

Termijn voor het afleveren van een herstelcertificaat

Sciensano 30/03/2022

DISCLAIMER: Dit document is opgesteld op vraag van de Risk Management Group (RMG). Vanwege de korte termijn en de eenvoudige vraagstelling is er geen advies van externe experts gevraagd en werd het advies door Sciensano zelf geformuleerd.

Voor elke nieuwe COVID-19 besmetting (positief testresultaat voor een PCR of een snelle Ag test (RAT) uitgevoerd door een zorgverlener) wordt een herstelcertificaat uitgegeven, dat onder meer gebruikt wordt voor het EU DCC. Omdat een PCR test echter langdurig positief kan blijven, en omdat re-infecties in de beginperiode van de epidemie zeldzaam waren binnen de 3 maanden, werd in België bepaald dat een positieve PCR test binnen de 90 dagen na een eerdere besmetting een aanwijzing is van oude infectie (en geen re-infecties), en in dit geval wordt dus geen nieuw herstelcertificaat uitgegeven.

Het advies van [ECDC](#) luidt echter dat een re-infecties 60 dagen na een eerdere besmetting gezien moet worden als een nieuw geval van COVID-19, en dus wordt er bekeken of de huidige termijn van 90 dagen in België gewijzigd moet worden naar 60 dagen.

Voor het bepalen van deze termijn zijn twee elementen belangrijk:

- 1) Hoe lang na een infectie kan een PCR test nog positief zijn. Hierbij wordt opgemerkt dat in geval van een RAT, deze termijn geen rol speelt, omdat er geen langdurig positieve resultaten kunnen zijn (een positieve test is een aanwijzing van besmettelijkheid, dus een recente infectie). In praktijk is het echter onmogelijk om voor het afleveren van een herstelcertificaat een onderscheid te maken in het type test.
- 2) Hoe snel kan een nieuwe infectie (al dan niet met een andere variant) optreden.

1) Duur positieve RT-PCR

Verschillende studies hebben de evolutie van de virale lading over tijd bestudeerd en een overzicht wordt weergegeven in de grafiek hieronder (1).

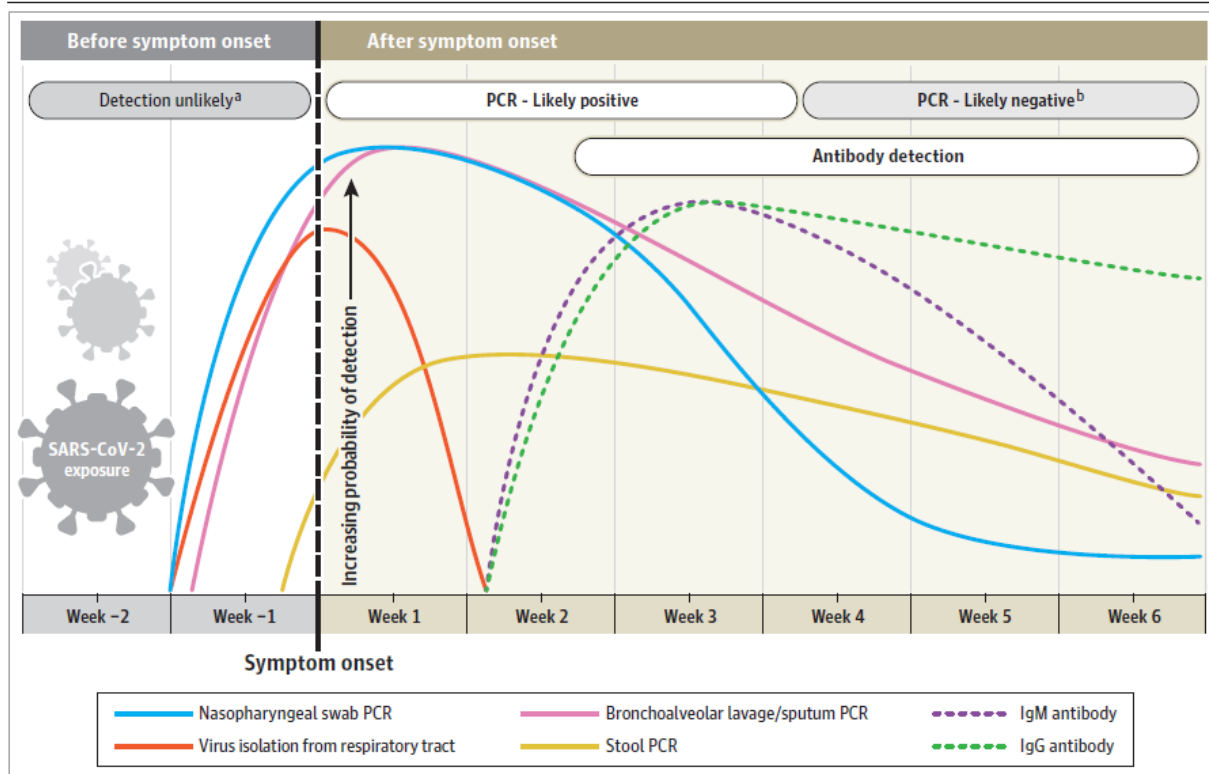
In een meta-analyse was de gemiddelde duur van de virale uitscheiding, in de bovenste luchtwegen, 17 dagen (95% CI 15-5-18-6) en de maximale uitscheidingsduur 83 dagen (2).

