



COVID-19 AKADEMİSİ
30 - 31 Ocak 2021

Re-enfeksiyon

Dr. İlkey Karaoğlan

Dr. Mustafa Kemal elen

BAĞIŞIKLIK

RE-ENFEKSİYON

BAĞIŞIKLIK





Oluşan Antikorlar
nötralizan mı?



Ne
H

Ne kadar süre
korumakta?



Ne
H

Ne kadar süre
korumakta?

Gerçek re-enfeksiyon
mu?



Ne
H

Ne kadar süre
korumakta?

Gerçek re-enfeksiyon
mu?

Uzamış PCR
pozitifliği mi?
Relaps?

- Hem hümoral hem de hücre aracılı bağışıklık,
- SARS-CoV-2 yeniden enfeksiyonuna karşı koruyucu bağışıklık sağlar.

- Enfekte olmuş kişilerin çoğunun, nötralize edici antikolar ve hafıza T hücrelerini yeterli oluşturup oluşturmadığı diğer sorun **!**

RESEARCH ARTICLE

Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review

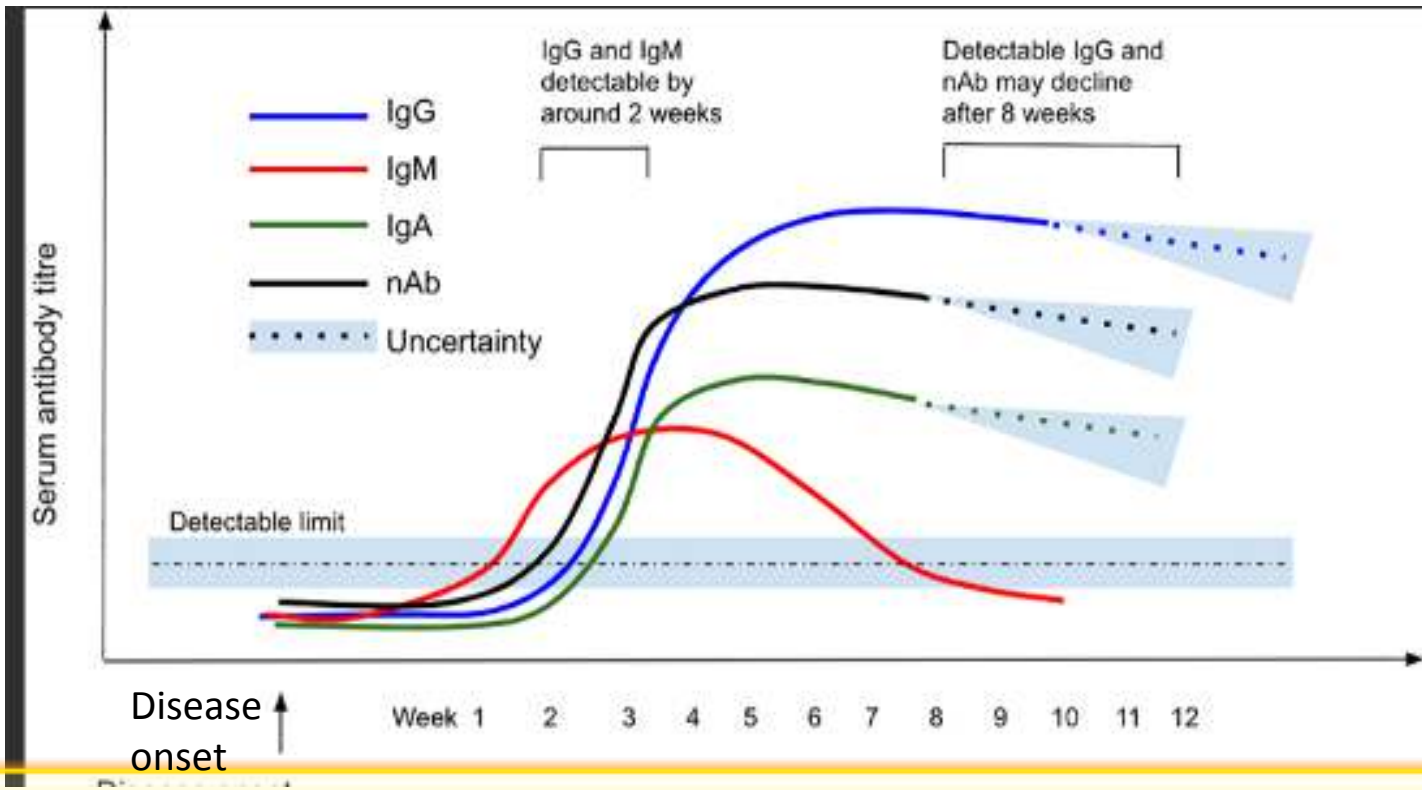
Nathan Post^{1†}, Danielle Eddy^{2†}, Catherine Huntley^{1†}, May C. I. van Schalkwyk³, Madhumita Shrotri^{1,3}, David Leeman², Samuel Rigby¹, Sarah V. Williams¹, William H. Bermingham⁴, Paul Kellam⁵, John Maher^{6,7}, Adrian M. Shields⁸, Gayatri Amirthalingam², Sharon J. Peacock^{2,9}, Sharif A. Ismail^{2,10,11*}

