

[Bekijk online](#)

Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



(Lab)Inf@ct: COVID-19 (nieuw coronavirusinfectie) (73)

29 oktober 2020

Dit is een gecombineerd Inf@ct-/Labinf@ctbericht.

In dit bericht:

- Terugkoppeling mogelijke herinfecties COVID-19
 - Testen, isolatie en quarantaine bij personen die eerder een bewezen infectie doormaakten
 - Herziene bijlage Zwangerschap, werk en COVID-19

Bericht:

Terugkoppeling mogelijke herinfectie COVID-19

Via een eerder (Lab)inf@ctbericht (nr. 54, d.d. 15-07-2020) is aan de GGD'en gevraagd om personen met een mogelijke herinfectie aan ons te melden met beschikbare bijbehorende informatie. Dit had als doel meer duidelijkheid te krijgen in hoeverre personen die hersteld zijn van COVID-19 opnieuw geïnfecteerd kunnen worden, in welke mate dit resulteert in een nieuwe episode met klinische verschijnselen, en wat dit betekent voor maatregelen waaronder BCO.

Bevindingen en conclusies

Inmiddels zijn 52 vermoedelijke herinfecties gemeld die voor zowel de eerste als tweede ziekte-episode PCR-bevestigd waren. Van 26 patiënten waren materialen beschikbaar voor serologie en van 8 patiënten uit beide episodes materialen voor sequentie-analyse van het SARS-CoV-2-genoom. Van 22 vermoedelijke herinfecties hebben we geen materialen ontvangen, waardoor

serologische bepalingen en/of sequentie-analyses helaas niet mogelijk waren. De symptoomvrije periode tussen de 2 ziekte-episodes van deze patiënten waarbij geen nader laboratoriumonderzoek mogelijk was, is wel meegenomen in de analyses. De meeste herinfecties traden op na een symptoomvrije periode van >60 dagen (spreiding 57-133 dagen) op 2 uitzonderingen na. Deze 2 patiënten bleken na 12 en 20 dagen echter verschillende virus lineages bij zich te hebben, hetgeen erop duidt dat het hierbij hoogstwaarschijnlijk om herinfecties gaat.

Serologie

De serologische respons van vermoedelijke herinfectie-patiënten (n=26) is vergeleken met die van patiënten met een primaire [infectie](#) (n=91) (zie onderstaande tabel). De serologische bepalingen in de tweede episode in de herinfectiegroep laten een sterk verhoogde antistofconcentratie zien, alsmede een sterkere binding van de antistoffen (hogere aviditeit) en functionaliteit van de antistoffen (hogere virusneutralisatietiters) ten opzichte van patiënten na een primaire infectie. Dit verschil is al zichtbaar in de eerste week na het begin van symptomen in de tweede ziekte-episode, wat een secundaire immuunrespons suggereert.

	Primaire infectie	Herinfectie
lab-bevestigd	91 (PCR)	26 (PCR)
geselecteerd voor onderzoek	91	18
% seropositief binnen 30 dagen (Wantai Ig)	88/91 (97%)	18/18 (100%)
% seropositief binnen 7 dagen (Wantai Ig)	10/23 (43%)	12/12 (100%)
Ig testwaarde >16.2 (Wantai Ig), binnen 7 dagen	1/23 (4%)	11/12 (92%)
IgG aviditeit >30% (RIVM/MIA IgG), binnen 14 dg	2/21 (10%)	17/18 (94%)

Vergelijking virus m.b.v. sequencing

Van 8 patiënten met een vermoedelijke herinfectie was van beide ziekte-episodes materiaal

aanwezig voor sequentie-analyse. Bij 5 patiënten toonde sequentie-analyse van de virussen van de eerste en tweede infectie-episode virussen aan behorend tot verschillende lineages. Dit maakt het in deze patiënten zeer aannemelijk dat het een herinfectie betrof. Bij 3 patiënten behoorde het virus tot dezelfde lineage in beide ziekte-episodes. Hier zou sprake kunnen zijn van een herinfectie met een nauw verwante virusstam of van een persisterende initiële infectie (hoewel voor dit laatste geen bewijs is in de literatuur).

