

# notat

COVID-19-EPIDEMIEN:  
SARS-CoV-2  
Reinfeksjon -  
hurtig oppsummert

**Utgitt av** Folkehelseinstituttet  
Område for helsetjenester

**Tittel** SARS-CoV-2 Reinfeksjon -hurtig oppsummert

**Ansvarlig** Camilla Stoltenberg, direktør

**Forfattere** Vigdis Lauvrak, seniorrådgiver  
Helene Arentz Hansen, seniorforsker

**ISBN** 978-82-8406-176-4

**Notat** Notat Mars 2021

**Antall sider** 13 (21 inklusiv vedlegg)

**Oppdragsgiver** Folkehelseinstituttet

**Sitering** Lauvrak V, Arentz-Hansen H.  
SARS-CoV-2 Reinfeksjon -hurtig oppsummert. Oslo:  
Folkehelseinstituttet, 2021.

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>3</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>4</b>
<b>BAKGRUNN</b>	<b>5</b>
<b>METODE FOR UTFORMING AV NOTATET</b>	<b>6</b>
<b>RESULTATER</b>	<b>7</b>
<b>DISKUSJON</b>	<b>10</b>
Hovedfunn	10
Kan vi stole på det gjennomgåtte kunnskapsgrunnlaget?	10
Begrensninger	10
Videre oppfølging av spørsmål knyttet til reinfeksjon	11
<b>KONKLUSJON</b>	<b>12</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>13</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>14</b>
Vedlegg 1: Inklusjonskriterier	14
Vedlegg 2: Søkestrategier og resultat av søk	15
Vedlegg 3: Inkluderte systematiske oversikter gjennomgått i full-tekst	16
Vedlegg 4: Identifiserte registrerte studier	18

---

# Sammendrag

I dette notatet formidler vi den nyeste oppsummerte forskningen om reinfeksjon med SARS-CoV-2. I tillegg gir vi en oversikt over registrerte pågående og planlagte studier som har oppgitt reinfeksjon som utfallsmål. Oppdraget ble gitt etter forslag fra utbruddsgruppen tilknyttet Covid-19 ved Folkehelseinstituttet. Notatet er ment som informasjon til rådgivning og for å planlegge hvordan spørsmål knyttet til reinfeksjon kan følges opp videre. Basert på et systematisk søk utført 12. februar 2021, gjennomgikk vi de tre mest oppdaterte relevante systematiske oversiktene om temaet. Siste søk etter primærstudier i oversiktene var fra 20. november 2020. I tillegg fant vi 18 relevante registrerte studier, for en av disse fant vi en publikasjon. På bakgrunn av funnene trekker vi følgende konklusjoner:

- Reinfeksjon bekreftet med helgenomsekvensering ble i en systematisk oversikt med søk fra 23. september 2020 rapportert i ti studier med totalt 14 sannsynlige tilfeller og tre mulige tilfeller av reinfeksjon. Ni av studiene var «case rapporter»
- Per 20 november 2020 forelå det bare resultater om reinfeksjon fra studier som hadde fulgt deltagere i inntil 142 dager.
- I interim resultater fra en registrert kohortstudie av helsearbeidere fra Storbritannia, rapporterer forfatterne om to tilfeller av sannsynlig reinfeksjon bekreftet med helgenomsekvensering (kumulativ insidens på 0,3 per 1000) og 42 tilfeller av mulig reinfeksjon bekreftet med PCR (kumulativ insidens 6,7 per 1000). Resultatet er basert på median fem måneders oppfølging av deltakerne. Til sammenlikning var den kumulative insidensen av førstegangsinfeksjon bekreftet med PCR i samme tidsrom 22,4 tilfeller per 1000.

På bakgrunn av oppsummert forskning og resultater av de identifiserte registrerte studiene kan vi foreløpig ikke konkludere med hensyn til alvorlighetsgrad av sykdom ved reinfeksjon sammenlignet med førstegangsinfeksjon. Tallene for insidens av reinfeksjon rapportert så langt er lave, men usikre. Flere planlagte og pågående studier vil i løpet av våren kunne gi bedre grunnlag til å konkludere.

Dette notatet er ikke en fullstendig systematisk oppsummering eller vurdering av forskning, og det er sannsynlig at det foreligger flere relevante studier publisert etter 20. november 2020.

Takk til følgende for hjelp til å avgrense spørsmålene og kommentere et utkast av notatet: Lisbeth Meyer Næss, Fredrik Oftung, Elisabet Hafstad, Gerd Flodgren, og Lene Juvet, Folkehelseinstituttet. Alle søk er utført av forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad

---

# Bakgrunn

Det har gått ett år siden første bølge av SARS-CoV-2 pandemien rammet Europa. Etter en nedgang sommeren 2020 kom en ny bølge høsten/vinteren 2020-2021. I hvor stor grad, og hvor lenge, de som har vært infisert med SARS-CoV-2 er beskyttet mot en ny infeksjon har vært usikkert. En kompliserende faktor er at personer som har gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon vil kunne teste positivt for virus RNA i lengre tid etter at man er frisk og ikke lengre smittebærende. Tidlig i sykdomsforløpet er det også vanskelig å skille tilbakefall av sykdom fra reinfeksjon.