1 Faculty of Public Health and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom, **2** National Infection Service, Public Health England, London, United Kingdom, **3** Department of Public Health, Environments and Society, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom, **4** Department of Clinical Immunology, University Hospitals Birmingham, Birmingham, United Kingdom, **5** Department of Infectious Disease, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom, **6** School of Cancer and Pharmaceutical Studies, King's College London, London, United Kingdom, **7** Department of Immunology, Eastbourne Hospital, Eastbourne, United Kingdom, **8** Clinical Immunology Service, Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom, **9** Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, **10** Department of Primary Care and Public Health, Imperial College London, London, United Kingdom, **11** Department of Global Health and Development, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

† These authors share first authorship on this work

150 çalışma

Çok azı hafif veya asemptomatik enfeksiyon



IgM, IgG'den önce saptandı, **2-5 haftalar**da zirve yaptı ve hasta grubuna bağlı olarak semptom başlangıcından sonra 3-5 hafta boyunca azaldı;

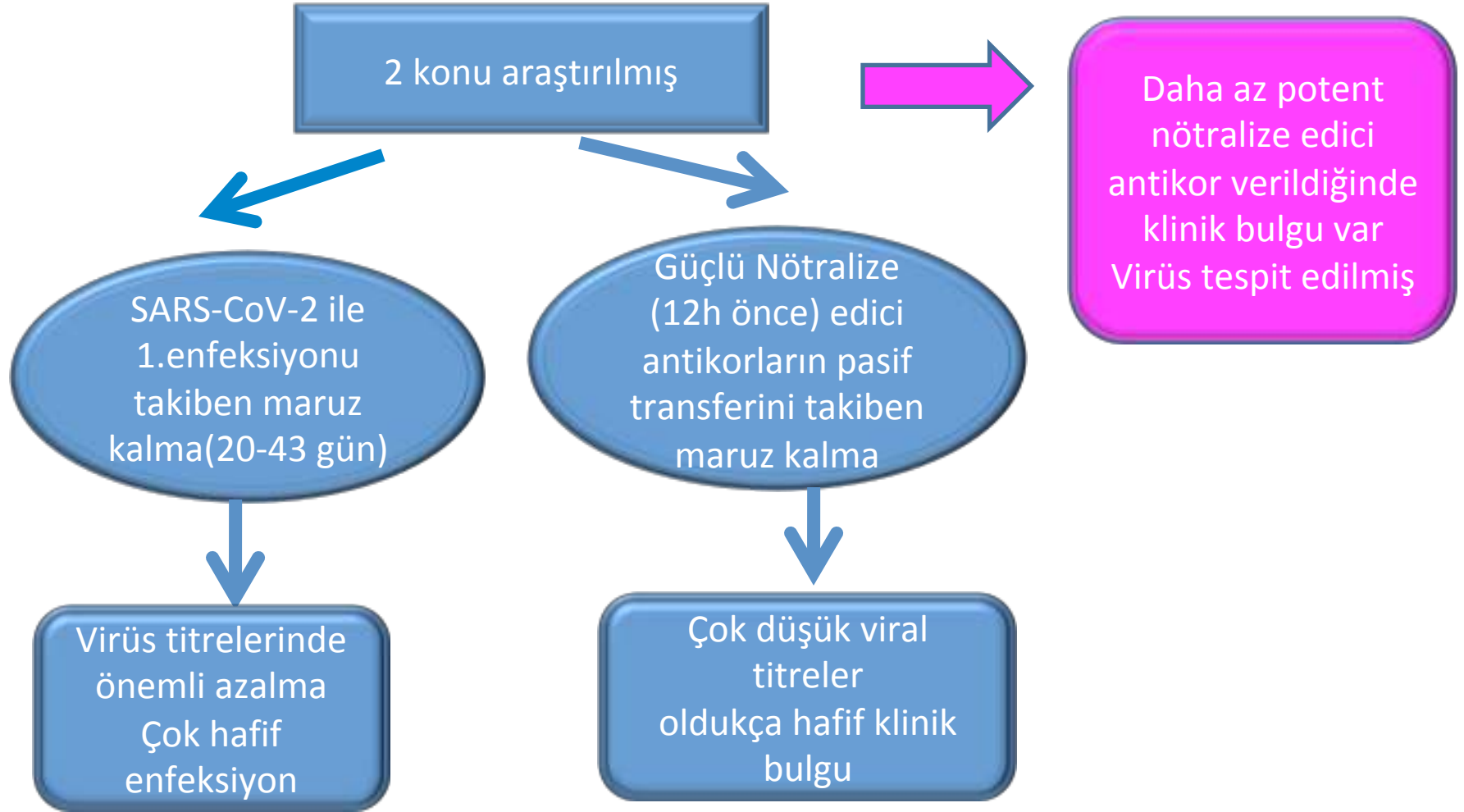
IgG semptom başlangıcından **3-7 hafta** sonra zirve yaptı, ardından genellikle 8 hafta devam ederek plato haline geldi.

