

SARS-CoV-2 herbesmettingen

Kernbericht van dit document:

- Er is erg weinig bekend over de prevalentie en epidemiologische gevolgen van herbesmettingen met SARS-CoV-2
- De volgende punten moeten met name worden meegenomen in de beleidsvorming:
 - Viraal RNA materiaal kan door middel van een PCR lang na de laatste ziektedag gedetecteerd worden, de meeste indexen worden binnen 2 maanden negatief, de langst bekende duur is 104 dagen^{1,2};
 - Het detecteren van virus materiaal betekend niet dat dat het virus vatbaar, besmettelijk materiaal is;
 - Terwijl de RT-PCR Ct (cycle threshold) waarde een indicatie kan geven over de besmettelijkheid van het materiaal, moet het altijd in verband met het klachtenbeeld geïnterpreteerd worden³ – dus een strakke afkapwaarde is ook hier moeilijk vast te stellen;
 - Recente case reports geven aan dat herbesmetting ook binnen 8 weken of zelfs binnen 1 maand plaats kan vinden³.
 - Het beleid rondom mogelijke (maar niet-bevestigde) herbesmettingen moeten momenteel praktisch worden aangepakt op basis van de epidemiologische en klinische gegevens.

Literature review

Case reviews tot nu toe

Er zijn sinds 24 augustus tot nu toe 23 herinfecties bewezen door middel van sequencing. Eerder verschenen artikelen over verdenkingen op herinfecties zijn gebaseerd op aannames die niet kloppen of nog bewezen moeten worden. Een compleet overzicht van de 23 bewezen herinfecties met bijbehorende gepubliceerde case reports is te vinden op: <https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/>. Hieronder volgt een samenvatting van de case reports van een aantal factoren.

Het interval tussen 2 verschillende positieve testen kan zo klein zijn als een halve maand. 13 van de bewezen herinfecties vonden binnen de 2 maanden plaats.

Interval	< 1 maand	<2 maand	<3 maand	>3 maand	Gemiddelde	Mediaan
Totaal 22	3 (min 12)	10	2	7 (max 143)	69	59,5

Er is 1 herinfectie gerapporteerd na een ernstig eerste ziektebeloop, verder waren alle eerste episoden mild of asymptomatisch. Het tweede ziekte beloop was in 10 gevallen ernstiger en in 7 gevallen milder.

Beloop klachten	1 ^{ste} x symptomatisch	2 ^{de} x symptomatisch	ernstiger	dodelijker	gelijk	milder
Totaal 17	72% (1=ernstig)	83%	9 (4=ernstig)	1	4	3

Herinfecties zijn vaker gerapporteerd bij jongeren voor dan bij ouderen. Ze zijn het meest gerapporteerd bij zorgmedewerkers.

Leeftijd	20-35	35-60	60-85	85+
Totaal 23	12	7	3	1

Risicofactoren	Oud + immuun	Zorgmedewerker	Jong en gezond	60 en gezond
Totaal 15	3	7	4	1

Over het beloop van antistoffen na het doormaken van een eerste infectie tot de aanloop van een herinfectie is momenteel niets bekend. Bij de meeste herinfecties is bij de tweede episode serologie afgenomen. Afnamedagen en uitslagen zijn zo heterogeen dat er geen conclusies te trekken zijn.

Over de besmettelijkheid van een herinfectie is nog niets te zeggen. Bij 3/23 cases werd gerapporteerd over de viral load, bij alle drie was de viral load hoger bij de 2^{de} infectie. Het moment van PCR afname in het ziektebeloop is echter niet beschreven.

Het aantal gerapporteerde bewezen herbesmettingen is te laag om conclusies te trekken. Er is een retrospectief cohort onderzoek wat geprobeerd heeft de incidentie van herinfecties in Qatar te benaderen uit een database met alle 133.000 positieve PCR testen in Qatar tussen februari en augustus. Zij kwamen uit op een risico van 1-2/10.000 infecties en een incidentie van 0,36/10.000 personen/week. Dit kan een zowel een over- als een onderschatting zijn, maar we kunnen wel concluderen dat de incidentie laag is in de eerste maanden na een infectie⁶.

