

HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET
Krisestab HOD
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Deres ref.: Covid-19 oppdrag
Vår ref.: 21/16617-3
Saksbehandler: Ingebjørg Skrindo
Dato: 09.06.2021

Svar på covid-19 oppdrag fra HOD 484 – Vurdere varighet av beskyttelse etter gjennomgått covid-19

Oppsummering:

- HelseDirektoratet og FHI vurderer at beskyttelsen etter gjennomgått infeksjon sannsynligvis er god i minst 12 måneder.
- Gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon gir en bred immunrespons som i de fleste tilfellene ser ut til å være minst like god som den man oppnår ved vaksinasjon.
- Oppfølgingsdata viser at naturlig infeksjon gir en meget god beskyttelse mot reinfeksjon de første 10 månedene, og immunologiske data indikerer at denne synker langsomt og sannsynligvis vil vedvare i over 12 måneder.

Svaret på oppdraget er utarbeidet på grunnlag av faglige underlag fra Folkehelseinstituttet (FHI). Underlaget fra FHI finnes også som eget vedlegg.

Vennlig hilsen

Helga Katharina Haug e.f.
avdelingsdirektør

Ingebjørg Skrindo
seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:
FOLKEHELSEINSTITUTTET, Utbrudd @fhi.no

Svar på covid-19 oppdrag fra HOD 484 – Vurdere varighet av beskyttelse etter gjennomgått covid-19

Oppsummering

- HelseDirektoratet og FHI vurderer at beskyttelsen etter gjennomgått infeksjon sannsynligvis er god i minst 12 måneder.
- Gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon gir en bred immunrespons som i de fleste tilfellene ser ut til å være minst like god som den man oppnår ved vaksinasjon.
- Oppfølgingsdata viser at naturlig infeksjon gir en meget god beskyttelse mot reinfeksjon de første 10 månedene, og immunologiske data indikerer at denne synker langsomt og sannsynligvis vil vedvare i over 12 måneder.

Svaret på oppdraget er utarbeidet på grunnlag av faglige underlag fra Folkehelseinstituttet (FHI). Underlaget fra FHI finnes også som eget vedlegg.

Oppdraget fra Helse- og omsorgsdepartementet

I dag regnes man i Norge som beskyttet i 6 måneder etter positive prøve for SARS-CoV-2.

Kunnskap om immunitet etter gjennomgått sykdom er i stadig utvikling.

HOD ber HelseDirektoratet i samråd med FHI vurdere hvor lenge man anses som beskyttet etter SARS-CoV-2 infeksjon.

Frist 11.6 .2021

Kontaktperson i HOD: Øystein Riise

Bakgrunn

I dag regner man i Norge med at gjennomgått infeksjon med SARS-CoV-2 gir beskyttelse mot ny infeksjon i seks måneder. I forbindelse med at gjennomgått covid-19 sykdom gir lettelse fra smittevernstiltak, er det nødvendig å vurdere om denne beskyttelsen varer lengre enn seks måneder. HOD har derfor bedt HelseDirektoratet og FHI om å vurdere varigheten av beskyttelse etter gjennomgått covid-19 infeksjon.

Faglig underlag fra Folkehelseinstituttet

FHI sitt underlag er vedlagt i sin helhet.

HelseDirektoratets vurdering

FHI har levert et underlag om immunresponsen etter gjennomgått SARS-CoV2-infeksjon, og vurdering av studier av varigheten av beskyttelse etter infeksjon. FHI konkluderer med at beskyttelsen etter gjennomgått infeksjon sannsynligvis er god i minst 12 måneder. HelseDirektoratet har ingen utfyllende opplysninger å komme med, og støtter derfor FHI sin vurdering. Deres underlag er vedlagt i sin helhet.

Vedlegg

Oppdrag 484 - Vurdere varighet av beskyttelse etter gjennomgått covid-19

I dag regnes man i Norge som beskyttet i 6 måneder etter positive prøve for SARS-CoV-2.

Kunnskap om immunitet etter gjennomgått sykdom er i stadig utvikling.