Een andere meta-analyse vond een mediane duur van 18,4 dagen (95% CI, 15,5-21,3), met 19,8 dagen (95% CI, 16,2-23,5) bij ernstig zieke patiënten en 17,2 dagen (95% CI, 14,0-20,5) bij matig tot matig zieke patiënten (3). Viraal RNA werd gedetecteerd tot 92 dagen na het begin van de symptomen. Leefbaar virus werd tot 20 dagen na het begin van de symptomen gedetecteerd. Vertaald naar de kans op een positieve PCR test betekent dit 100% op dag 1, 75% op dag 15, 50% op dag 18, 25% op dag 21 en 0% na dag 92.

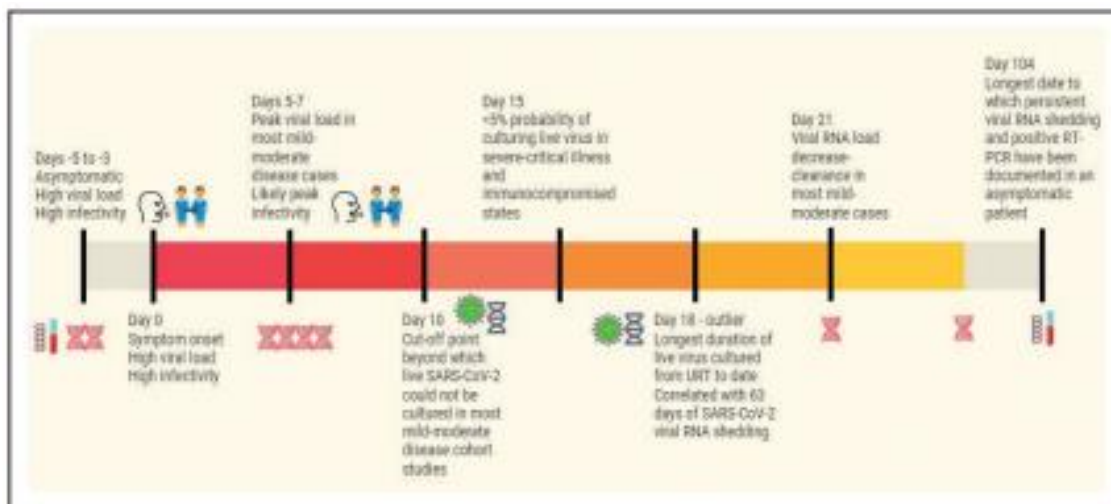
Een Deense studie (niet opgenomen in de hierboven vermelde meta-analyses) volgde een cohort van 203 herstellende gehospitaliseerde COVID-19 patiënten en her-testte hen tweemaal met PCR, een eerste maal in de periode 14d na herstel -12w na begin symptomen, en een tweede maal in de periode 6-10w na de

eerste her-test (4). De mediane tijd sinds begin symptomen was bij de eerste test 45 dagen (range 18-76) en 12,8% testte positief. Bij de tweede test was de mediane tijd sinds begin symptomen 108 dagen (range 68-127) en testte 5,3% positief.

