

# Beschermt een infectie met SARS-CoV-2 tegen re-infectie?

## Referentie

COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2023;401:833-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5

## Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Hoe hoog is de bescherming tegen een nieuwe SARS-CoV-2-infectie na een eerder doorgemaakte infectie rekening houdend met de variant en de tijd sinds de voorgaande infectie?

## Achtergrond

Sinds maart 2020 zijn er verschillende golven van SARS-CoV-2-infecties met steeds nieuwe varianten van het virus gepasseerd. Het hoge aantal infecties na het verschijnen van de omicronvariant begin 2022, toont onrechtstreeks aan dat de door vaccinatie verworven immuniteit onvoldoende bescherming biedt tegen doorbraakinfecties (1). Na drie jaar pandemie is ook de bereidheid om fysieke beschermende maatregelen te nemen sterk gedaald (2), niettegenstaande aangetoond is dat verschillende barrièremaatregelen, zoals handen wassen, het dragen van een masker en fysieke afstand, geassocieerd zijn met een daling van de incidentie van covid-19 (3,4). Door de hoop op een beschermend effect van vaccinatie is het belang van verworven immuniteit door een primo-infectie bovendien onderbelicht. Minerva beschreef eerder een mogelijke gelijkwaardigheid tussen de bescherming door het covidvaccin bij een nooit eerder geïnfecteerde persoon en de bescherming na een eerdere infectie (5,6). Er werd hierbij echter geen rekening gehouden met het type van virusvariant en de tijd die verstreken was sinds de vorige infectie.

## Samenvatting

### Methodologie

Living systematische review en meta-analyse (7).

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Web of Science, medRxiv\*, SSRN\*\*, referenties van geïncludeerde studies
- inclusie tot en met 31 september 2022
- geen taalrestrictie
- zowel peer reviewed artikels als preprints en rapporten.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: elke studie met resultaten over het beschermend effect van covid-19 natuurlijke immuniteit bij niet-gevaccineerden in vergelijking met een infectie-naïeve niet-gevaccineerde controlegroep; ook inclusie van studies met gevaccineerde personen gecontroleerd voor vaccinatiestatus (d.w.z. aparte beoordeling van niet-gevaccineerde groep); zowel retrospectieve, prospectieve cohortstudies als **test-negatieve case-control studies**
- exclusiecriteria: studies die alleen het beschermend effect van natuurlijke immuniteit en vaccinatie (hybride immuniteit) onderzoeken
- uiteindelijke inclusie van 65 studies, uitgevoerd in 19 verschillende landen.

### Bestudeerde populatie

- geen gegevens beschikbaar.

## **Uitkomstmeting**

- re-infectie, gedefinieerd als positieve SARS-CoV-2 PCR-test of snelle antigeentest meer dan 90 dagen (in sommige studies meer dan 120 dagen) na een voorafgaande positieve test; of twee positieve PCR- of snelle antigeentesten van elkaar gescheiden door 4 opeenvolgende negatieve PCR-testen; of een positieve SARS-CoV-2 PCR-test of snelle antigeentest bij een persoon met een positieve IgG SARS-CoV-2 anti-spike antilichaam test\*\*\*
- symptomatische re-infectie, gedefinieerd als re-infectie met SARS-CoV-2, leidend tot symptomen zoals koorts, hoest, kortademigheid, rillingen, spierpijn, verlies van geur en smaak, keelpijn, diarree en braken
- ernstige re-infectie, gedefinieerd als re-infectie met SARS-CoV-2, leidend tot hospitalisatie of sterfte
- Bayesiaanse meta-regressieanalyse waarbij tijd sinds vorige infectie in rekening wordt gebracht
- sensitiviteitsanalyse op basis van risico van bias van geïncludeerde studie.