HOD ber Helsedirektoratet i samråd med FHI vurdere hvor lenge man anses som beskyttet etter SARS-CoV-2 infeksjon.

Frist 11.6 .2021

Kontaktperson i HOD: Øystein Riise

Folkehelseinstituttets vurdering

Oppsummering

FHI vurderer at beskyttelsen etter gjennomgått infeksjon sannsynligvis er god i minst 12 måneder.

Gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon gir en bred immunrespons som i de fleste tilfellene ser ut til å være minst like god som den man oppnår ved vaksinasjon. Oppfølgingsdata viser at naturlig infeksjon gir en meget god beskyttelse mot reinfeksjon de første 10 månedene og immunologisk data indikerer at denne synker langsomt og sannsynligvis vil vedvare i over 12 måneder.

Immunrespons etter gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon

Immunresponsen ved en SARS-CoV-2 infeksjon involverer alle deler av immunforsvaret.

De aller fleste danner antistoffer mot SARS-CoV-2 etter gjennomgått infeksjon. Generelt har de med et mer alvorlig sykdomsforløp høyere antistoffnivåer. Serologiske tester er oftest rettet mot nukleokapsid- og spike-proteinet. En del tester kan også se på antistoffer rettet mot en spesifikk del av spike-proteinet, det såkalte reseptorbindende domenet (RBD), som også er området majoriteten av de nøytraliserende antistoffene er rettet mot [1].

Det er stor heterogenitet i immunresponsen etter gjennomgått infeksjon, men nøytraliserende antistoff mot RBD ses hos en stor del av pasienter og ses tidlig etter symptomdebut fra naive B-celler, som indikerer at denne delen av spike-proteinet er veldig immunogent [2].

CD4+ T hjelpercelle responsen er sentral og skjer som regel i alle SARS-CoV-infeksjoner og mot flere deler av SARS-CoV-2, inkludert spike-proteinet, men også mot nukleokapsid og matrix [3].

Aktiverte CD4+ T-celler kan oppdages så tidlig som noen dager etter symptomdebut, og tidlig T-cellerespons er assosiert med mildere og kortere sykdom [4]. CD4+ T-celler kan videreutvikles til flere mer definerte celletyper og antas å ha en viktig rolle i slimhinneimmunitet i både øvre og nedre luftveier. I tillegg har CD4+ celler en sentral rolle i B-celle aktivering, og graden av aktivering av SARS-CoV-2 spesifikke CD4+ T-celler er vist å være korrelert med nivå av IgG antistoffer mot spike [3].

CD8+ T-celler har en viktig rolle ved å drepe virusinfiserte celler, og i likhet med CD4+ celler, reagerer de på et bredt sortiment av antigener i SARS-CoV-2, inkludert spike-, nukleokapsid-, M- og en del andre ikke-strukturelle proteiner. CD8+ T-celler kan ses tidlig etter symptomdebut, og bedre respons er forbundet med bedre sykdomsutfall [1].

Varigheten av immunitet etter gjennomgått Covid-19 er vist å være langvarig i oppfølgingsstudier. I en større kohortstudie på 188 individer, og med oppfølgingstid på opptil 8 måneder, ble flere deler av immunologisk hukommelse studert, inkludert antistoff mot spike og RBD, nøytraliserende antistoffer og hukommelses B- og T-celler. Man fant stabile nivåer av anti-spike og anti-RBD antistoffer etter 6-8 måneder, en halveringstid på T-hukommelsesceller (ca. 120 dgr) som var sammenlignbar med den for gulfebervaksine, og fremfor alt høyt nivå av spike og RBD-spesifikke hukommelses-B celler etter 8 måneder. Disse dataene gir en indikasjon på immunologisk hukommelse mot SARS-CoV-2, med flere elementer av hukommelsen rettet mot spike-proteinet og RBD (Dan), og at både hukommelsen og antistoffene synker langsomt. I en annen studie blant helsepersonell med mild eller asymptomatisk infeksjon, fant man nøytraliserende antistoffer i 89% etter 18 uker, og vedvarende reaktive T-celleresponser mot forskjellige antigen på SARS-CoV-2 [5].