I løpet av sommeren og tidlig høsten 2020 kom resultater av de første studiene som hadde brukt helgenomsekvensering for å undersøke reinfeksjon. Disse resultatene ble i november 2020 oppsummert i en rapport (1) utarbeidet av den irske institusjonen Health Information and Quality Authority (HIQA), en av Folkehelseinstituttets samarbeidspartnere i det Europeiske nettverket for metodevurdering (EUnetHTA). HIQA hadde basert sine funn på et systematisk søk fra 23. september 2020. Som et forarbeid til en mulig fullstendig kunnskapsoppsummering om reinfeksjon gjennomførte vi 12. februar 2021 et systematisk søk etter forskning om SARS-CoV-2 og reinfeksjon. Oppdraget ble gitt etter forslag fra utbruddsgruppen tilknyttet Covid-19 pandemien ved Folkehelseinstituttet. Avgrenset til studier publisert etter 20. september 2020, ga søket over 1000 treff (se [vedlegg 2](#)). De fleste av treffene er sannsynligvis ikke relevante, men det vil ta tid å gå igjennom søket og lage en kunnskapsoppsummering. Siden det var behov for en rask tilbakemelding om hva vi vet nå, og hva vi kan få vite i løpet av de kommende månedene, valgte vi i første omgang å gå igjennom den nyeste oppsumerte forskningen og identifisere registrerte pågående og planlagte studier. Resultatene er ment som informasjon til rådgivning og for å planlegge hvordan spørsmål knyttet til reinfeksjon kan følges opp videre.

---

# Metode for utforming av notatet

Vi avholdt to innledende møter med interne fageksperter/fagfeller i Folkehelseinstituttet (FO, LMN, LJ, GF, EH) for å avgrense spørsmålene. For å skille mellom vedvarende positive og tilbakefall av covid-19 avgrenset vi begrepet reinfeksjon til:

- i) en ny infeksjon bekreftet med helgenomsekvensering
- ii) eller en ny infeksjon påvist med RT-PCR fem måneder eller mer etter første infeksjon

Deretter formulerte vi fire spørsmål som ble vurdert som viktige å raskt besvare:

1. Er reinfeksjon blitt bekreftet ved hjelp av helgenomsekvensering?
2. Er reinfeksjon sannsynliggjort (ved positiv PCR test) tatt minimum fem måneder (153 dager) etter første infeksjon?
3. Hva er insidens (forekomst av nye tilfeller i en befolkning over en gitt tid) av reinfeksjon?
4. Er det forskjell på alvorlighetsgrad av sykdom ved reinfeksjon sammenliknet med førstegangs-infeksjon?

Inklusjonskriteriene for dette notatet er vist i [vedlegg 1](#).

Søkestrategien ble utviklet av forskningsbibliotekaren (EH) som også gjennomførte søkene. En forfatter av notatet (VL) gjennomførte inklusjonen, vurderte tillit til resultatene i de systematiske oversiktene, ekstraherte resultatene og utarbeidet et første utkast til notat. En annen forfatter (HAH), sjekket vurderingene, ekstraksjonen av data og leste igjennom første utkast. Et revidert utkast ble deretter gjennomgått av alle fagekspertene/fagfellene før endelig notat ble ferdigstilt og publisert.

# Resultater

Av 14 mulig relevante systematiske oversikter identifisert i litteratursøket, gjennomgikk vi de tre nyeste basert på publikasjonsdato og dato for søk ([vedlegg 3](#)). Reinfeksjon ble i oversiktene definert på ulike måter, men ett hovedskille i forskningen går mellom sannsynlig reinfeksjon bekreftet med helgenomsekvensering og mulig reinfeksjon bekreftet med RT-PCR. Vi identifiserte i tillegg 18 registrerte planlagte eller pågående studier med reinfeksjon som prospektivt utfallsmål ([vedlegg 4](#)). Det var ingen norske studier blant disse. For én av de 18 registrerte studiene, den engelske SIREN studien (4) fant vi en publikasjon med interim resultater. Våre på forhånd definerte spørsmål og hovedfunn er vist i tabell 1.