## **Resultaten**

- bescherming tegen re-infectie en symptomatische re-infectie was >82% voor de originele, alfa, beta- en delta-variant, maar bescherming tegen re-infectie en symptomatische re-infectie was respectievelijk slechts 45,3% (95% BI van 17,3 tot 76,1) en 44,0% (95% BI van 26,5 tot 65) voor de omicron BA.1-variant
- bescherming tegen ernstige re-infectie was >78% voor alle varianten
- wanneer de tijd tot re-infectie in rekening wordt gebracht ziet men een graduele daling van de beschermingsgraad: voor de originele, alfa-, beta- en delta-variant was er een bescherming van 85,2% (95% BI van 60,8 tot 96,0) tegen re-infectie op vier weken, 78,6% (95% BI van 49,8 tot 93,6) op 40 weken en 55,5% (95% BI van 18,8 tot 81,7) op 80 weken (gebaseerd op schaarse data); bescherming tegen re-infectie met de omicron BA.1-variant nam sneller af tot 36,1% (95% BI van 24,5 tot 51,3) op 40 weken; gelijkaardige afnamesnelheid in bescherming tegen symptomatische re-infectie; bescherming tegen ernstige infectie was 90,2% (95% BI van 69,7 tot 97,5) voor de originele, alfa-, beta- en delta-variant en 88,9% (95% BI 84,7 van 90,9) voor de omicron BA.1-variant op 40 weken
- beschermingsgraad tegen omicron BA.4 en BA.5 was 76,2% (95% BI van 66,4 tot 83,1) na een primo-infectie met omicron BA.1 ten opzichte van 35,5% (95% BI van 12,1 tot 52,7)) na een primo-infectie met een pre-omicron-variant
- beschermingsgraad na infectie was minstens even groot als na toediening van twee dosissen van een covid-19 vaccin maar de bescherming daalde minder snel in de tijd
- de sensitiviteitsanalyses op basis van risico van bias in de studies of na correctie voor confounders tonen geen significante verschillen
- drie van de 13 uitgevoerde meta-analyses tonen een vorm van publicatiebias.

## **Besluit van de auteurs**

Bescherming van een eerdere infectie tegen re-infectie met een pre-omicronvariant was hoog en bleef hoog na 40 weken. Bescherming tegen re-infectie met een omicronvariant was beduidend lager en nam sneller af in tijd dan de bescherming tegen pre-omicronvarianten. Bescherming tegen ernstige covid-19-ziekte was hoog voor alle varianten. Immuniteit verworven door een eerdere infectie moet mee in rekening worden gebracht met immuniteit verworven door vaccinatie om toekomstige belasting van de covid-19-pandemie in te schatten, om richtlijnen op te stellen wanneer personen gevaccineerd zouden moeten worden, om het beleid voor verplichte vaccinatie van werknemers te onderbouwen en om op basis van immuniteitsstatus toegangsrestrictiemaatregelen te bepalen voor plaatsen waar de kans op transmissie hoog is zoals bij reizen en druk bezochte indoorlocaties.

\*MedRxiv is een preprint-server voor de geneeskunde. De website wordt beheerd door het Cold Spring Harbor Laboratory in New York, een onderzoeks- en onderwijsinstelling zonder winstoogmerk.

\*\*Social Science Research Network (SSRN) is een opslagplaats voor preprints die zijn gewijd aan de snelle verspreiding van wetenschappelijk onderzoek in onder andere de gezondheidswetenschappen.

\*\*\*anti-spike-antilichamen kunnen teruggevonden worden in het serum na een SARS-CoV-2-infectie of na covid-19-vaccinatie. Anti-nucleocapside-antilichamen zijn enkel op te sporen na infectie en stijgen niet na vaccinatie.

### **Financiering van de studie**

Bill & Melinda Gates Foundation.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén auteur gaf aan dat zijn instituut een grant van de Bill & Melinda Gates Foundation had ontvangen.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Het betreft hier een living systematische review, waarbij de inclusie van nieuwe publicaties blijft doorlopen. Alleen voor dit artikel werd een einddatum bepaald. De gebruikte methodologie is correct uitgevoerd en gerapporteerd. De auteurs geven zelf aan dat de waarde van hun resultaten direct afhangt van de kwaliteit van de geïncludeerde studies. Het aantal gevonden studies was eerder aan de lage kant mede omdat er specifiek gezocht werd naar studies die tijd sinds vorige infectie rapporteerden. Ook voor ernstige infecties, voor de omicron BA.1-variant en subvarianten, voor studies uit Afrika en studies die een opvolging langer dan 40 weken voor re-infectie rapporteerden, kon men slechts een klein aantal studies weerhouden. Voor drie van de 13 uitkomsten in deze meta-analyse was er sprake van publicatiebias, maar de betekenis hiervan is onduidelijk. Alle geïncludeerde studies zijn observationeel van aard, wat altijd gepaard kan gaan met ongekende confounders die mogelijk invloed hebben op de relatie tussen vaccinatie en (ernstige) infecties, zoals bijvoorbeeld comorbiditeit, rookstatus, BMI. In de meeste studies werd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, maar niet altijd voor andere relevante beïnvloedende factoren. De auteurs hebben wel een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd op basis van het risico van bias in de geïncludeerde studies en de graad van correctie voor confounders maar konden geen verschil in uitkomsten vaststellen. Er bestaat ook een sterke heterogeniteit in het bepalen van een doorgemaakte infectie. Daarnaast is de definitie van hospitalisatie niet altijd even helder: het onderscheid tussen opname in het ziekenhuis vanwege covid-19 of om een andere reden met covid-19 als toevallige vondst wordt niet altijd duidelijk gerapporteerd.

