

Vraag 2: Kunnen mensen die reeds een SARS-CoV-2 infectie hebben doorgemaakt, later gevaccineerd worden?

Voor- en nadelen van uitstellen, tot nader orde, van de eerste dosis vaccin voor reeds geïnfecteerden ^[5, 1, 20]; tot hoelang na moment van infectie is dat maximaal wenselijk?

Nagenoeg alle SARS-CoV-2 infecties leidt tot seroconversie van IgG in serum, zeker cases met moderate tot ernstige ziekte, maar ook de meeste milde en asymptomatische cases [1-3]. Falen van seroconversie in serum in asymptomaten/milde cases betekent niet per definitie geen bescherming, want lokale mucosale immuniteit kan wel zijn opgebouwd en in afwezigheid van antistoffen worden daarnaast robuuste T-cell responsen gevonden die bescherming kunnen bieden [4].

Steeds meer data aangaande persistentie van antistoffen in serum na infectie met SARS-CoV-2 worden gepubliceerd. Persistentie van antistoffen is een maat voor maturatie van de immuunrespons, en over het algemeen overeenkomstig aan responses door vaccinatie. Recente studies, waaronder data afkomstig uit de PIENTER-Corona studie, laten zien dat IgG antistoffen tegen het Spike-eiwit persisteren voor tenminste 7 tot 8 maanden na infectie, waarbij ruim 90% nog positief is, en dat de antistoffen matureren als gevolg van een sterkere binding over de tijd [5, 6].

Serum IgG antistoffen concentraties tegen het Spike eiwit correleren goed met neutraliserende antistoffen (een surrogaat marker voor bescherming). Bij meer dan 90% van de seroconverters worden deze antistoffen gevonden en ze lijken maanden na infectie stabiel te blijven [7]. Net als bij IgG antistoffen, lijkt de initiële hoogte van neutraliserende antistoffen en ook de duur afhankelijk van te zijn van de ernst van ziekte. Geschat wordt dat cases met mild tot severe klachten ruim een jaar na ontstaan van ziekte boven de detectiegrens blijven, maar mogelijk langer, en asymptomaten die grens eerder bereiken (4 maanden) [8-10]. Persistentie van B en T immuun(geheugen)cellen is daarnaast ook beschreven tot meer dan zes maanden na infectie, en geeft nogmaals aanwijzingen voor robuuste bescherming na verloop van tijd [6, 11]. Studies naar SARS-CoV-1 en MERS laten daarnaast ook persisterende responses tot ten minste 2 jaar zien. Antistoffen tegen humane coronavirussen (HKU1, NL63, OC43 en 229E), welke voor minder ernstige ziekte zorgen (met name verkoudheid), lijken sneller te dalen na een jaar, maar na herinfectie na een jaar zijn de meeste mensen met hoge antistofniveaus asymptomatisch en scheiden ze minder virus uit [12, 13].

Her-infectie na eerdere SARS-CoV-2 infectie wordt wereldwijd beschreven, maar dit gaat slechts om een fractie van het totaal aantal cases [12]. Bovendien, veelal hebben de cases een tweede episode van mildere klachten of zijn ze asymptomatisch, en hebben een tweede keer een lagere viral load (d.w.z. minder kans op transmissie). Patiënten die de tweede episode ernstigere klachten hebben, hadden over het algemeen geen adequate initiële antistofrespons of hebben onderliggend lijden. Andersom, zijn er steeds meer studies die rapporteren over bescherming tegen her-infectie na seroconversie door een initiële infectie, bijvoorbeeld in gezondheidsmedewerkers in de UK, tijdens een uitbraak op een vissersboot en in een verzorgingstehuis [14-16].

Uit het buitenland komen berichten dat eerder natuurlijk verworven immuniteit wellicht minder deels/minder bescherming biedt tegen opkomende virus varianten, waaronder de Zuid-Afrikaanse en Braziliaanse varianten (waar dat voor de UK-variant waarschijnlijk niet lijkt te gelden) [17]. In Zuid-Afrika zijn de trials met het AstraZeneca vaccine gestopt nadat bleek dat de bescherming suboptimaal was. Goede epidemiologische data zijn vooralsnog schaars. Of dit bijvoorbeeld voornamelijk gaat om mensen met initieel slechtere responsen of voornamelijk om mensen met onderliggend lijden is onbekend en benodigd robuuste surveillance.

Kortom, het merendeel van de mensen laat een robuuste immunologische respons zien na infectie met SARS-CoV-2. In milde tot ernstigere cases persisteert en matureert deze response tot minimaal een half jaar na infectie. In asymptomaten lijkt de response minder lang te persisteren, maar is de kans op ernstig beloop bij her-infectie waarschijnlijk zeer klein. De opkomst van andere virus varianten en mate van bescherming daartegen na eerder infectie is nog gedeeltelijk onzeker.

Voor- en nadelen van één-dosis-schema bij reeds geïnfecteerden (Eric)

Hoewel de data tot op heden schaars zijn, lijken de eerste studies een eenduidig beeld te geven van antistofresponsen na de eerste dosis bij reeds natuurlijk geïnfecteerden. Deze data hebben met name betrekking op de tot nog toe beschikbaar gekomen vaccines.