Nötralize edici antikolar, hastalığın başlangıcını takip eden yedi ila **15 gün** içinde tespit edilebildi, 14-22. Günlere kadar arttı ve 6 haftalık süre boyunca azaldı, ancak asemptomatik veya klinik olarak hafif hastalığı olanlarda titreler daha düşüktü.

Nötralizan Antikor

- Nötralize edici antikor yanıtları test edildiği tüm çalışmalarda hastalık şiddeti ile ilişkili
- Asemptomatik vakalar da semptomları olan vakalara göre saptanabilir serum nötralize edici antikor önemli ölçüde daha düşük.
- Yaş ve cinsiyetle ilgili olarak, kanıt eksik
- Çoğu çalışma, nötralizasyon yeteneğinin, toplam virüse özgü IgG ile geniş ölçüde ilişkili
- Spesifik olarak, iyi yürütülen bir dizi çalışma, nötralizasyon yeteneğinin, anti-S IgG ile pozitif korelasyon gösterdiğini buldu.

SARS- CoV-2 virüsüne yeniden maruz kalmayı araştıran hayvan çalışmaları değişken kalitedir



PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244126>

Miya Ota. Will we see protection or reinfection in COVID-19? Nature Reviews Immunology 2020

- SARS-CoV-2 ve MERS-CoV'ye özgü IgG antikor yanıtlarının enfeksiyondan sonra 1 yıldan daha uzun süre kalıcılığını değerlendiren uzun süreli çalışmalar, antikor titrelerinin zamanla azaldığını bulmuştur

Antikorların varlığı, mutlaka koruyucu bağışıklığa eşit değildir

- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. MedRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>

- Özellikle SARS-CoV-2 için, daha önceki bazı çalışmalar, 90 gün sonra zayıflayan antikor yanıtının hızla azaldığını bildirmiştir.
- Bununla birlikte,

Yakın zamanda yapılan daha uzun bir takip çalışması, antikor titrelerinin 4 ay boyunca sabit kaldığını göstermiştir

- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. MedRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>
- Alter G, Seder R. The power of antibody-based surveillance. N Engl J Med 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2028079>

Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months

Ania Wajnberg^{1*}, Fatima Amanat^{2,3}, Adolfo Firpo⁴, Deena R. Altman⁵, Mark J. Bailey¹, Mayce Mansour¹, Meagan McMahon², Philip Meade^{2,3}, Damodara Rao Mendu⁴, Kimberly Muellers¹, Daniel Stadlbauer², Kimberly Stone¹, Shirin Strohmeier², Viviana Simon², Judith Aberg⁵, David L. Reich⁶, Florian Krammer^{2*}, Carlos Cordon-Cardo^{4*}

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused a global pandemic with millions infected and more than 1 million fatalities. Questions regarding the robustness, functionality, and longevity of the antibody response to the virus remain unanswered. Here, on the basis of a dataset of 30,082 individuals screened at Mount Sinai Health System in New York City, we report that the vast majority of infected individuals with mild-to-moderate COVID-19 experience robust immunoglobulin G antibody responses against the viral spike protein. We also show that titers are relatively stable for at least a period of about 5 months and that anti-spike binding titers significantly correlate with neutralization of authentic SARS-CoV-2. Our data suggest that more than 90% of seroconverters make detectable neutralizing antibody responses. These titers remain relatively stable for several months after infection.

- Titrele en az yaklaşık 5 aylık bir süre için nispeten stabil
- Anti-spike bağlanma titrelerinin, gerçek SARS-CoV-2'nin nötralizasyonu ile önemli ölçüde ilişkili

Verilerimiz, orta ağır enfeksiyon geçiren % 90'ından fazlasının saptanabilir nötrale edici antikor

- Spike proteininde 400'den fazla varyant dahil olmak üzere, çeşitli mutasyonlardan oluşan virüsün binlerce farklı varyantı rapor edildi.
- Bağışıklıktan, bir öncekine bağışıklık yanıtından kaçabilen yeni suşları seçmesi mümkündür

- Son dönemde üzerinde en çok tartışılan mutasyon SARS-CoV-2 ait S proteininde gerçekleşmiş olan E484K ait mutasyondur. E484K mutasyonun da S proteininde 484 pozisyonda bulunan glutamic acid aa< lysine aa
- E484K mutasyonu “escape mutation” (kaçış mutasyonu) olarak adlandırılmaktadır. Bu durumun en temel sebebi SARS-CoV-2 virüsüne karşı olan C121 ve potansiyel olarak başka monoklonal Ab dan kaçma ve SARS-CoV-2 nin antijenitesinde artış oluşturma olasılığıdır.
- E484K mutasyonu hem B.1.1.248 (Brerizlyya/Japon) ve 501.V2 (Güney Afrika) varyantlarında mevcuttur
- E484K mutasyonun takibi bu sebeplerden ötürü çok önemlidir.

Statement of the WHO Working Group on COVID-19 Animal Models (WHO-COM) about the UK and South African SARS-CoV-2 new variants [Internet]. [cited 2021 Jan 23]. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/statement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-\(who-com\)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants](https://www.who.int/publications/m/item/statement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-(who-com)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants)

- Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020 Oct 1;9:1.
- Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil [Internet]. [cited 2021 Jan 23]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10108-covid19-33-en.html>

- VOC 202012/01 varyantındaki mutasyonlardan biri olan 69 / 70del pozisyonundaki delesyonun
- VOC 202012/01 varyantındaki mutasyonlardan biri olan N501Y virüsün spike proteininin insan hücrelerindeki ACE2 reseptörüne daha iyi bağlanmasını sağlayarak virüsün hücreleri daha başarılı bir şekilde enfekte etmesini ve virüsün kişiden kişiye daha fazla aktarımını sağlar
- Aralık itibariyle, VOC-202012/01 varyantı, altı DSÖ bölgesinin beşinde 31 diğer ülke / bölge / bölgede rapor edilmiştir

Stefanelli P, Whole genome and phylogenetic analysis of two SARSCoV-2 strains isolated in Italy in January and February 2020

WHO | SARS-CoV-2 Variants [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en>

”

- COVID-19 hastalığının re-enfeksiyonu veya nüksü diyebilmemiz için daha fazla veriye ihtiyaç var
- Ateş ve artralji gibi klinik bulgular re-enfeksiyona ait olmayabilir
- Uzamış ve sonradan gelişen PCR pozitifliği de yeni bir enfeksiyonun kanıtı değildir

COVID-19 Reinfection: Myth or Truth?