### **Bespreking van resultaten**

Deze meta-analyse geeft aan dat de graad van bescherming na een covid-19-infectie op zijn minst even groot of zelfs groter is en vooral langer blijft duren dan na een basisvaccinatie (2 dosissen) met een mRNA vaccin. Dit is ook goed te verklaren doordat dit vaccin alleen op de virusspecifieke adaptieve immuniteit inwerkt, wat vooral tot doel heeft hoge titers neutraliserende antilichamen te genereren. Hierdoor wordt vooral bescherming tegen ernstige uitkomsten (hospitalisatie en sterfte) beoogd, hoewel aanvankelijk wel werd gehoopt dat er ook een blijvende bescherming tegen transmissie en symptomatische infecties zou optreden. Natuurlijke infecties lokken een breed spectrum immunreactie uit, zowel op de verworven aspecifieke immuniteit ter hoogte van de luchtwegen als op de adaptieve immuniteit (B- en T-cel-activatie). Het risico van ernstige verwickelingen van een covid-19-infectie is tevens afhankelijk van leeftijd, comorbiditeit en type variant (omicron versus delta bijvoorbeeld). De beschermingsgraad is afhankelijk van de tijd sinds de primo-infectie en van het virustype dat de re-infectie veroorzaakt: ook hier is de bescherming veel minder robuust tegen omicron als de primo-infectie een pre-omicron-type was. De daling van de bescherming gebeurt echter langzamer na een primo-infectie dan na boostervaccinatie. Dat alles moet in overweging genomen worden bij voorspellingen, bij de adviezen over booster-vaccinatie, en adviezen om te reizen.

Deze studie doet geen uitspraak over de hybride immuniteit die optreedt als er naast vaccinatie ook een covid-19-infectie werd doorgemaakt al of niet voor of na de basisvaccinatie (8). In principe kan een infectie beschouwd worden als een extra booster. Tevens zijn er studies waaruit blijkt dat de duur van bescherming eerder afneemt en de kans op doorbraakinfecties eerder toeneemt als het aantal boosters toeneemt (9,10). Dit fenomeen treedt vooral op bij jongeren en zou het gevolg kunnen zijn van het imprinting probleem, waarbij de opgebouwde immuniteit tegen de Wuhan-variant een belemmering is voor een adequate immuniteit tegen een nieuwere afwijkende omicronvariant. Er blijft wel nog een goede bescherming tegen ernstige infecties bestaan. Deze studie doet evenmin een uitspraak over het risico van of de mogelijke bescherming tegen de langdurige sequellen van covid (long covid). Uiteindelijk is ieders immuunrespons op een besmetting met een nieuwe SARS-Cov-2 variant afhankelijk van verschillende factoren. Tevens zijn er nog tal van onbekende factoren of ongekende mechanismen die voorspellingen zeer moeilijk maken.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Voorlopig houden de huidige richtlijnen voor de boostervaccinatie tegen covid-19 geen rekening met eerder doorgemaakte infecties. Wel werden de doelgroepen beperkt tot de zorgverleners, de 65-plussers, bewoners van woonzorgcentra, personen met comorbiditeit en lijdend aan immunodepressie (inclusief cocoon-vaccinatie) en zwangere vrouwen. Er wordt geadviseerd de boostervaccinatie te laten samenvallen met het influenzavaccin in het najaar en te vaccineren met het nieuw aangepast vaccin (omicron XBB-variant) (11).

## **Besluit van Minerva**

Deze goed uitgevoerde living systematische review toont aan dat de beschermingsgraad tegen re-infectie met SARS-CoV-2 na een primo-infectie met een pre-omicronvariant hoog is, maar afneemt in functie van de tijd. De bescherming is lager tegen een re-infectie met een omicronvariant. De bescherming tegen re-infectie met omicronsubvarianten is bovendien hoger na een primo-infectie met een omicronvariant dan met pre-omicronvarianten. De bescherming na primo-infecties is robuust tegen hospitalisatie en sterfte voor alle varianten.

**Referenties:** zie website