de hoeveelheid virus in de nasofaryngeale uitstrijk, zoals bepaald met een PCR-test; en (c) een eventuele titerstijging van SARS-CoV-2-specifieke antistoffen. Er zijn wereldwijd nu een handvol patiënten met een re-infectie beschreven bij wie met een sequentie-analyse is aangetoond dat er daadwerkelijk sprake was van een re-infectie.<sup>1-4</sup>

#### Immuniteit

Voor sommige virussen, zoals het mazelen- en hepatitis A-virus, geldt dat je na een initiële infectie levenslang beschermd bent tegen een re-infectie. Voor veel verkoudheidsvirussen gaat die vlieger echter niet op. Uit een al meer dan 3 decennia lopend Amsterdams cohortonderzoek naar het hiv-virus blijkt dat re-infecties met 'gewone' seizoensgebonden, niet-SARS-gerelateerde coronavirussen frequent optreden.<sup>6</sup> Bij 10 deelnemers met een langdurige follow-up werden meer dan 100 besmettingen met een niet-SARS-gerelateerd coronavirus gediagnosticeerd met serologisch onderzoek, vaak al binnen 12 maanden met hetzelfde coronavirus.<sup>6</sup> De re-infectie trad tussen de 6 en 105 maanden na de initiële infectie op.<sup>6</sup> Deze studie laat zien dat de opgebouwde immuniteit na een infectie met een onschuldig coronavirus, zoals HCoV-NL63, HCoV-229, HCoV-OC43 en HCoV-HKU1, beperkt is. Vanuit dit perspectief is het niet te verwachten dat dat heel anders zal zijn voor SARS-CoV-2.<sup>7,8</sup>

Een essentiële vraag is welk deel en welke eigenschappen van het afweersysteem ervoor zorgen dat iemand beschermd is tegen een re-infectie. Bij een re-infectie staat het immunologische geheugen – dat wordt bewerkstelligd door antistoffen (B-cellen) en T-cellen – centraal. Bij een SARS-CoV-2-infectie worden zowel antistoffen als T-cellen gevormd die gericht zijn tegen het virus. Bij proefdieren (apen, hamsters en fretten) bieden neutraliserende antistoffen tegen SARS-CoV-2 bescherming tegen een infectie.<sup>9</sup> Over de rol van T-cellen in de opbouw van immuniteit na een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie is minder bekend. Een belangrijke vraag is welke immunologische factoren (waaronder waarschijnlijk antistoffen en T-cellen) bij mensen zorgen voor bescherming tegen een initiële infectie en een re-infectie met SARS-CoV-2. Om deze vraag te kunnen beantwoorden is inzicht nodig in de verschillen in de humorale en cellulaire afweerrespons tussen patiënten met een re-infectie en mensen die niet opnieuw geïnfecteerd raken. De relatie tussen de IgG-antistoftiter en de mate van bescherming tegen een SARS-CoV-2-infectie is nog onvoldoende uitgekristalliseerd.<sup>7,10</sup> Bij veel patiënten die in de literatuur worden beschreven, is niet gekeken naar bijvoorbeeld de antistofrespons na de initiële infectie. Wat we inmiddels wel weten uit een grote seroprevalentiestudie onder meer dan 30.000 IJslanders is dat de SARS-CoV-2-specifieke IgG-antistoftiter in ieder geval de eerste 4 maanden na de diagnosestelling niet snel afneemt.<sup>10</sup>

Het is nog onduidelijk waarom een re-infectie bij de ene patiënt leidt tot een ernstig ziektebeeld, terwijl deze bij de andere patiënt juist minder ernstig verloopt. Het zou kunnen dat de geheugen-T- en B-cellen van mensen die al een initiële, veelal

asymptomatische SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt, geactiveerd worden wanneer zij opnieuw in contact komen met relatief lage hoeveelheden van het SARS-CoV-2-virus, waardoor het risico op een symptomatische re-infectie klein is. De auteurs van een casuïstische mededeling van een patiënt uit Nevada in de Verenigde Staten suggereren dat bij hun patiënt een heel hoge concentratie van het virale inoculum tijdens de re-infectie mogelijk de oorzaak was het ernstigere ziektebeloop.<sup>2</sup> Ook is het onbekend of patiënten die een tweede infectie doormaken nog even besmettelijk zijn voor hun omgeving.