Sayak Roy¹ 

Accepted: 23 May 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

COVID-19 Reinfection: Myth or Truth?

- SARS-CoV-2 ile yeniden enfeksiyon olası görünmüyor
- Aynı suş tarafından yeniden enfeksiyondan ziyade gözlemlendiği şekliyle genetik mutasyon olasılığı var
- Ancak bu durum zaten yeni bir virüs anlamına gelmektedir

- Orta ağır enfeksiyon geçiren % 90'ından fazlasının saptanabilir nötrale edici antikor oluşur ve titrelerin enfeksiyondan sonra birkaç ay boyunca nispeten sabit kalır.
- Bu antikorun yeniden enfeksiyondan koruduğuna dair kesin kanıt sağlayamamak da, re enfeksiyon olasılık oranını azaltacağına inanıyoruz

- Laboratuarda doğrulanmış 133266 vaka
- İlk SARS-CoV-2 epizodunu takip eden 45 günden daha uzun bir süre pozitif sürüntülü 243 vaka
- 54 vaka re- enfeksiyon kanıtı (ikinci pozitif PCR ile Ct değerleri <30) veya semptomların yeniden ortaya çıkmasını destekleyen bulgular gösterilmiş
- Tespit edilen vakaların uzun vadeli RNA pozitifliklerinin gerçek re-enfeksiyon olup olmadığı konusunda belirsiz olduğu vurgulanmış
- 12 vaka için,% 33,3'lük bir doğrulama oranıyla, dört vaka re-enfeksiyon olarak doğrulanmış
- Re-enfeksiyon riski % 0.01 olarak ve 10.000 kişi-haftada 0,36 (% 95 CI: 0,28-0,47) re-enfeksiyon insidans oranı olarak hesaplanmış

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. medRxiv.

- SARS-CoV-2 yeniden enfeksiyonunun meydana gelebilir ancak nadir görülen bir durum ve birincil enfeksiyondan sonra en az birkaç ay süren güçlü bir koruyucu bağışıklık re-enfeksiyona karşı koruyucudur

- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. medRxiv. 2020:2020.08.24.20179457

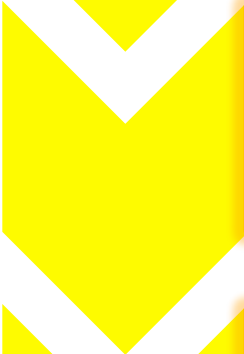
Re-enfeksiyonların iyi tolere edildiğini ve birincil enfeksiyonlardan daha semptomatik olmadığı tespit edilmiş olsa da enfekte olmuş

Kişilerin zaman içinde daha fazla takip edilmesi, bağışıklığın azalmasının olası etkilerinin aydınlatılmasına olanak sağlayacak

- CDC'ye göre, 90 günlük bir zaman dilimi boyunca pozitif PCR, muhtemelen yeniden enfeksiyondan ziyade uzun süreli kopyalanamayan inaktif virüsü yansıtır
- Bununla birlikte, replikasyona yetkin virüs nadiren 10-20 güne kadar ve hatta o zaman bile çoğunlukla ancak şiddetli COVID-19 vakalarında tespit edilmiştir,
- Ancak bağışıklığı baskılanmış hastalar için daha uzun süreler bildirilmiştir

Gerçek re-enfeksiyondan ziyade, diğer viral enfeksiyonlar veya bakteriyel / fungal süper enfeksiyonların bazılarında kalıntı SARS-CoV-2 RNA varlığında çakışan bir semptomatik epizodlar re-enfeksiyonmuş gibi algılanabilir

- 
- Re-pozitiflik

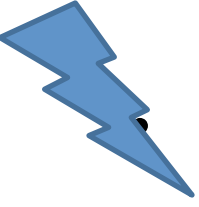
- 
- Doğrulanmış Re-enfeksiyon
 - Klinik Re-enfeksiyon
 - Epidemiyolojik Re-enfeksiyon