Beskyttelse etter gjennomgått Covid-19

I flere oppfølgingsstudier fra personer med gjennomgått Covid-19 finner man svært liten risiko for reinfeksjoner. Observasjonsdata per nå er opp til 10 mnd. Ved reinfeksjon er majoriteten asymptomatiske, og de som blir reinfisert vil med høy sannsynlighet ha kortvarig virusutskillelse og lavere virusnivåer, slik at smitteførende fase er redusert. I mange av de rapporterte tilfellene, har man ikke funnet videre spredning av smitte fra individer med reinfeksjon.

Bakgrunn

I en rapport fra ECDC viste man til 6 bekreftede reinfeksjoner, der ingen av disse hadde noen sekundærtillfeller, slik at det ikke bekreftet videre smittespredning. I en annen rapport fra irske HIQA, fant man ved litteratursøk 17 rapporter om reinfeksjoner. Ingen av disse hadde forårsaket videre smitte [6, 7].

I en britisk studie blant helsepersonell fulgte man 12 541 personer (11 634 seronegative og 1 177 seropositive), med regelmessig PCR test annenhver uke og serologiske analyser annen hver måned i perioden april-desember 2020. Man fant 223 infeksjoner blant seronegative individer og kun 3 reinfeksjoner (der 2 var asymptomatiske og 1 mild symptomatisk). Beskyttelse mot reinfeksjon (asymptomatisk og symptomatisk samlet) ble beregnet til 91,9% [8].

I en studie fra Qatar, undersøkte man over 43 000 personer som hadde gjennomgått Covid-19 basert på positiv serologi, for tegn på PCR-bekreftet reinfeksjon. Man fant 129 sannsynlige reinfeksjoner. Resultatene ble sammenliknet med en seronegativ kohort på nesten 150 000 individer, og man kunne estimere en beskyttelse mot reinfeksjon på 95,2% etter gjennomgått Covid-19 under oppfølgingstiden på opptil syv måneder (median 16,3 uker). Blant 54 reinfeksjoner, ble kun 1 person innlagt på sykehus, og denne person var kun innlagt i 1 døgn [9].

I en annen stor britisk studie (SIREN study) blant helsepersonell med totalt over 25000 deltakere med regelmessig testing, fant man 155 reinfeksjoner blant seropositive personer. Oppfølgingstiden var i perioden juni 2020 til januar 2021, men første tilfelle av primær infeksjon var i februar 2020, slik at lengste oppfølgingen var over 10 måneder. Sammenlignet med den seronegative kohorten, ble beskyttelse mot reinfeksjon estimert til 84% etter gjennomgått Covid-19, men det bemerkes at studien ikke inkluderte de med serokonversjon blant de som initialt var negative for SARS-CoV-2 antistoffer, slik at den estimerte beskyttelsen sannsynligvis er undervurdert. Etter gjennomgått infeksjon, var risikoen for symptomatisk infeksjon 93% lavere under oppfølgingstiden [10]. Lignende grad av beskyttelse var observert blant sykehjemsbeboere, der man sett en 85% beskyttelse under en oppfølgingstid på 10 måneder [11].

Det er uklart i hvilken grad en person med gjennomgått infeksjon er beskyttet ved eksponering, men i en studie av ett stort SARS-CoV-2 utbrudd på en fiskebåt, ble 104 av 120 personer på båten smittet. 3 personer hadde gjennomgått Covid-19 tidligere og ingen av disse ble smittet [12].