### Vaccinontwikkeling

Inzicht in de 'falende' immuniteit als verklaring voor het optreden van re-infecties kan belangrijke informatie geven die gebruikt kan worden bij de ontwikkeling van een vaccin. De vraag is welke componenten van het afweersysteem cruciaal zijn in de bescherming tegen het SARS-CoV-2-virus, en dus het doelwit moeten zijn van een vaccin. Als de opgebouwde immuniteit inderdaad maar van korte duur is, dan is mogelijk regelmatig een boosterdosering nodig. Noemenswaardig is dat actieve immuniteit die wordt opgewekt middels vaccinatie sterker kan zijn dan natuurlijk opgebouwde immuniteit. Wel is het zo dat eventuele mutaties in het virus de effectiviteit van een vaccin kunnen verminderen. Hoewel er verschillende mutaties in het SARS-CoV-2-genoom zijn beschreven, waaronder een mutatie in het spike-eiwit, zijn er vooralsnog geen aanwijzingen dat een infectie met een gemuteerd virus ernstiger of minder ernstig verloopt.<sup>11,12</sup> Ook lijkt het er niet op dat deze mutaties invloed hebben op de effectiviteit van de nu ontwikkelde vaccins.<sup>13</sup> De casuïstische mededelingen in de literatuur leren ons dat vaccinatie tegen covid-19 ook overwogen moet worden bij mensen die een SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt. Ook voor hen blijven vooralsnog de algemene voorzorgsmaatregelen gelden, zoals het dragen van mondkapjes, het beperken van sociale contacten en het afdoende afstand houden van elkaar.<sup>4</sup>

- Online artikel en reageren op [nvtg.nl/D5640](https://nvtg.nl/D5640)
- Amsterdam UMC, locatie AMC-UvA, afd. Inwendige Geneeskunde, sectie Infectieziekten, Amsterdam: prof.dr. W.J. Wiersinga en dr. G.J. de Bree, internist-infectiologen.
- Contact: W.J. Wiersinga ([w.j.wiersinga@amsterdamumc.nl](mailto:w.j.wiersinga@amsterdamumc.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 26 november 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5640

### Literatuur

1. [Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response](#). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020.
2. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis*. 12 oktober 2020 (epub). [doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7). [Medline](#).
3. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis*. 5 september 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa1330](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1330). [Medline](#)
4. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*. 25 augustus 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa1275](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275). [Medline](#)
5. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 19 november 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa460](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa460). [Medline](#)
6. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med*. 2020;26:1691-3. [doi:10.1038/s41591-020-1083-1](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1). [Medline](#)
7. Goudsmit J, van der Waals FW, Swart J, de Wolf F. [Klinische betekenis van laboratoriumtesten SARS-CoV-2](#). *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2020;164:D5104.
8. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol*. 2020;101:791-7. [doi:10.1099/jgv.0.001439](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439). [Medline](#)
9. Dagotto G, Yu J, Barouch DH. Approaches and challenges in SARS-CoV-2 vaccine development. *Cell Host Microbe*. 2020;28:364-70. [doi:10.1016/j.chom.2020.08.002](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.002). [Medline](#)
10. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383:1724-34. [doi:10.1056/NEJMoa2026116](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116). [Medline](#)
11. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020;182:812-27. [doi:10.1016/j.cell.2020.06.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043). [Medline](#)
12. Volz EM, Hill V, McCrone JT. [Evaluating the effects of SARS-CoV-2 Spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity](#). medRxiv. 1 september 2020.

13. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117:23652-62. [doi:10.1073/pnas.2008281117](https://doi.org/10.1073/pnas.2008281117). [Medline](#)