

ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl SARS-CoV-2 Reinfektionen in der Fachliteratur bisher nicht beschrieben sind, gibt es glaubhafte Berichte über solche Reinfektionen. Vor dem Hintergrund bisheriger Erkenntnisse zu anderen Coronaviren und zur Immunität gegen SARS-CoV-2 vermuten wir, dass Reinfektionen durchaus vorkommen, insbesondere wenn die erste Infektion mild verlief. Je weniger Zeit seit Erstinfektion verstrichen ist, desto leichter könnte der klinische Verlauf einer Reinfektion sein. Andererseits bestehen zumindest theoretische Befürchtungen, dass SARS-CoV-2 Reinfektionen aufgrund von *Antibody-dependent enhancement* (ADE) in schwereren klinischen Verläufen resultieren könnten. Auch daraus ergibt sich die **Notwendigkeit, den klinischen Verdacht einer Reinfektion ernstzunehmen und bei der Diagnostik mit Bedacht vorzugehen.**

Reinfektionen müssen abgegrenzt werden von den sehr häufig (30%) vorkommenden „re-positiven“ PCRs. In dem Zusammenhang ist v.a. der zeitliche Abstand zur gesicherten Erstinfektion wichtig (<6-8 Wochen spricht für re-positive PCR). Ausserdem sollte man Infektion mit einem anderen respiratorischen Erreger ausschließen (die für erneute Symptomatik verantwortlich sein könnte).

Reaktivierung eines persistierenden Virus ließe sich beispielsweise durch den Vergleich der genetischen Sequenzen ausschließen.

Allgemein

Eine Reinfektion ist eine erneute Infektion mit demselben Erreger. In Abhängigkeit von der individuellen Immunantwort können Reinfektionen bereits Wochen bis Monate nach der Erstinfektion erfolgen, verlaufen meist jedoch abortiv und führen nur selten zu einer klinisch relevanten Erkrankung. **Trotz milderem Verlaufs sind Reinfektionen epidemiologisch relevant, da durchaus Ansteckungsfähigkeit bestehen kann.**

Interessanterweise gibt es virale Erreger (Dengue), die erst bei Re-Infektion einen gefährlichen klinischen Verlauf induzieren. Die pathogenetische Grundlage ist hierbei Antikörper-abhängige Verstärkung (*antibody dependent enhancement*, ADE)^{i,ii}, eine Fc-Rezeptor-vermittelte Internalisation von Antikörper-gebundenem Virus, die in einer Entzündungsreaktion und Gewebeschädigung resultiertⁱⁱⁱ.

Reinfektionen mit SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 Reinfektionen sind unseres Wissens bisher noch nicht in der Fachliteratur beschrieben. Glaubhafte Berichte, z.B. in der Tagespresse, häufen sich jedoch^{iv}.

Unsere Vermutungen zu SARS-CoV-2 Reinfektionen leiten sich ab aus (1) Erkenntnissen, die an Infektionen mit den saisonalen („Erkältungs-“) Coronaviren gewonnen wurden; (2) den Erfahrungen mit den nah verwandten SARS-/MERS- Coronaviren; (3) klinisch-experimentellen Daten zur Immunität gegen SARS-CoV-2 und (4) ersten tierexperimentellen Daten:

1. Reinfektionen mit den saisonalen Coronaviren kommen vor. Eine *Challenge-/ Rechallenge*-Studie mit dem endemischen humanen Coronavirus 229E in freiwilligen Erwachsenen demonstrierte, dass einige Teilnehmer (3 / 9) ein Jahr nach der ersten Infektion vollständig vor Reinfektion geschützt waren. Reinfizierte Teilnehmer (6 / 9) wiesen einen klinisch blanden Verlauf auf. Zwar schieden sie infektiöses Virus aus, aber über einen kürzeren Zeitraum als bei Erstinfektion^v. Eine Vorabveröffentlichung beschreibt, dass Reinfektionen mit endemischen Coronaviren insbesondere unter Kindern auftreten können, zum Teil in kurzen zeitlichen Abständen (4 Wochen bis 1 Jahr) und mit deutlicher klinischer Symptomatik^{vi}. Es wird diskutiert,

dass die milde, mitunter asymptomatische Klinik dieser Infektionen verantwortlich ist dafür, dass die Immunität nur kurz anhält (Longitudinale Prävalenzdaten deuten auf eine Dauer von ein bis anderthalb Jahren hin in Bezug auf die Populationsimmunität).