- 
- Relaps

SARS-CoV-2 PCR re-pozitifliği

- Semptomların başlangıcından sonra 90 gün içinde
- Zayıf re-pozitif PCR (döngü eğiği (Ct) değerleri > 35) sonuçları muhtemelen gerçek aktif enfeksiyonu değil, kopyalanmayan virüsü yansıtır.
- Hastanede yatan COVID-19 hastalarında hastalığın klinik seyri, şiddetli ve kritik hastalığı olan hastalarda uzayabilir
- CDC'ye göre, 90 günlük bir zaman dilimi boyunca pozitif PCR, muhtemelen yeniden enfeksiyondan ziyade uzun süreli inaktif vürüsü gösterir

SARS-CoV-2 RT-PCR re-pozitifliği/relaps



- SARS-CoV-2 RT-PCR re-pozitifliği, ilk epizoddan 90 güne kadar **asemptomatik** bir hastada negatif testleri takiben pozitif RT-PCR'yi tanımlar.

- Bu vakalar muhtemelen replikatif virüsü temsil etmez ve izolasyonu gerektirmez.

- Düşük viral yük genellikle yeniden pozitifliğin bir özelliğidir

COVID-19 nüksetmesi

- COVID-19 ile uyumlu semptomlar, birincil enfeksiyondan sonraki 90 gün içinde pozitif veya devam eden RT-PCR ile birlikte
- (a)epidemiolojik maruziyetin olmaması
- (b) başka bir hastalığın olmaması ile desteklenir. Viral kültür pozitif olabilir.
- Aynı türün tam genom dizilimi ile gösterilmesi ile yeniden enfeksiyondan kesin olarak ayırt edebilir ve doğrulanmış nüks olarak tanımlanabilir.
- Bu nedenle, bu vakaların olup olmadığına karar vermek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır, izolasyon düşünülmelidir

TANIM;

Doğrulanmış Re-Enfeksiyon

- (a) Viral ilk enfeksiyonun gerçek bir ilk epizod olduğunun doğrulanması, gerçek enfeksiyondan ziyade olası kontaminasyonun ekarte edilmesi önemlidir.
- Zayıf re-pozitif (PCR Cycle threshold (Ct) values > 35) değerleri gerçek enfeksiyondan ziyade olası kontaminasyon anlamına gelebilir.
- (b) İki pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR (Ct<35) ile yeniden enfeksiyonun varlığı (veya hücre kültürüne göre virüsün kopyalanmasının kanıtı veya subgenomik RNA tespiti) farklı zaman dilimlerinde kanıtlanmalıdır.

Doğrulanmış Re-Enfeksiyon

- Artı:
- (c) İki farklı filogenetik suşla ile enfeksiyonun doğrulanması (herhangi bir dizi varyasyonuna sahip iki farklı virüs varyantının kanıtı) iki bölüm arasında dizi varyasyonunun gösterilmesi
- (d) İdeal olarak iki ama en az bir negatif RT-PCR testi, iki enfeksiyon atağı arasında farklı örnekler ile belgelenmelidir.

- İki ardışık negatif PCR testi ile iyileşme kanıtlanırsa 90 günden az olması durumunda mevcut bilinen COVID-19 maruziyetiyle düşünülebilir

Klinik SARS-CoV-2 re-enfeksiyonu

- İlk enfeksiyonun başlangıcından en az 90 gün sonra klinik semptomları düzelmiş ve iki PCR testi negatifliği görülmüş bir hastada, pozitif PCR testinin (Ct <35) eşlik ettiği durumlar da, klinik olarak tanımlanabilir.
- İlave olarak
- a-Salgınla desteklenen epidemiyolojik risk faktörleri mevcuttur (yani önemli maruziyet, yakın temas)
- b- Başka bir enfeksiyon nedenine dair kanıt yoktur

Epidemiyolojik SARS-CoV-2 re-enfeksiyonu

- Epidemiyolojik amaçlar için; yeniden enfeksiyon, semptomlara bakılmaksızın, ilk epizoddan 90 gün sonra herhangi bir pozitif RT-PCR testi (Ct değerleri <35) olarak tanımlanabilir. Genotipik testlerle doğrulama zaman ve kaynak tükettiğinden, herhangi bir şüpheli yeniden enfeksiyon vakası izolasyon için düşünülmelidir.
- 90 gün içindeki RT-PCR tekrar pozitifliği ile ilgili olarak, bu periyotta yeniden enfeksiyonu tanımlamak için birinci ve ikinci epizod örneklerinin genotipik testlerini gerçekleştiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