Beperkingen van huidige diagnostiek

Aanhoudende positieve PCR

Versillende artikelen geven een andere duur aan waarin virus materiaal niet meer gedetecteerd wordt. Genoemde voorbeelden zijn 45 dagen, 2 maanden, 3 maanden. Wat nu de consensus is in de literatuur moet verder worden uitgezocht.

Gebruik Ct-waarde

We weten dat de Ct-waarde een indicatie geeft van virale activiteit. Of dit bruikbaar is voor een klinische beslissing en welke afkapwaarden we dan zouden kunnen gebruiken, is alsnog onduidelijk en moet verder uitgezocht worden.

Tentatief voorstel beleid

Handleiding van dit voorstel:

- Dit tabel gaat ervan uit dat herbesmetting alleen mogelijk is in een persoon met een klachtenvrije periode OF die klinisch verbeterd zijn met alleen aanhoudende postvirale klachten zoals vermoeidheid, reuk- en smaakverlies of een droge hoest;
- Langdurige klachten die niet klinisch verbeterd zijn, worden altijd beschouwd als deel van de eerste episode en worden niet als een herinfectie beschouwd;
- In dit voorstel maken wij geen besluit over wat een lage- of hoge Ct-waarde is, maar geven alleen aan dat deze waarde (zonder een andere manier om de vatbaarheid van RNA-materiaal te kwantificeren) inzicht kan geven over besmettelijkheid;
- De tijdsgrenzen kunnen altijd worden aangepast wanneer nieuwe informatie beschikbaar is, OF het beleid van 0-2 maanden kan aan elkaar worden toegevoegd;
- Zonder een duidelijke tijdsgrens in de huidige literatuur, stellen wij voor om alle gevallen (onafhankelijk van de epidemiologische situatie en Ct-waarde) die na 2 maanden opnieuw klachten ervaren, als mogelijke herbesmetting worden beschouwd.

Duidelijke bron	Ct-waarde	Klachten:			Aanhoudende klachten
		Nieuwe klachten			
		0-2 maanden		2+ maanden	
		0-1 maand	1-2 maanden	2+ maanden	0-2+ maanden
Ja*	↓	hb (HB?)†	HB	HB	*
	↑	hb	hb	HB	*
Nee**	↓	hb	hb	HB	*
	↑	*	*(hb?)†	HB	*

HB = mogelijke herbesmetting; hb = twijfelgeval; * = herbesmetting niet waarschijnlijk

* Duidelijke bron = categorie 1 contact (huisgenoot) OF intensief, langdurig contact met categorie 2 contact, OF meerdere sociale contacten in een periode van hoge prevalentie. De beoogde bron mag uiteraard niet eerst besmet zijn door de index zelf.

** Geen duidelijke bron = categorie 3 contact (op afstand of vluchtig contact), enkele of weinig sociale contacten.

† Overleg en advies op maat nodig per casus.

Bij een mogelijke herbesmetting: beschouwen als besmettelijk, volledig BCO uitvoeren.

Bij een twijfelgeval: overleg met arts IZB, arts-microbioloog en/of het RIVM/LCI.

Herbesmetting onwaarschijnlijk: patiënt hoeft niet in isolatie, er wordt geen BCO uitgevoerd.

Beleid van andere organisaties:

[CDC](#): Beschouwen positieve test binnen 3 maanden niet als een waarschijnlijke herbesmetting, maar adviseren elk geval op maat te worden besproken.

[ECDC](#): Samenvattend review van de huidige literatuur (t/m 24 september 2020)

WHO: *Geen duidelijke informatie gevonden.*

Referenties

1. Liu, W.-D. *et al.* Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J. Infect.* **81**, 318–356 (2020).
2. Obstetrics *et al.* Prolonged Detection of SARS-CoV-2 RNA in an Obstetric Patient With Antibody Seroconversion. *PracticeUpdate* <https://www.practiceupdate.com/content/prolonged-detection-of-sars-cov-2-rna-in-an-obstetric-patient-with-antibody-seroconversion/104334>.
3. Singanayagam, A. *et al.* Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance* **25**, (2020).
4. Overzicht bewezen herinfecties met bijbehorende gepubliceerde casereports: <https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/5>
5. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.24.20179457v2.full.pdf>