2. Reinfektionen mit SARS-CoV-1 und MERS-CoV sind in der Fachliteratur nicht beschrieben, jedoch ist dies schon wegen des niedrigen Reexpositionrisikos zu erwarten - SARS-CoV-1 hat weniger als 2 Jahre zirkuliert (Nov. 2002-Juni 2004) und die MERS Prävalenz ist mit ca. 2500 bestätigten Fällen weltweit gering^{vii}. Für beide Erreger wurden Antikörper bzw. zumindest spezifische T-Gedächtniszellen noch Jahre nach Erstinfektion nachgewiesen^{viii,ix,x}, was für langanhaltende Immunität spricht. Unklar ist jedoch, ob es sich dabei um sogenannte sterilisierende Immunität („*sterilizing immunity*“) handelt, die Reinfektionen tatsächlich verhindert, oder ob Reinfektionen prinzipiell möglich sind, jedoch mit klinisch mildem Verlauf einhergehen.
3. SARS-CoV-2-Infektion induziert in den meisten Menschen neutralisierende Antikörper, deren Serumspiegel umso höher sind, je schwerer die Erkrankung verläuft^{xi,xii}. Nach mildem klinischem Verlauf können, ähnlich wie für saisonale Coronaviren beschrieben, die neutralisierenden Titer bereits nach sechs Wochen wieder unter der Nachweisgrenze liegen^{xi}, obwohl dann noch spezifische B-Gedächtniszellen nachweisbar sein können^{xiii}. Es lässt sich daher spekulieren, dass eine natürliche Infektion in einer Art Immunität resultiert, bei der es sich aber nicht zwingend und nicht langfristig um eine *sterilizing immunity* handelt (dafür würde man anhaltend neutralisierende Antikörpertiter erwarten).
4. Im Rhesusaffen-Tiermodell war bis 35 Tage p.i. keine produktive Reinfektion möglich, im Sinne einer (möglicherweise kurzfristigen) protektiven Immunität nach mild-moderat verlaufener SARS-CoV-2 Infektion^{xiv,xv}. Limitiert sind diese Daten durch den kurzen Zeitabstand zwischen *Challenge* und *Rechallenge*.

Vor diesem Hintergrund vermuten wir, dass, analog zu den saisonalen Coronaviren, Reinfektionen mit SARS-CoV-2 durchaus vorkommen, insbesondere wenn die erste Infektion klinisch mild war und in niedrigen protektiven Titern. Je weniger Zeit seit Erstinfektion verstrichen ist, und je schwerer diese war, desto leichter könnte der klinische Verlauf der Reinfektion sein. Allerdings besteht die theoretische Befürchtung, dass SARS-CoV-2 Reinfektionen aufgrund von ADE in schwereren klinischen Verläufen resultieren könnten. Diese Befürchtung beruht z.B. darauf, dass im SARS-CoV-1 Tiermodell schwere ADE-bedingte Lungenschädigungen beobachtet werden konnten^{xvi}. Es ist sehr schwer, dieses Phänomen laborchemisch zu untersuchen, da es offensichtlich nur auftritt, wenn bestimmte Antikörper ein mittleres Serumlevel aufweisen^{xvii, xxviii}.

Abgrenzung zu „re-positiven“ PCRs

Die SARS-CoV-2 qRT-PCR kann noch Wochen nach Genesung positiv ausfallen^{xviii,xix,xx}. Die Virusanzucht (als Surrogat für statthabende Replikation und Infektiosität) gelingt bei mild-moderaten Verläufen aber nur in Einzelfällen für länger als 10 Tage nach Krankheitsbeginn^{1,xxi,xxii,xxiii}. Eine denkbare Erklärung ist, dass hierbei nicht aktiv replizierende Viren sondern RNA-Fragmente gemessen werden, die in sogenannten Doppelmembranvesikeln äusserst stabil bleiben^{xxiv}. „Re-positive“ PCRs nach zwei Negativtestungen treten in bis zu 30% der untersuchten Patienten auf^{xxv, xxvi}, gingen aber in einer großangelegten Studie des koreanischen CDC nicht mit Ansteckungsfähigkeit bzw. der Ausscheidung lebensfähiger Viren einher^{xxvii}. Wenn nur ein kurzer