**Tabell 1.** Hovedfunn

Spørsmål	Hva sier forskningen?
<b>Er reinfeksjon blitt bekreftet ved hjelp av helgenomsekvensering?</b>	<p>En irsk rapport med et systematisk søk datert 23. september 2020 (1), hadde inkludert ti studier hvor tilfeller av reinfeksjon ble bekreftet med helgenomsekvensering (6 av studiene var «pre-print» og dermed ikke fagfellevurdert). En av studiene var en kohort med hovedsakelig friske unge menn fra Qatar; de øvrige ni studiene var rapporter om enkelttilfeller (case-studier).</p> <p>I studiene var det totalt 17 deltakere som fikk analysert prøver med helgenomsekvensering etter førstegangs- og antatt annengangsinfeksjon. I 13 tilfeller ble enkelt-nukleotid polymorfisme mellom første og andre infeksjon analysert. Forskjellene varierte fra åtte til 24 nukleotider. I fem studier ble forskjellene rapportert med fylogenetiske analyser. Forfatterne av den irske rapporten konkluderte med at 14 av tilfellene var sannsynlig reinfeksjoner bekreftet med helgenomsekvensering, mens det i tre tilfeller var en sterk indikasjon for reinfeksjon basert på ulikheter i sekvens. De to andre systematiske oversiktene (3,4) hadde ikke sett på reinfeksjon bekreftet ved helgenomsekvensering.</p> <p>Av de 18 registrerte studiene (se <a href="#">vedlegg 4</a>) kan 15 kategoriseres som prospektive kohorter med planer om å følge fra 230 til inntil 100 000 deltakere. Av studiene er det tre (<a href="#">ISRCTN14990068</a> Zurich Coronavirus Cohort; <a href="#">ISRCTN11041050</a> SIREN, UK; <a href="#">NCT04567836</a>, STORM-HCW, Italy ) som oppgir å skulle bruke helgenomsekvensering for å vurdere reinfeksjon.</p> <p>Vi fant en «pre-print» publikasjon (4; SIREN studien) med interim-resultater for perioden juni til november. Studien følger en kohort av</p>

Spørsmål	Hva sier forskningen?
	<p>helsearbeidere i Storbritannia. Planlagt oppfølgingstid for reinfeksjon er ett år med jevnlig prøver hver 14. dag. I studien ble innrullerte deltakere (N=20 787) ved oppstart (baseline) kategorisert i to subkohorter: SARS-CoV-2 [RT-PCR eller antistoff] positive (N=6614) eller SARS-CoV-2 negative (N=14 173). Reinfeksjon ble definert som to positive PCR tester med minst 90 dagers mellomrom, eller antistoff positive ved oppstart med en ny positiv PCR test minst fire uker etter første positive antistoff test. Der det var mulig ble helgenomsekvensering benyttet for å bekrefte reinfeksjon, dette ble beskrevet som sannsynlig reinfeksjon (probable). Ved oppgjør av foreløpige data ble totalt 44 tilfeller av reinfeksjon registrert, 15 av disse ble vurdert som symptomatiske og to ble bekreftet med helgenomsekvensering. Detaljer knyttet til gjennomføring og tolkning av helgenomsekvenseringen er forventet i en egen publikasjon.</p> <p><b>Vår konklusjon</b> er at reinfeksjon med SARS-CoV-2, etter friskmelding og/eller negative prøvesvar, forekommer. Det er foreløpig rapportert om minst 14 tilfeller av sannsynlig reinfeksjon bekreftet med helgenomsekvensering.</p>
<p><b>Er reinfeksjon sannsynliggjort minimum fem måneder (153 dager) etter første infeksjon?</b></p>	<p>Tidsintervallet fra første infeksjon til reinfeksjon (bekreftet med helgenomsekvensering) i den irske rapporten (1) varierte fra 13 til 142 dager. De to andre systematiske oversiktene (2,3) hadde inkludert studier som ikke klart skilte mellom tilbakefall (engelsk recurrence) av covid-19, vedvarende positivitet etter friskmelding og sann reinfeksjon. I oversikten med søk fra 20.november2020 (2) var oppfølgingsintervallet i de 66 (N= 1128) inkluderte studiene fra 1 til 140 dager. I den tredje oversikten (3) var oppfølgingsintervallet ikke oppgitt, men snittet var oppgitt til 11,5 dager.</p> <p><b>Vår konklusjon</b> er at den gjennomgåtte oppsummerte forskningen ikke har funnet studier som gir grunnlag til å kunne besvare spørsmål knyttet til reinfeksjon etter 142 dager eller mer.</p> <p>Oppfølgingstiden for reinfeksjon i de identifiserte registrerte studiene varierer fra seks måneder til fem år. En studie (<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04653844">NCT04653844</a> ReCOV) er en retrospektiv analyse av registerdata fra en fransk populasjon på 7 millioner hvor prøver er tatt fra starten av pandemien til Februar 2021. I SIREN studien (4) var intervallet for tidspunkt etter første infeksjon for alle 44 tilfeller av reinfeksjon mellom 90 og 227 dager. For 21 deltagere med en historisk PCR test før innrulling var median tid mellom den historisk positive PCR testen og reinfeksjonstesten 162 dager (95-223), dvs en median på litt over fem måneder.</p>
<p><b>Hva er insidens (forekomst av nye tilfeller i en befolkning over en gitt tid) av reinfeksjon?</b></p>	<p>Kun for én studie inkludert i den irske rapporten (1) er insidens rapportert. Utgangskohorten besto av 133 266 laboratoriebekreftede tilfeller av SARS-CoV-2 fra hovedsakelig friske yngre menn i Qatar i perioden februar til august 2020. Ingen dødsfall og bare ni tilfeller av sykehusinnleggelse ble rapportert. Antallet tilfeller av ny positiv RT-PCR 45 dager eller mer etter den første, var 243 (av 15 808 som</p>



