

To: (10)(2e) @amsterdamumc.nl; (10)(2e) @amsterdamumc.nl
 Cc: (10)(2e) (10)(2e) @rivm.nl; (10)(2e) (10)(2e) @rivm.nl
 From: (10)(2e)
 Sent: Fri 9/11/2020 11:05:45 AM
 Subject: Coronavirus protective immunity is short-lasting
 Received: Fri 9/11/2020 11:05:46 AM

Beste (10)(2e)

Ik mail naar aanleiding van je artikel in medrxiv
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.20086439v2>

Ik vind het een mooi artikel maar ben het niet eens met de titel.

Wij zijn op het moment hier bezig met een aantal cases van herinfectie van SARS2 en we zijn erg blij met je documentatie van het gegeven dat herinfectie met respiratoire coronavirussen eigenlijk de normaalste zaak van de wereld is.

Het aantonen van herinfectie met SARS2 is op het moment sterk gericht op sequenzen van het virus in beide episodes en als dat lukt en je vindt verschillen dan wordt er nog geopperd dat het misschien wel genetische drift van het virus is of compartimentalisatie als de monsters van verschillende plekken zijn afgenomen. Gelukkig hebben we van 5 van de 6 stammen van 3 herinfectie cases een nauw verwant virus uit de achtergrond populatie zodat het erg aannemelijk is dat het niet genetische drift in de patient is. Verder is het met geringe verschillen die er zijn ook niet uit te sluiten dat een echte herinfectie plaatsvindt met exact hetzelfde virus dat nog steeds circuleert. Het sequenzen is lastig, vooral omdat met name de 2^e episode monsters vaak een erg lage viral load hebben; tot Ct 30 lukt het meestal wel om te sequencen maar de monsters zitten vaak op Ct 34 of hoger.

In plaats van de virologische aanpak proberen we hier aanwijzingen te krijgen voor herinfectie door het analyseren van de serologische respons. Inmiddels is gebleken dat veel van de potentiële herinfectie cases sterke aanwijzingen laten zien van een secundaire immuunrespons; binnen een week na de 1^e ziekte dag van de 2^e episode zien we een hoge IgG titer en ook in de meeste gevallen neutraliserende antilichamen. In de 1^e episode zien we dit niet of pas veel later en dan vooral bij de wat heftiger verloopende infecties. Een andere sterke aanwijzing is de aanwezigheid van antilichamen met een relatief hoge aviditeit die ook vlot na het begin van de 2^e episode meetbaar zijn.

Vanwege deze observaties ben ik het niet eens met de stelling dat voor coronavirus beschermende immuniteit kortdurend is. Waarschijnlijk klopt het dat (neutraliserende) antilichamen vrij snel niet meer aantoonbaar zijn, maar het immuunsysteem staat klaar om direct te reageren als er een nieuwe infectie optreedt. Dat is ook beschermende immuniteit die er waarschijnlijk mede voor verantwoordelijk is dat tijdens de herinfectie episode het virus vaak lastig aantoonbaar is. Beschermende immuniteit die voorkomt dat je geïnfecteerd raakt is voor respiratoire en enterale infecties waarschijnlijk een illusie, het is veel waarschijnlijker dat beschermende immuniteit bestaat uit paraatheid die meteen reageert en voorkomt dat je last krijgt van een nieuwe infectie.

Ik heb mijn collega's in de cc staan die vooral bezig zijn met de karakterisering van de serologische responsen. Misschien kunnen we met hen eens kijken naar de mogelijkheden om de serologische respons in jouw cohort te karakteriseren. Ik weet dat we op de proteïn microarray de meeste humane coronavirus antigenen hebben. De aviditeitsbepalingen zijn op het Luminex platform gedaan, ik weet niet of we daar al andere coronas ter beschikking hebben. Voor de endemische coronavirussen hebben we natuurlijk geen metingen na de 1^e infecties maar vergelijking van de karakteristieken met SARS2 is goed mogelijk, en misschien kunnen die gevonden worden in de jonge deelnemers aan studies als PIENTER.

Ik zou het zeer op prijs stellen als je de titel van het artikel wijzigt, in de 1^e plaats omdat het volgens mij niet correct is zoals ik heb geprobeerd duidelijk te maken, maar ook omdat het een teleurstellende boodschap afgeeft. Na de verhalen over antistoffen die kortlevend zijn, nu een verhaal over immuniteit die kortdurend is; het is belangrijk om die teleurstelling in het juiste kader te plaatsen. De secundaire respons die wie gemeten hebben laten juist zien dat er een positieve wending in zicht is. Het is goed mogelijk dat voor een goede populatie immuniteit veel mensen minstens 2 infecties moeten doormaken en dat we als er een vaccin is waarschijnlijk 2x zullen moeten vaccineren voor goede bescherming. Dat is vervelend en kostbaar maar als we die fase overleven dan wordt het waarschijnlijk weer zoals voor de pandemie. Daarmee lijkt SARS2 waarschijnlijk heel veel op de endemische coronas zoals je in je artikel bijzonder mooi demonstreert.

Vriendelijke groeten

(10)(2e)

Centre for Infectious Disease Research, Diagnostics and Laboratory Surveillance (IDS)

Centre for infectious Disease Control (Cib)

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

P.O.Box (10)(2e) 3720 BA Bilthoven, the Netherlands

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven

Phone: 0031 (10)(2e)