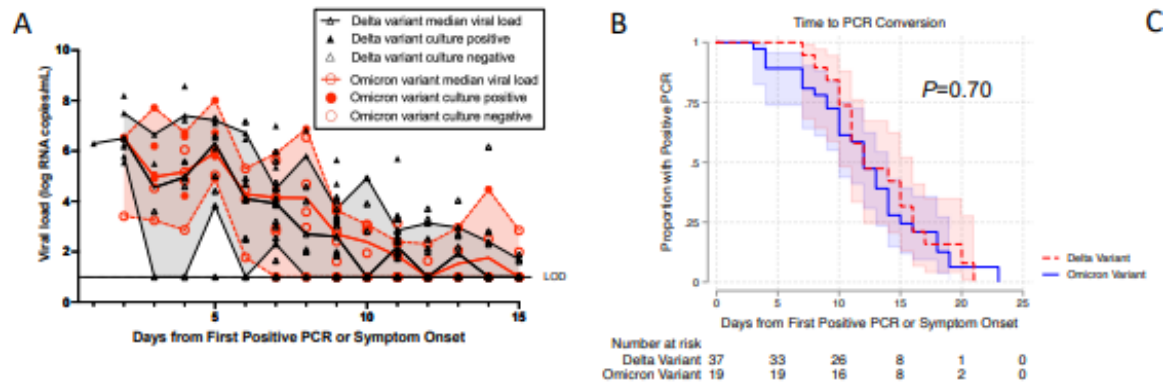
Figure. Estimated Variation Over Time in Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2 Infection Relative to Symptom Onset



Over het algemeen kan men besluiten dat vanaf dag 21 de kans op een positieve PCR test gevoelig afneemt, maar dat er nog steeds een (klein) deel is dat positief test tot 90 dagen na het begin van de symptomen (zie figuur hieronder) (5).



Deze reviews dateren van voor Omikron, en gegevens over de duur van virale uitscheiding voor Omikron zijn zeer beperkt. Er is één pre-print die voor Omikron een gelijkaardig verloop vond als voor Delta (zie figuur hieronder) (6).



2) Interval tussen een infectie en een re-infectie

Studies die het interval tussen twee opeenvolgende infecties berekenen zijn zeldzaam omdat een re-infectie enkel kan bevestigd worden op basis van genomsequencing. Daarenboven kan bij het opduiken van een nieuwe variant dit interval sterk veranderen indien de nieuwe variant minder gevoelig is aan de immuniteit verworven door een infectie met een eerdere variant, zoals bij Omicron het geval was. Daarom worden hieronder enkel recente studies geciteerd die informatie verschaffen over de periode tussen bevestigde re-infecties en eerdere infecties in de periode sinds Omicron dominant werd.

In het **Verenigd Koninkrijk** werden, tussen 27 december 2021 en 16 januari 2022, 186.896 BA.1-bevestigde gevallen met genomsequencing geïdentificeerd (7). Eenendertig van deze gevallen hadden nog een sequentietaal met een interval van ten minste 20 dagen na de eerdere positieve test, en een maximale follow-up periode van 72 dagen. Dertig daarvan waren BA.2 en één was Delta. Van degenen die 12 jaar of ouder waren, waren er 7 (37%) ongevaccineerd.

In **Denemarken** waren er, tussen 21 november 2021 en 11 februari 2022, 1.848.466 positieve gevallen, waarvan 1.739 in dezelfde persoon en dus potentiële re-infecties (8). De tijdsperiode tussen de eerste en tweede infectie was 20 tot 60 dagen. Van 566 van deze personen werden de twee stalen gesequenced, en van 263 was dit succesvol. 50 personen (19%) hadden dezelfde variant in het tweede staal en 187 (71%) een andere variant (en dus zeker een re-infectie). Van deze laatste waren 140 een BA.2 re-infectie na een Delta infectie en 47 een BA.2 re-infectie na een BA.1 infectie. Men kan dus besluiten dat in die periode de kans dat een tweede positieve PCR test, in de tijdsperiode 20 tot 60 dagen na een eerste positieve test, een re-infectie betreft groter was dan dat het een langdurige positieve test betrof. De auteurs suggereerden dan ook om de definitie van een mogelijke re-infectie (infectie meer dan 60 dagen na de vorige) te herbekijken.