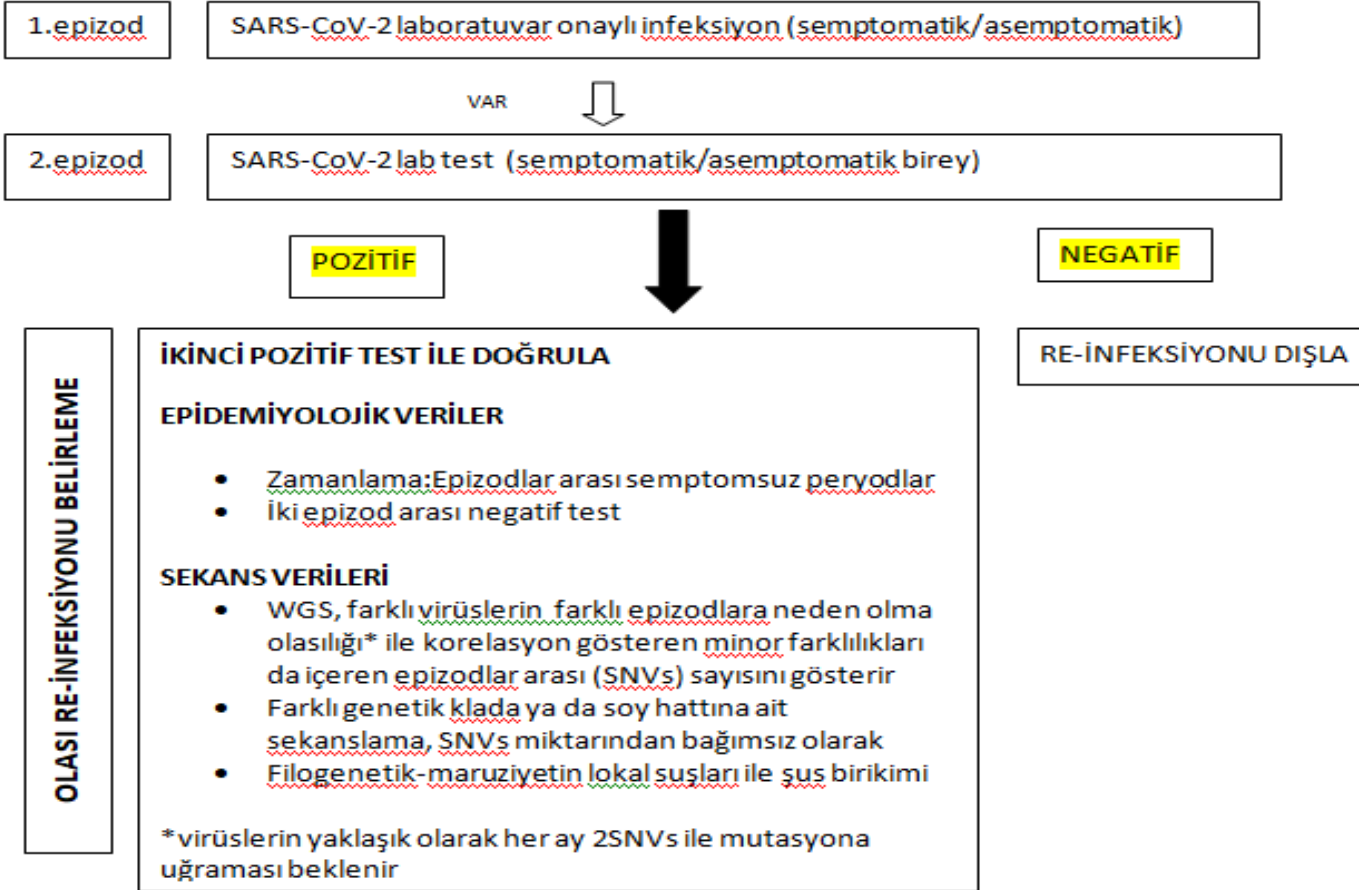
DEĞİŞKEN	Doğrulanmış re -enfeksiyon	Klinik re- enfeksiyon	Epidemiyolojik re- enfeksiyon	Relaps/re- aktivasyon	Re-pozitiflik
Klinik Semptom	Karakteristik klinik semptom ^a	Karakteristik klinik semptom ^a	Asemptomatik/ Semptomatik	Karakteristik klinik semptom ^a	Asemptomatik
PCR*	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
Viral Kültür*	pozitif	pozitif	negatif	pozitif	negatif
İlk enfeksiyondan uzaklık	>90 ^b gün			<90 gün	<90 gün
İzolasyon	önerilir	önerilir	önerilir	değerlendirilebilir	önerilmez
İlave Bulgular	Farklı dönemlerdeki RNA, farklı suşların gösterilmesi	Epidemiyolojik risk faktörü (bilinen maruziyet veya salgın durumu), başka sebep yok	Epidemiyolojik risk faktörü (bilinen maruziyet veya salgın durumu)	Yeni maruz kalma yok, düşük yayılma oranı olan toplum	