Spørsmål	Hva sier forskningen?
	<p>hadde blitt testet flere ganger). Basert på studiens kriterier representerte 54 av 243 tilfeller mulig reinfeksjon. Av disse var det prøver fra 12 pasienter som egnet seg til helgenomsekvensering. Fire av disse ble etter sekvensanalyse regnet som enten bekreftet eller sannsynlig reinfeksjon. Basert på disse fire prøvene ble en insidensrate for reinfeksjon beregnet til på 0,36 (95 % KI: 0,28-0,47) per 10 000 person-uker. I de to øvrige systematiske oversiktene (2,3) blir ikke insidens av reinfeksjon oppgitt eller beregnet.</p> <p>I SIREN studien (4) ble kumulativ insidens i den ved oppstart positive kohorten, sammenliknet med kumulativ insidens av førstegangsinfeksjon i den ved oppstart negative kohorten. I den positive kohorten ble sannsynlig reinfeksjon bekreftet med helgenomsekvensering; symptomatisk reinfeksjon og alle typer reinfeksjon beregnet å ha en kumulativ insidens på hhv: 0,3; 2,3 og 6,7 tilfeller per 1000 deltakere. Til sammenlikning ble kumulativ insidens i den negative kohorten beregnet til 17,6 symptomatiske tilfeller per 1000 deltakere og 22,4 tilfeller av førstegangs PCR positiv infeksjon per 1000 deltakere. Total insidens av PCR-bekreftet reinfeksjon per 100 000 person-dager ble beregnet til 3,3 i den positive kohorten. I den negative kohorten var insidens av førstegangs PCR- bekreftede infeksjoner i samme periode 17,0 per 100 000 person-dager. For alle typer reinfeksjoner ble risikoen (justert odds ratio) for reinfeksjon i den positive kohorten vurdert til å være 0,17 (95 % KI 0,13-0,24). Forfatterens tolkning av resultatene er at det er 83 % lavere risiko for reinfeksjon (etter median fem måneder oppfølgingstid) sammenliknet med førstegangsinfeksjon. De er uklart hvor mange av de 18 registrerte studiene som vil gi resultater til beregninger av insidens rater eller risiko rater for reinfeksjon.</p> <p><b>Vår konklusjon</b> er at tallene for insidens av reinfeksjon rapportert så langt er lave, men usikre.</p>
<p><b>Er det forskjell på alvorlighetsgrad av sykdom ved reinfeksjon sammenliknet med førstegangsinfeksjon?</b></p>	<p>Den irske rapporten (1) oppga at alvorlighetsgrad hos de identifiserte 17 tilfellene varierte uten noe klart mønster knyttet til sykdomsprogresjon. Det var ett dødsfall hos en pasient som var sterkt immunosupprimert som følge av underliggende sykdom og behandling av denne. Heller ikke de andre systematiske oversiktene eller publiserte resultater fra SIREN studien gir grunnlag til å konkludere med hensyn til reinfeksjon og alvorlighetsgrad av sykdom.</p>
<p><b>Kan vi stole på resultatene:</b>  Tillit til resultatene avhenger både av vår tillit til de inkluderte oversiktene, studiene inkludert i oversiktene og risiko for skjevheter i studiene. Vi har tillit til resultatene oppsummert i HIQA rapporten (1). På grunn av iboende risiko for skjevhet knyttet til studiedesign har studiene i utgangspunktet en lav kvalitet. Det er derfor usikkerhet knyttet til resultatene. Vi har ikke vurdert resultater av SIREN studien. De identifiserte planlagte og pågående prospektive kohortstudiene og andre større studier vil i løpet av våren kunne gi bedre grunnlag til å konkludere.</p>	

---

# Diskusjon

---

## Hovedfunn

---

Vi har i dette notatet formidlet resultater av oppsummert forskning om reinfeksjon. Vi har også gitt en oversikt over registrerte studier som har oppgitt å skulle rapportere på utfallsmålet reinfeksjon. Vår konklusjon er at reinfeksjon forekommer, forekomsten er antageligvis lav, men det er stor usikkerhet knyttet til insidens og alvorlighetsgrad av sykdom etter reinfeksjon. Vi fant 18 registrerte studier som hadde oppgitt reinfeksjon som prospektivt utfallsmål.

---

## Kan vi stole på det gjennomgåtte kunnskapsgrunnlaget?

---

Tillit til resultatene avhenger både av vår tillit til de inkluderte oversiktene, studiene inkludert i oversiktene og risiko for skjevheter i de inkluderte studiene. Vi vurderer at HIQA rapporten hadde få svakheter i forhold til å være en systematisk oversikt av høy kvalitet (1). På grunn av risiko for skjevhet knyttet til studiedesign, har studiene inkludert i HIQA rapporten imidlertid lav kvalitet. Flere av enkeltstudiene er i tillegg «pre-prints» som ikke var fagfellevurdert ved tidspunkt for inklusjon. Det er derfor usikkerhet knyttet til resultatene. De to andre systematiske oversiktene hadde flere svakheter knyttet til å være systematiske oversikter. Vi har likevel tillit til at oversikten oppdatert 20. november (2) har utført et grundig systematisk søk og at publikasjoner fra større studier om reinfeksjon først vil foreligge etter denne datoen.