¹ Bei schweren Verläufen ist erfolgreiche Virusanzucht im Schnitt länger möglich, bis maximal 20 d nach Symptombeginn (van Kampen et al. medRxiv 2020); für alte Menschen könnte eventuell längere Infektiosität angenommen werden, da positive RT-PCR-Ergebnisse bei ihnen länger anhalten (Xiao et al. CID 2020).

Zeitabstand (<6-8 Wochen) nach gesicherter („Erst-“) Infektion vorliegt, dann gelten Reinfektionen oder Reaktivierungen als eher unwahrscheinlich. Niedrige Genomkopienzahl bzw. Abwesenheit von Symptomen könnten zwar gegen eine Reinfektion sprechen, aber auch für abortiven Verlauf einer Reinfektion, die erfolgreich durch das Immunsystem abgewehrt wird.

Abgrenzung zu Reaktivierung/ Persistenz

Generell gibt es Viren, die die Persistenz von Genom, insbesondere im lymphatischen Gewebe, für die Aufrechterhaltung von Infektionszyklen nutzen. Zur Persistenz von Coronaviren gibt es bisher keine belastbaren Daten. Es ist nicht ausgeschlossen, dass SARS-CoV-2 zur Persistenz fähig ist. Eine präzise Differenzierung zwischen Reinfektion durch ein neues und Reaktivierung eines persistierenden Virus ließe sich durch den genetischen Sequenzvergleich mit dem Virusisolat der Erstinfektion treffen.

REFERENZEN

- ⁱ Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, Chen KH, Liu FT, Liu WT, Chen YM, Huang JC. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;22;451(2):208-14.
- ⁱⁱ Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol*. 2011;85(20):10582-10597.
- ⁱⁱⁱ Takada A, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications. *Rev Med Virol*. 2003;13(6):387–98.
- ^{iv} <https://www.vox.com/2020/7/12/21321653/getting-covid-19-twice-reinfection-antibody-herd-immunity>
- ^v Callow et al. *Epidemiol. Infect.* (1990), 105, 435-446.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2271881/pdf/epid infect00023-0213.pdf>
- ^{vi} Galanti M & Shaman J. Direct observation of repeated infections with endemic coronaviruses. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082032>
- ^{vii} <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- ^{viii} Mo et al. *Respirology*, 2006; 11(1): 49-53.
- ^{ix} Anderson et al. *Emerg. Mic. Inf.* 2020
- ^x Tange et al. *J Immunol*. 2011. <https://www.jimmunol.org/content/186/12/7264>
- ^{xi} Seow et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.09.20148429v1>
- ^{xii} Wang et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.13.150250v1>
- ^{xiii} Robbiani et al., *Nature* 2020. https://www.nature.com/articles/s41586-020-2456-9_reference.pdf
- ^{xiv} Chandrashekar et al., SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020.
<https://doi.org/10.1126/science.abc5343>
- ^{xv} Deng et al. *Science* 2020. <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/07/01/science.abc5343>
- ^{xvi} Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(4):e123158.
- ^{xvii} Katzelnick et al., *Science* 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097492/>
- ^{xviii} Xiao et al., *J Clin Virol*. 2020,
- ^{xix} Wajnberg et al., *Med Rxiv* 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.30.20085613v1>
- ^{xx} <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>
- ^{xxi} Wölfel R et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469.
- ^{xxii} Arons et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382:2081-2090. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.
- ^{xxiii} Liu et al., *J. Infection* 2020
- ^{xxiv} Alexandersen et al. *MedRxiv* 2020: <https://doi.org/10.1101/2020.06.01.20119750>
- ^{xxv} Xiao et al., *J Clin Virol*. 2020.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220300883?via%3Dihub>.
- ^{xxvi} Lan et al. *JAMA* 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762452>
- ^{xxvii} <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>

^{xxviii} Wan et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. J. Virol 2020; 94: e02015-19