*biri yapılmalı

^aKoronavirüs hastalığının karakteristik klinik belirtileri 2019 (COVID-19).

^b İki ardışık negatif PCR testi ile iyileşme kanıtlanırsa 90 günden az olması durumunda mevcut bilinen COVID-19 maruziyetiyle düşünülebilir

Önceden kanıtlanmış SARS-CoV-2 olgularında re- enfeksiyonunun değerlendirilmesi (CDC)



CORONAVIRUS

Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months

Ania Wajnberg^{1*}, Fatima Amanat^{2,3}, Adolfo Firpo⁴, Deena R. Altman⁵, Mark J. Bailey¹, Mayce Mansour¹, Meagan McMahon², Philip Meade^{2,3}, Damodara Rao Mendu⁴, Kimberly Muellers¹, Daniel Stadlbauer², Kimberly Stone¹, Shirin Strohmeier², Viviana Simon², Judith Aberg², David L. Reich⁶, Florian Krammer^{2*}, Carlos Cordon-Cardo^{7*}

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused a global pandemic with millions infected and more than 1 million fatalities. Questions regarding the robustness, functionality, and longevity of the antibody response to the virus remain unanswered. Here, on the basis of a dataset of 30,082 individuals screened at Mount Sinai Health System in New York City, we report that the vast majority of infected individuals with mild-to-moderate COVID-19 experience robust immunoglobulin G antibody responses against the viral spike protein. We also show that titers are relatively stable for at least a period of about 5 months and that anti-spike binding titers significantly correlate with neutralization of authentic SARS-CoV-2. Our data suggest that more than 90% of seroconverters make detectable neutralizing antibody responses. These titers remain relatively stable for several months after infection.

- Antikörün yeniden enfeksiyondan koruduğuna dair kesin kanıt sağlayamasa da, re- enfeksiyon olasılık oranını azaltacağına inanıyoruz.
- Aşı kaynaklı nötrale edici antikor titreleri insan olmayan primatlarda korumanın bir korelasyonu olarak kurulmuştur
- (M. Imai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 117, 16587–16595 (2020))
- SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve Ab ilişkili araştırmalar yapmak ve kurmanın zorunlu olduğuna inanıyoruz.
- Spike proteinine karşı antikor kinetiği, COVID-19 pandemisine ilişkin politikayı bilgilendirecek ve aşı geliştirme çabalarına faydalı olacaktır.

- COVID-19 hastalığının re-enfeksiyonu veya nüksü diyebilmemiz için daha fazla veriye ihtiyaç var
- Bu nedenle ateş ve myalji gibi klinik bulgular re-enfeksiyona ait olmayabilir
- Uzamış ve sonradan gelişen PCR pozitifliği de yeni bir enfeksiyonun kanıtı değildir



COVID-19 Reinfection: Myth or Truth?

Sayak Roy¹ 

Accepted: 22 May 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

- SARS-CoV-2 ile yeniden enfeksiyon
- Aynı suş tarafından yeniden enfeksiyondan ziyade gözlemlendiği şekliyle genetik varyasyon olasılığı var
- Ancak bu durum zaten yeni bir virüs anlamına gelmektedir