5.1.2a

In een andere relatief kleine studie in de USA werden 109 deelnemers, waarvan 41 reeds geïnfecteerden binnen een brede range v.w.b. ernst van ziekte (geen informatie over leeftijd en geslacht), gevaccineerd met BioNTech/Pfizer of Moderna [19]. Antistofresponsen in deelnemers met bewijs van eerdere infectie kwam kort na vaccinatie opzetten, en waren 10 tot 20 keer hoger na 1 dosis dan in deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie en bleven zelf hoger dan de tweede dosis in de groep zonder eerdere infectie, duidend op een significant hogere reactogeniciteit in de eerder geïnfecteerden. De tweede prik in deelnemers met een eerder infectie lijkt daarnaast niet veel bij te dragen aan de verder hoogte van de respons. Daarnaast werden er meer systemische bijwerkingen gemeld door reeds geïnfecteerden na de eerste prik, wat wederom aanwijzingen geeft voor een sterke secundaire/booster response, zoals die ook in niet reeds geïnfecteerden bij hun booster vaccinatie werd gezien in de trials.

In een andere (kleine) studie in de USA werden 32 deelnemers, waarvan 13 reeds mild/asymptotisch geïnfecteerden (waarvan 11 ten minste zes maanden geleden geïnfecteerd), in de leeftijd van 24-62 jaar, twee keer gevaccineerd met BioNTech/Pfizer [20]. Alle reeds geïnfecteerden hadden op baseline al antistoffen tegen het Spike eiwit. Verschillen na de eerste dosis waren net zo evident als de studies hierboven, met aanvulling dat neutraliserende antistoffen in een subset van de groep reeds geïnfecteerden op baseline laag waren, maar snel stegen, en dat zelfde gold voor specifieke (antistof producerende) B-cellen. Twee weken na de tweede prik waren de concentraties in beide groepen even hoog, duidend op een minimale verdere verhoging in de reeds geïnfecteerde groep (ook v.w.b. neutraliserende antistoffen en specifieke B-cellen).

Consistent met bovenstaande resultaten, laat een interim rapportage van de World Health Organization (WHO) zien dat het AstraZeneca vaccin veilig is in mensen met eerdere infectie en dat de antistofniveau ook geboost werden na een eerste prik, met geen verdere significante boosting na een tweede prik [21].

Kortom, antistofresponsen na 1 dosis in reeds natuurlijk geïnfecteerden lijkt een typische booster-like respons, duidend op een robuuste initiële response. Een tweede prik lijkt in eerste instantie immunologisch niet relevant, is een extra burden i.v.m. het halen van een tweede prik, en stelt, in tijden van schaarste, extra vaccins ter beschikking voor niet eerder geïnfecteerden. Monitoring van de duur van de response in deze groepen (d.w.z. natuurlijk geïnfecteerden met 1 en 2 doses vs. niet reeds geïnfecteerden volgens huidige vaccinatieschema), en risico op herinfectie/bescherming en transmissie is relevant en evident.

Referenties

1. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, Bouvier NM, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(7):e283-e9.
2. Long Q-X, Liu B-Z, [5.1.2a](#), Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(6):845-8.
3. Fu Y, Li Y, Guo E, He L, Liu J, Yang B, et al. Dynamics and Correlation Among Viral Positivity, Seroconversion, and Disease Severity in COVID-19 : A Retrospective Study. *Ann Intern Med*. 2020.

4. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-68.e14.
5. den Hartog G, Vos ERA, van den Hoogen LL, van Boven M, Schepp RM, Smits G, et al. Persistence of antibodies to SARS-CoV-2 in relation to symptoms in a nationwide prospective study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021.
6. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063.
7. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020:eabd7728.
8. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigault J, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(2):318-27.
9. Lau EHY, Tsang OTY, Hui DSC, Kwan MYW, Chan W-h, Chiu SS, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. *Nature Communications*. 2021;12(1):63.
10. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, [5.1.2e](#), Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*. 2020.
11. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021;184(1):169-83.e17.
12. Cohen JI, Burbelo PD. Reinfection with SARS-CoV-2: Implications for Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
13. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. 2020;11(1):4704.
14. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2020.
15. Addetia A, Crawford KHD, Dings A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol*. 2020;58(11).
16. Jeffery-Smith A, Iyanger N, Williams SV, Chow JY, Aiano F, Hoschler K, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020. *Eurosurveillance*. 2021;26(5):2100092.
17. Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. *JAMA*. 2021.
18. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(6):2100096.
19. Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *medRxiv*. 2021:2021.01.29.21250653.
20. Samanovic MI, Cornelius AR, Wilson JP, Karmacharya T, Gray-Gaillard SL, Allen JR, et al. Poor antigen-specific responses to the second BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2-experienced individuals. *medRxiv*. 2021:2021.02.07.21251311.
21. World Health Organization (WHO). Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S (recombinant)) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. Geneva; 2021 February 10, 2021.