Reinfeksjonsraten og alvorlighetsgrad påvirkes av mange faktorer inkludert smittetrykk, endring av viruset (mutasjoner) og sårbarhet i populasjonen som undersøkes. Overførbarhet av rater fra en populasjon til en annen er derfor begrenset. Resultater fra enkeltstudier vil derfor ikke nødvendigvis være relevante i en annen kontekst.

---

## Begrensninger

---

Vi har i dette notatet bare sett på resultater i den nyeste oppsummerte forskningen og registrerte studier. Vi gjorde dette for å kunne gi et raskt svar, og for å se om det var hensiktsmessig med videre oppfølging og å avgrense inklusjon av primærstudier til større studier fra et mer avgrenset tidsrom. Siden vi bare søkte etter registrerte studier med reinfeksjon som prospektivt utfallsmål, anser vi det som sannsynlig at det også foreligger relevante studier som enten ikke er registrert, eller ikke prospektivt har

oppgitt reinfeksjon som utfallsmål. For eksempel ble resultater av en engelsk kohortstudie publisert i desember 2020 (5) sitert i den gjennomgåtte publikasjonen fra SIREN studien (4). Denne studien er ikke blant de vi har identifisert. Vi fant heller ingen norske studier som eksplisitt hadde oppgitt reinfeksjon som utfallsmål. Vi vurderer at de identifiserte planlagte og pågående prospektive kohortstudiene (se vedlegg 4) og andre større studier vil kunne gi sikrere svar innen kort tid.

---

## Videre oppfølging av spørsmål knyttet til reinfeksjon

---

Vi vurderer spørsmål om reinfeksjonsrater og alvorlighetsgrad av sykdom som epidemiologiske spørsmål hvor svar kan finnes i kohortstudier og analyse av registerdata. Det bør derfor vurderes om et bredere utvalg av større kohort- og registerstudier som følger infeksjonsrater og alvorlighetsgrad av sykdom over en lengre periode, vil være relevante for å oppsummere spørsmål knyttet til reinfeksjon. Å påvise reinfeksjon er ikke det samme som å påvise Covid-19 sykdom. Utfallsmål som død, sykehusinnleggelse og alvorlighetsgrad av sykdom ved reinfeksjon er relevante. Vaksinerer er nå i gang og vaksinasjonsgrad vil påvirke både infeksjonsrater, reinfeksjonsrater og alvorlighetsgrad av sykdom. Dette er faktorer det bør tas hensyn til når forskning om reinfeksjon skal følges videre.

Kunnskap om varighet og type immunrespons (antistoff respons, B-celle og T-celle basert hukommelse), hvordan viruset omgår eller påvirker immunresponsen, og hvordan immunresponsen har betydning for alvorlighet av sykdom er relevant for å forstå årsaker til reinfeksjon. Studier av immunforsvaret vil imidlertid gi usikre svar knyttet til i hvilken grad en påvist immunrespons faktisk gir beskyttelse mot infeksjon i en gitt befolkning. Vi vurderer derfor at studier av immunresponsen bør følges og vurderes separat fra spørsmål om forekomst og alvorlighetsgrad av reinfeksjon.

Det foregår et utstrakt arbeid, både nasjonalt og internasjonalt, med å følge, oppsummere og vurdere resultater av ny forskning knyttet til Covid-19 pandemien. Dette arbeidet er ressurskrevende. For å unngå dobbeltarbeid kan det være ressursbesparende å videreutvikle samarbeidet med interne og eksterne samarbeidspartnere som følger epidemiologisk forskning eller planlegger levende oppdateringer av epidemiologiske studier.

---

# Konklusjon

Reinfeksjon bekreftet med helgenomsekvensering er i oppsummert forskning beskrevet i 14 enkelttilfeller. Foreløpig gir oppsummert forskning ikke grunnlag til å si noe sikkert om reinfeksjon etter 142 dager eller alvorlighetsgrad av sykdom etter reinfeksjon. Tallene for insidens av reinfeksjon rapportert så langt er lave, men usikre. Flere planlagte og pågående studier vil i løpet av våren kunne gi bedre grunnlag til å konkludere.

---

## Referanser

1. Duration of immunity and reinfection following SARS-CoV-2 infection: Advice to the National Public Health Emergency Team (NPHET). Dublin: Health Information and Quality Authority; 2020 Nov. 11. Tilgjengelig fra: <https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/evidence-summary-duration-immunity-and>
2. Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. *Infect Dis.* 2021:1-10.
3. Farrukh L, Mumtaz A, Sana MK. How strong is the evidence that it is possible to get SARS-CoV-2 twice? A systematic review. *Reviews in Medical Virology.* 2021.
4. Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. 14 January 2021
5. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2020;384(6):533-40.