Reinfeksjon hos barn og ungdom

Det finnes mindre kunnskap om reinfeksjon hos barn da barn sjeldnere er inkludert i studier. Immunologiske studier tyder på at barns immunreaksjon etter infeksjon skiller seg i noe grad fra voksne. Årsaken er sannsynligvis koblet til en raskere og mer effektiv immunrespons på infeksjonen som sannsynligvis også er en av forklaringene på den lavere sykkeligheten/dødeligheten man ser hos barn. Immunresponsen er dominert av antistoffer mot spike proteinet og muligens i noe mindre grad mot N-proteinet, og med noe lavere aktivering av hukommelses T- celle [13]. Responsen fra naive T-celler er derimot sannsynligvis økt hos barn og cytokinprofilen tyder på en effektiv Th-1 respons forbundet med gode antivirale egenskaper. Antistoffresponsen mot spike-proteinet ser ut til å være bredere og høyere enn hos voksne (etter 6 måneder), med bedre bindingsevner mot både alfa, beta og gamma varianten av viruset enn hva som ble målt hos voksne [14]. En stor dansk befolkningsundersøkelse på reinfeksjon fant ingen signifikant forskjell i risiko for reinfeksjon hos barn eller ungdom [15]. Samlet tyder dette på at barn sannsynligvis har minst like god beskyttelse mot reinfeksjon som voksne.

Data fra andre humane koronavirus reinfeksjoner

Studier på andre humane koronavirus viser at, i tillegg til å være i stor grad asymptomatiske, også at individer ved reinfeksjon har meget kortere durasjon av virusutskillelse; begge faktorer som tilsier en lavere smittsomhet [16-18]. I en inokulasjonsstudie med endemiske forkjølelsesvirus studerte man 15 friske menn som fikk inokulasjon av koronavirus i nesen. 5 blev ikke smittet (disse hadde høyere nivåer IgG og IgA antistoffer før inokulasjon), 10 blev smittede. 12 måneder senere fikk 9 av disse en ny inokulasjon i nesen. 6 av 9 ble smittet, men alle var asymptomatiske. I tillegg hadde de meget kortere virusutskillelse enn ved første infeksjonen (2,0 kontra 5,6 dager) [18].

Merknad

FHI ber om at vurderingen i sin helhet, inklusiv grafisk utforming, legges ved i det endelige svaret til HOD.

1. Rydzynski Moderbacher, C., et al., *Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity*. Cell, 2020. **183**(4): p. 996-1012.e19.
2. Gaebler, C., et al., *Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2*. 2021: p. 2020.11.03.367391.
3. Grifoni, A., et al., *Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals*. Cell, 2020. **181**(7): p. 1489-1501.e15.
4. Tan, C.W., et al., *A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction*. Nat Biotechnol, 2020. **38**(9): p. 1073-1078.
5. Reynolds, C.J., et al., *Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection*. 2020. **5**(54): p. eabf3698.
6. ECDC, *Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response*.
7. H.I.Q.A.-. *Evidence summary of reinfection and the duration of antibody responses following SARS-CoV-2 infection*. 2020.
8. Lumley, S.F., et al., *Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers*. 2020.
9. Abu-Raddad, L.J., et al., *SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks*. 2021: p. 2021.01.15.21249731.
10. Hall, V.J., et al., *SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN)*. The Lancet, 2021. **397**(10283): p. 1459-1469.
11. Krutikov, M., et al., *Incidence of SARS-CoV-2 infection according to baseline antibody status in staff and residents of 100 long-term care facilities (VIVALDI): a prospective cohort study*. The Lancet Healthy Longevity, 2021. **2**(6): p. e362-e370.
12. Addetia, A., et al., *Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate*. J Clin Microbiol, 2020. **58**(11).
13. Weisberg, S.P., et al., *Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum*. Nature Immunology, 2021. **22**(1): p. 25-31.
14. Dowell, A.C., et al., *Children develop strong and sustained cross-reactive immune responses against Spike protein following SARS-CoV-2 infection, with enhanced recognition of variants of concern*. 2021: p. 2021.04.12.21255275.
15. Hansen, C.H., et al., *Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study*. The Lancet, 2021. **397**(10280): p. 1204-1212.
16. Kissler, S.M., et al., *SARS-CoV-2 viral dynamics in acute infections*. 2020: p. 2020.10.21.20217042.

17. Reed, S.E., *The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains*. J Med Virol, 1984. **13**(2): p. 179-92.
18. Callow, K.A., et al., *The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man*. Epidemiol Infect, 1990. **105**(2): p. 435-46.