Het was niet mogelijk om voor alle gemelde patiënten de ernst van de ziekte van de eerste en tweede episode te bepalen. Waar dit wel mogelijk was, ging bij de meeste patiënten de tweede episode gepaard met vergelijkbare of mildere klachten. In slechts enkele patiënten waren de klachten in de tweede episode erger.

Hoewel het om een beperkte hoeveelheid gegevens gaat, onderbouwen de onderzoeksgegevens het voorkomen van herinfecties met SARS-CoV-2. Ook uit ander nationaal en internationaal onderzoek is bekend dat herinfecties kunnen optreden, in analogie met andere humane coronavirussen. Herinfecties zijn vermoedelijk niet altijd in beeld omdat één of beide episodes niet leidt/leiden tot klachten. Tevens in analogie met andere humane coronavirussen wordt verondersteld dat herinfecties met SARS-CoV-2 regelmatig optreden. Om vast te stellen hoe vaak dat gebeurt, is ander onderzoek nodig.

Wij willen er graag op wijzen dat wij niet hebben onderzocht vanaf welke periode na een eerste infectie er herinfecties op kunnen treden. Wij hebben destijds gevraagd om ten minste 8 weken aan te houden na de eerste ziektedag. Dit betrof een arbitraire grens die gebaseerd was op de, op dat moment aangetoonde langste duur van virusuitscheiding.

Op dit moment is het niet mogelijk om vast te stellen of (en in welke mate) patiënten bij een herinfectie besmettelijk zijn. Deze studie is dan ook niet direct bedoeld om een uitspraak te doen over de duur van de isolatieperiode bij een mogelijke herinfectie, dan wel een tweede ziekte-episode. De meeste patiënten ontwikkelden weliswaar een snelle en sterkere antistofrespons, maar dat was niet in alle patiënten het geval. Wij hebben niet onderzocht of zij nog besmettelijk waren.

De resultaten van de ingestuurde materialen zullen nog worden gerapporteerd aan de inzenders. Tevens zullen bovenstaande resultaten van de eerste bevindingen worden aangeboden voor publicatie in een internationaal wetenschappelijk tijdschrift. Bovendien wordt er gewerkt aan een onderzoeksprotocol om de omvang en ernst van herinfecties in de toekomst beter te onderzoeken. Zodra dit onderzoek start zullen we u daarvan op de hoogte brengen.

Melden herinfectie

Met ingang van vandaag hoeven vermoedelijke herinfecties niet meer bij de LCI gemeld te worden. In het geval van bijzondere casuïstiek wordt er wel doorgedaan met testen en insturen van materiaal kan altijd. Voor overleg kunt u hiervoor contact opnemen met de LCI op tel.nr. 030-2747000.

Wij vragen de GGD om herinfecties in Osiris te melden. In versie 6 van de Osirisvragenlijst (28 oktober 2020) is de vraag opgenomen of sprake is van een "bewezen" of mogelijke herinfectie.

De definitie van een "bewezen" herinfectie:

Patiënt met een bevestigde SARS-CoV-2-infectie, met een klachtenvrije periode van 8 weken of langer (voor immunocompetente personen), na een eerdere bevestigde SARS-CoV-2-infectie.

Definitie mogelijke herinfectie:

Patiënt met een bevestigde SARS-CoV-2-infectie, met een klachtenvrije periode van 8 weken of langer (voor immunocompetente personen), die in de eerste klinische episode geen bewezen infectie had, maar die nauw contact was (categorie 1 of 2) van een index met een bevestigde SARS-CoV-2-infectie.

De klachtenvrije periode voor immunocompetente personen is gesteld op minimaal 8 weken om de kans dat het een opleving betreft te minimaliseren. Deze grens van 8 weken wordt momenteel nog niet onderbouwd door uitgebreide literatuur. Er zullen situaties zijn waarbij er ook bij een kortere periode sprake is van herinfectie (met bijvoorbeeld verschillende virus-lineages). Voorlopig houden we echter de grens van 8 weken aan voor het melden van een herinfectie in Osiris. Dit beleid zal herzien worden indien hiervoor aanleiding is vanuit internationale literatuur.