# Vedlegg

## Vedlegg 1: Inklusjonskriterier

Inclusion of systematic reviews	
<b>Population</b>	Individuals (of any age) with a laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection who have recovered. The persons may have experienced infections as asymptomatic, mild/moderate, or severe. Recovered is defined as molecular and/or clinical evidence of viral clearance.
<b>Exposure</b>	SARS- CoV-2
<b>Comparator</b>	-
<b>Outcomes</b>	(i) Proven reinfection with a different strain/type of SARS- CoV-2 verified by whole genome sequencing (ii) Indication for reinfection based on laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection after minimum minimum 5 months follow up (iii) Severity of Covid19 symptoms at second infection compared to first infection (iv) Incidence of reinfection compared to incidence of primary infection (by incidence we mean the occurrence of new laboratory confirmed cases in a study population over a specified period of time)
<b>Study design</b>	Systematic reviews (SRs) with searches performed after September 2020, reporting on case reports, case series and/or cohort studies. Only SRs were we have moderate to high confidence in the results according to a revised <a href="#">AMSTAR-2</a> score will be included.

Inclusion of registered trials	
<b>Population</b>	Individuals (of any age)
<b>Exposure</b>	SARS- CoV-2
<b>Comparator</b>	-
<b>Outcomes</b>	Reinfection is mentioned as a predefined outcome (could be one of many different outcomes)
<b>Study design</b>	Case series , cohort studies and prospective registry studies.  Studies reporting on the effectiveness of interventions will be excluded

## Vedlegg 2: Søkestrategier og resultat av søk

### Søk etter primærstudier og systematiske oversikter

Et litteratursøk ble satt opp for å vurdere omfanget av arbeid med å gjennomgå primærstudier tilkommet etter søket i en rapport fra irske HIQA (se referanse 1 over). Rapporten fra irske HIQA er basert på en systematisk oversikt med søk fra 23.09.2020. Rapporten er en nettpublikasjon som ble identifisert gjennom personlig kontakt med forfatterne.

Databases: Embase 1974 to 2021 February 11, Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 10, 2021 Search date: 2021-02-12		
MEDLINE	(((pneumonia OR covid* OR coronavirus* OR corona virus* OR ncov* OR 2019-ncov OR sars*).mp. OR exp pneumonia/) AND Wuhan.mp.) OR (2019-ncov OR ncov19 OR ncov-19 OR 2019-novel CoV OR sars-cov2 OR sars-cov-2 OR sarscov2 OR sarscov-2 OR Sars-coronavirus2 OR Sars-coronavirus-2 OR SARS-like coronavirus* OR coronavirus-19 OR covid19 OR covid-19 OR covid 2019 OR ((novel OR new OR nouveau) ADJ2 (CoV OR nCoV OR covid OR coronavirus* OR corona virus OR pandemi*2)) OR ((covid OR covid19 OR covid-19) AND pandemic*2) OR (coronavirus* AND pneumonia)).mp. OR COVID-19.rx,px,ox,sh. OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.os.) <b>AND</b> (Recurrence/ OR Reinfection/ OR (reinfection* OR re-infection* OR recurrent OR recurrence OR recurring OR reactivat* OR re-activat* OR relaps* OR recrudescen* OR re-positiv* OR repeat-positiv* OR redetect* OR re-detect*).ti,ab,bt,ot,kf OR (((second time OR twice) ADJ4 (covid-19 OR SARS-COV-2))).ti,ab,bt,ot,kf) <b>AND</b> (2020092* OR 2020093* OR 20201* OR 2021*).dt use medall	607
EMBASE	(((pneumonia OR covid* OR coronavirus* OR corona virus* OR ncov* OR 2019-ncov OR sars*).mp. OR exp pneumonia/) and Wuhan.mp.) OR (coronavirus disease 2019 OR 2019-ncov OR ncov19 OR ncov-19 OR 2019-novel CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR sars-cov2 OR sars-cov-2 OR sarscov2 OR sarscov-2 OR Sars-coronavirus2 OR Sars-coronavirus-2 OR SARS-like coronavirus* OR coronavirus-19 OR covid19 OR covid-19 OR covid 2019 OR ((novel OR new OR nouveau) ADJ2 (CoV OR nCoV OR covid OR coronavirus* OR corona virus OR pandemi*2)) OR ((covid OR covid19 OR covid-19) and pandemic*2) OR (coronavirus* AND pneumonia)).mp. OR (coronavirus disease 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).sh,dj.) <b>AND</b> (Recurrent disease/ OR Recurrent Infection/ OR Reinfection/ OR Relapse/ OR (reinfection* OR re-infection* OR recurrent OR recurrence OR recurring OR reactivat* OR re-activat* OR relaps* OR recrudescen* OR re-positiv* OR repeat-positiv* OR redetect* OR re-	931

	detect*).ti,ab,bt,ot,kw OR (((second time OR twice) ADJ4 (covid-19 OR SARS-COV-2))).ti,ab,bt,ot,kw <b>AND</b> (2020092* OR 2020093* OR 20201* OR 2021*).dc use oemzd	
Epistemonikos L:OVE COVID-19 date: 20-09-2020 – 12.02.2021		
	reinfection* OR re-infection* OR recurrent OR recurrence OR recurring OR reactivat* OR re-activat* OR relaps* OR recrudescent* OR re-positiv* OR repeat-positiv* OR re-detect* OR re-detect*	1248
Total to EndNote (after deduplication)		1347

### Søk etter systematiske oversikter

EndNote database søk 1	1347
[Systematic review] OR [meta analysis] or [meta analysis] (Any fields)	36
Dato for oppdatering etter september 2020/publisert i2021	14 (+1)
Full tekst gjennomgang	3