Testen, isolatie en quarantaine bij personen die eerder een bewezen infectie doormaakten

Vooralsnog is er onvoldoende wetenschappelijk onderbouwing om uitspraken te doen over de mate en duur van natuurlijke immuniteit na een doorgemaakte infectie en wat de gevolgen zijn voor de maatregelen hierbij. Het is namelijk nog onbekend hoeveel antistoffen in het bloed nodig zijn om bescherming te geven of hoe lang de antistoffen aanwezig blijven. Wereldwijd is er nog geen beleid vastgesteld na opnieuw blootstelling bij personen die COVID-19 hebben doorgemaakt.

Meer dan 8 weken geleden

Bij een herstelde persoon, die een COVID-19-infectie aangetoond door PCR of klinisch gevalideerde antigeensneltest heeft doorgemaakt met een eerste ziektedag meer dan 8 weken

geleden, en die nu een nieuwe klachtenepisode heeft, geldt het reguliere beleid rondom bron- en contactonderzoek en isolatie. Deze persoon kan een herinfectie hebben opgelopen. Het reguliere beleid geldt ook voor een hersteld persoon, die aangetoond een COVID-19 infectie heeft doorgemaakt met eerste ziektedag meer dan 8 weken geleden, en die nu een contact van een andere index blijkt te zijn.

Minder dan 8 weken geleden

In Nederland adviseren wij pragmatisch, deels op basis van [literatuuronderzoek](#) en [adviezen](#) uit [andere landen](#), de volgende maatregelen voor overigens gezonde personen. Het volgende advies geldt niet voor personen van 70 jaar of ouder, voor immuungecompromitteerden, voor verpleeg- of verzorgingshuisbewoners en andere kwetsbare personen die langdurige (thuis)zorg ontvangen.

Personen met een nieuwe klachtenepisode

Bij een herstelde, overigens gezonde, persoon die een COVID-19-infectie heeft doorgemaakt, aangetoond door PCR of klinisch gevalideerde antigeensneltest, met een eerste ziektedag minder dan 8 weken geleden, en die nu een nieuwe klachtenepisode heeft, gaan wij voorlopig niet uit van besmettelijkheid en is opnieuw testen en isolatie niet per definitie nodig. Overleg met de GGD is echter aangewezen, want als er evidente aanwijzingen zijn die een herinfectie sterk doen vermoeden, dan kan hiervan afgeweken worden. Denk hierbij aan een duidelijke nieuwe episode met typische en/of ernstige COVID-19 klachten (bijvoorbeeld [anosmie](#) of nieuwe ziekenhuisopname) en/of aan een persoon die huisgenoot is van een andere index met bevestigde COVID-19. In zo'n geval wordt geadviseerd dat de persoon in isolatie gaat en getest wordt met PCR, ook minder dan 8 weken na een doorgemaakte infectie. Eventueel kan dit in combinatie met het inzetten van serologie en een breder respiratoir pakket ter ondersteuning van de interpretatie.

De interpretatie van serologie is afhankelijk van de serologische test en mate en wijze van validatie in de individuele laboratoria en dient te gebeuren door een expert (zie hierna).

Uitgangspunten bij de interpretatie van deze uitslag zijn als volgt:

- Een positieve PCR in combinatie met een sterk verhoogde antistofconcentratie kort na de start van de klachten past bij een herinfectie. Op basis van de huidige [evidence](#) zou dit wijzen op verwaarloosbare besmettelijkheid.
- Een positieve PCR zonder antistoffen past bij een herinfectie én besmettelijkheid.
- Een negatieve PCR met of zonder antistoffen past niet bij een herinfectie.

GGD'en kunnen voor duiding, overleg en eventuele aanvullende diagnostiek in ieder geval

terecht bij IDS en het Erasmus MC, of dit regelen in overleg met hun eigen regionale laboratorium.

Contacten

Bij een herstelde, overigens gezonde persoon die een COVID-19 infectie heeft doorgemaakt, aangetoond door PCR of klinisch gevalideerde antigeensneltest, met een eerste ziektedag minder dan 8 weken geleden, en die nu een contact van een index blijkt te zijn, wordt het volgende geadviseerd.

Als die persoon een huisgenoot (categorie 1) of een overig nauw contact (categorie 2) van de index is, worden de maatregelen conform categorie 3-contacten (overige (niet nauwe) contacten), gevolgd. Zij hoeven dus niet in quarantaine, maar moeten zich monitoren en bij klachten contact opnemen met de GGD om de mogelijkheid van eventuele herinfectie te bespreken. Voor categorie 3-contacten geldt hetzelfde.