### Søk etter registrerte kliniske studier

Clinicaltrials.gov 1: ((covid-19 OR SARS-CoV-2 OR Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) AND (reinfection OR re-infection OR reinfected OR re-infected OR recurrent OR recurrence OR recurring OR reactivation OR re-activation OR reactivated OR re-activated))	85
Clinicaltrials.gov 2: ((covid-19 OR SARS-CoV-2 OR Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) AND (re-positive OR repeat-positive OR re-positivity OR repeat-positivity OR re-detection OR re-detection OR re-detected OR re-detected OR relapse OR recrudescent))	42
ICTRP via clinicaltrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table">https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table</a> Searched Reinfection: 9 hits, 4 relevant exported to EndNote ISRCTN11041050, CTRI/2020/11/029438, DRKS00023113, ISRCTN14990068	4
Total to EndNote (after deduplication, removal of trials registered prior to 2020)	127 (113)

### Vedlegg 3: Inkluderte systematiske oversikter gjennomgått i full-tekst

Reference	Date of search	Research question(s)/ number of included studies (number of cases)/ Interval first to second infection	Definition of reinfection	AMSTAR-2* rating
Health Information and Quality Authority (HIQA), Ireland. Evidence summary of reinfection and the duration of antibody responses following SARS-CoV-2 infection 11.November 2020	23.09.2020	1. Is reinfection with SARS-CoV-2 possible following recovery? / 10 included studies (nine case reports) (N=17)/ Interval 13-142 days	Demonstration of reinfection must include virus isolation with whole genome sequencing that confirms the	Few flaws on relevant items for systematic reviews, the flaws are not critical for our confidence in the results



<a href="https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/evidence-summary-duration-immunity-and">https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/evidence-summary-duration-immunity-and</a>		<p>Additional question: What is the long-term duration of the antibody response?</p> <p>Duration of follow-up in these studies must be <math>\geq 2</math> months from the time of initial infection.</p>	<p>first and second SARS-CoV-2 infections were caused by different viral strains.</p>	
<p>Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. <i>Infect Dis.</i> 2021:1-10.</p>	<p>20.11.2020</p>	<p>Recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations / 66 (N= 1128)/ Interval 1–140 days</p>	<p>Recurrence: Recurrence was defined as a reappearance of the SARS-CoV-2 genome based on the RT-PCR test. More precisely, all the included patients should previously be diagnosed based on the RT-PCR test, and their tests became negative after disease recovery, and experience positivity of RT-PCR test for SARSCoV-2 genome again after a while.</p>	<p>Several flaws on relevant items for systematic reviews, but we still have confidence in that the search strategy did identify most relevant studies (limited to PubMed)</p>
<p>Farrukh L, Mumtaz A, Sana MK. How strong is the evidence that it is possible to get SARS-CoV-2 twice? A systematic review. <i>Reviews in Medical Virology.</i> 2021.</p>	<p>Not found</p>	<p>Possibility of re-infection in patients diagnosed with Covid-19, after being discharged from the hospital. All studies with cases of re-positive PCR and suspected re-infection were included/ 27 studies (N=253) / Interval of days to a</p>	<p>All studies with cases of re-positive PCR and suspected re-infection were included</p>	<p>Several flaws on relevant items for systematic reviews, but we still have confidence in that the search strategy did identify most relevant studies (limited to Medline and Cochrane) and</p>

		few weeks (average of 11.5 days).		inclusion of studies relevant to our research questions
--	--	-----------------------------------	--	---

\*Amstar-2 is a tool for assessing risk of bias in systematic reviews of interventions. We have only assessed items relevant for any type of systematic review and not items only relevant for reviews on interventions.

#### Vedlegg 4: Identifiserte registrerte studier

Study Number, Study Acronym, Country, Context	Population (N) planned (sorted by study type and size)	Outcome(s) on reinfection (could be one of many study outcomes)	Start/End	Published results (per 17.02.2021)
<b>Prospective Cohort studies (15 studies)</b>				
<a href="#">ISRCTN11041050</a> SIREN. UK	Healthcare workers aged 18 years or older, who work with patients in a clinical setting (up to 100 000 participants)	PCR confirmed SARS-CoV-2 infection (every two weeks); Whole genome sequence positive samples; Immune response ( SARS-CoV-2 antibodies; every four weeks) [Time Frame 1 year]	05.2020 - 03.2022	Yes: Hall et al 2021
<a href="#">NCT04349202</a> BLAST COVID-19, USA	Beaumont Health Employees, affiliated physicians and practice providers, and their family members, 18 years and older (N=56 000)	COVID-19 re-infection in participants positive for antibodies to SARS-CoV-2 [Time Frame: 1 year]	04.2020- 06. 2021	Not on reinfection
<a href="#">NCT04346186</a> Transmission and Immunisation Among Hospital Staff, Denmark	Staff with patient contact, employed at any hospital in the Capital Region of Denmark (N=30 000)	Re-infection rate [Time Frame: 180 days and 1 year]	04.2020- 08.2021	No
<a href="#">NCT04442165</a> Afri-CoVER, Mosambique/ peri-urban	Population of 2108 households (N=15393)	Serial interval number of SARS-CoV-2 infection/reinfection [Time Frame: 12 months]	12.2020- 07.2021	No