Deze maatregelen gelden niet voor medewerkers in zorginstellingen of andere personen die werken met personen van 70 jaar of ouder, immuungecompromitteerden, verpleeg- of verzorgingshuisbewoners en andere kwetsbare personen die langdurige (thuis)zorg ontvangen. Hiervoor wordt geadviseerd het beleid van de instelling te volgen en eventueel beleid op maat voor te stellen.

Herziene bijlage Zwangerschap, werk en COVID-19

De bijlage van de LCI-richtlijn COVID-19 ten aanzien van de inzetbaarheid van gezonde zwangere werknemers zoals beschreven in het (Lab)inf@ct d.d. 26 maart 2020 (nr. 34) is aangepast volgens nieuwe inzichten. De bijlage [is te vinden op de LCI-website](#). De bijlage is tot stand gekomen met input van verschillende uitvoerende partijen waaronder de leden van de Werkgroep Perinatologie en Maternale Ziekten van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de werkgroep NethOss van de NVOG, en in samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten (FMS).

In hoofdlijnen:

- is er meer benadrukt dat deze bijlage bedoeld is voor gezonde zwangeren die niet behoren tot een van de COVID-19-risicogroepen;
- zijn de uitgangspunten/adviezen voor de praktijk verduidelijkt (intramuraal, extramuraal en overige beroepen);
- zijn de data van de werkgroep NethOss geraadpleegd als bredere onderbouwing omtrent risico's voor zwangeren, ongeborenen en pasgeborenen;
- en is de uitzondering voor werken met kinderen 0 tot 4 jaar in het derde trimester in de

extramuraal setting/overige beroepen toegevoegd, wanneer 1,5 meter afstand niet lukt

Ten alle tijde geldt dat inzetbaarheid van zwangeren maatwerk is en een individuele risico-inschatting betreft; de bedrijfsarts adviseert.

De adviezen worden zo snel mogelijk waar van toepassing in de LCI-richtlijn COVID-19 verwerkt en de herziene bijlage wordt tevens gecommuniceerd naar de bedrijfsartsen.

Contactgegevens

- **Overleg met uw regionale GGD** over casuïstiek of mogelijk verdachte gevallen in uw regio. Het nummer is te vinden op www.ggd.nl.
- **RIVM-LCI:** tel. 5.1.2e (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- **RIVM dd. viroloog:** tel. 5.1.2e (ook buiten kantooruren bereikbaar)
- **Erasmus MC, dd. viroloog unit Klinische Virologie afdeling Viroscience:** tel. 5.1.2e (buiten kantooruren: 5.1.2e)

Meer informatie

- [ECDC](#)
- [WHO](#) en [Dagelijkse WHO situation reports](#)
- [RIVM \(algemene informatie\)](#)
- [LCI-richtlijn COVID-19](#)
- [Rijksoverheid](#)

Auteurs: 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e (AIOS IZB), 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e (RIVM-Cib), 5.1.2e (COM, GGD Amsterdam), 5.1.2e (Erasmus MC), 5.1.2e (GGD Amsterdam/LOI), 5.1.2e (GGD Zuid Limburg), 5.1.2e, 5.1.2e (RIVM-Cib)

Bericht verstuurd aan: leden Labinf@ct en Inf@ct

VERTROUWELIJK

Dit bericht is strikt vertrouwelijk en uitsluitend bestemd voor de geadresseerde(n). Verstrekking aan en gebruik door anderen is niet

toegestaan.

Wilt u uw e-mailadres wijzigen of andere berichtenservices aanvragen? Dat kan via [profiel bewerken](#). Collega's die deze berichtenservice nog niet ontvangen, kunnen deze aanvragen via <https://www.rivm.nl/abonneren>.

Een overzicht van alle berichten vindt u in het [archief](#). Het berichtenarchief is besloten.

De LCI is op werkdagen bereikbaar tussen 8.30 en 17.00 uur via 5.1.2e@rivm.nl.

Service

U ontvangt deze e-mail op het mailadres 5.1.2e@rivm.nl.

omdat u hebt aangegeven e-mailberichten te willen ontvangen.

[Aanmelden](#) | [Wijzig voorkeuren](#) | [Direct afmelden](#)

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.