<b>Study Number, Study Acronym, Country, Context</b>	<b>Population (N) planned (sorted by study type and size)</b>	<b>Outcome(s) on reinfection (could be one of many study outcomes)</b>	<b>Start/End</b>	<b>Published results (per 17.02.2021)</b>
<a href="#">NCT04330599</a> COVIDENCE UK, UK	UK residents aged 16 Years and older (N=12 000)	Incidence of recurrent COVID-19 [Time Frame: 5 years]	05.2020-04.2025	No
<a href="#">NCT04421625</a> , PAPESCO-19, France	Patients and Health Staff of Cancer Centres (N=12 000)	Reinfections [Time Frame 1year]	06.2020-06.2022	No
<a href="#">NCT04527614</a> PICOV, Belgium	Nursing home staff members or residents > 18 years (N=2000) -two groups: with and without prior infection	Identify the antibody characteristics in participants with reinfection with SARS-CoV-2 [ Time Frame: up to 8 months]	09.2020-05.2021	No
<a href="#">NCT04355338</a> AVISA, Brazil, Urban	Children, adults, older adults from 10 cities in Brazil (N=4100)	Incidence of SARS-CoV-2 reinfection [Time Frame: 2 years ]	10.2020-05.2022	No
<a href="#">NCT04567836</a> STORM-HCW, Italy	Hospital workers >18 years (N=3000)	The frequency of re-infection [ Time Frame: Until the end of the study (approximately 6 months). ] Analysis of genomic sequences of the virus [ Time Frame: Until the end of the study (approximately 6 months).	06.2020-12.2020	No
<a href="#">DRKS00023113</a> NaPro Study. Germany/Urban High prevalence	Volunteers and randomly selected independently of age and prior Covid-19 infection (N=1250)	PCR confirmed SARS-COV-2 reinfection; [Time Frame 6 months]	10.2020 (End date missing)	No
<a href="#">NCT04367857</a> ARMOR Study USA, Urban	Health care workers in one hospital, adults >18 years (N=1000)	Reinfection [Time Frame: Up to 1 year]	04.2020-10.2021	No

<b>Study Number, Study Acronym, Country, Context</b>	<b>Population (N) planned (sorted by study type and size)</b>	<b>Outcome(s) on reinfection (could be one of many study outcomes)</b>	<b>Start/End</b>	<b>Published results (per 17.02.2021)</b>
<a href="#">NCT04411147</a> , USA	Adults > 18 recovered from covid19 (N=900)	Incidence of reinfection with COVID-19 [Time Frame: 3 years]	06.2020-12.2027	No
<a href="#">CTRI/2020/11/029438</a> India/Urban High Prevalence	Seronegative individuals (N=300) and Seropositive (300) individuals living in a geographically defined area (age 18-70)	PCR confirmed SARS-CoV-2 infection (104 planned samples (self-collected saliva) for two years follow up and ad hoc clinical illness); T-cell and B-cell response (five measurements); Cross reactive T-cells at (baseline [Time Frame 2 years]	01.2021 (End date missing)	No
<a href="#">NCT04566965</a> SCREEN, USA	Hospital centre employees >18 years (N=230)	Weekly nasal and serological tests, viral recrudescence or re-infection [Time Frame: 1 year]	08.2020-12.2023	No
<a href="#">ISRCTN14990068</a> Zurich Coronavirus Cohort. Switzerland	A selection of index cases from a larger general population cohort study (ND)	Proportion of individuals diagnosed with SARS-CoV-2 reinfection within 12 months of confirmation of SARS-CoV-2 infection, measured using participant questionnaires and contact tracing data [Time Frame 1 year]	05.2020-09.2022	Not on reinfection
Other studies (3 studies)				
<a href="#">NCT04653844</a> Re-COV, France  (Retrospective registry study)	People with at least one positive SARS-Cov2 RT-PCR result with a known sampling date (7 000 000)	SARS-CoV-2 reinfection rate	02.2020-03.2021	No
<a href="#">NCT04469634</a> ImmCoV, Belgium (Case series)	PCR positive Covid19 Health care worker during first epidemic wave (March 2020-May 2020) at risk of re-infection during	Re-infection with SARS-CoV2 [Time Frame: 12 months]	07.2020-07.2021	No

Study Number, Study Acronym, Country, Context	Population (N) planned (sorted by study type and size)	Outcome(s) on reinfection (could be one of many study outcomes)	Start/End	Published results (per 17.02.2021)
	a second epidemic wave (N=150)			
<a href="#">NCT04522076</a> TARGET-VIP, Russia (Retrospective registry)	Hospitalized patients with [Covid-19] pneumonia (ND)	Time to recurrent coronavirus infection disease (COVID-19) [ Time Frame: from discharge up to two years after reference hospitalization ]	06.2020-05.2021	(unclear in Russian only)

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
Mars 2021  
Postboks 222 Skøyen  
NO-0213 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)