Voorlopige gegevens uit **Qatar** tonen aan dat re-infecties met een ander subtype kunnen optreden binnen een interval van minder dan 14 dagen (9). Hierbij werden twee retrospectieve cohorten geanalyseerd (19 december 2021 – 21 februari 2022), één van ongeveer 20.000 BA.1 infecties en één van ongeveer 100.000 BA.2 infecties (9). In de eerste cohort waren er 17 gedocumenteerde nieuwe positieve PCR testen en in

de tweede 160. Van de 17 positieve testen in de BA.1 cohort werden er 10 gesequenced en was er één BA.2 en 9 BA.1. Van de 160 positieve testen in de BA.2 cohort werden 44 gesequenced en waren 33 BA.2 en 11 BA.1. De mediane follow-up periode was 14 dagen (IQR 12-17) voor de BA.1 cohort en 12 dagen (8-15) voor de BA.2 cohort. De bescherming tegen re-infectie werd berekend door het aantal infecties te vergelijken met de infecties in een cohort van niet geïnfecteerde personen. Voor de BA.1 infecties was de bescherming tegen een BA.2 infectie, 15 dagen na het begin van de follow-up, 94.9% (95% CI: 88.4-97.8%) en voor de BA.2 infecties de bescherming tegen een BA.1 infectie 85.6% (95% CI: 77.4-90.9%).

Huidige intervalperiode gehanteerd in enkele andere landen

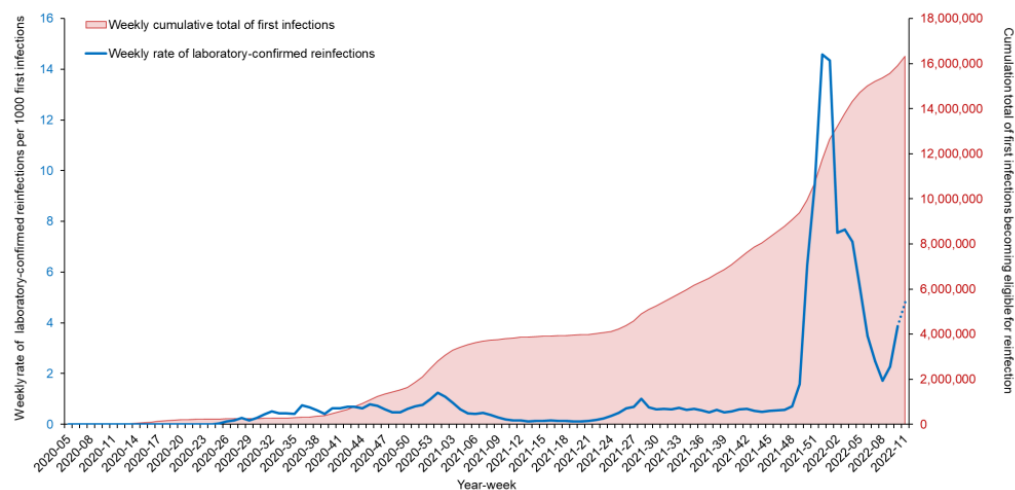
Land	Periode (dagen)
UK	90
CDC	90
Canada	90
Netherlands	56
France	60
Germany	90
Austria	60
Denmark	61
Spain	90

Frequentie van mogelijke re-infecties

Sommige landen hebben de frequentie gedocumenteerd van waarschijnlijke re-infecties sinds Omicron. Alle tweede positieve PCR tests na het interval waarvan uitgegaan wordt dat een re-infectie waarschijnlijker is dan een persisterende oude infectie worden daarbij als mogelijke re-infecties beschouwd.

De UKHSA monitort mogelijke re-infecties sinds het begin van de epidemie. Het laatste wekelijks surveillance rapport meldt dat tot 20 maart 2022 er 804.463 mogelijke re-infecties geïdentificeerd werden (vorige positieve test >90 dagen), op een totaal van 16,3 miljoen eerste infecties (4,9%) (10). In de laatste week (14-20 maart) waren er 50.866 mogelijke re-infecties, 10,7% van alle infecties. De wekelijkse verhouding van mogelijke re-infecties/ cumulatieve eerste infecties die in aanmerking komen voor een re-infectie nam sterk toe tijdens de Omicron golf en neemt nu weer toe tijdens de BA.2 golf.

Figure 13 (b): The weekly rate of possible COVID-19 reinfections with cumulation of first infections becoming eligible for reinfection * (England only to week 11 2022, provisional early data^A)



^A Data in weeks 11 are early provisional data (represented by the dotted lines) and are expected to change

Een studie die de impact van Omicron op re-infecties evalueerde in Frankrijk identificeerde 584.129 mogelijke re-infecties (vorige positieve test ≥ 60 dagen) waarvan 551.182 (94.4%) na 6 december 2021, de periode dat Omicron dominant werd (11). In die periode vertegenwoordigden re-infecties 3,8% van alle infecties. De verdeling van het tijdsinterval tussen eerste en re-infectie wordt in de tabel hieronder weergegeven voor alle re-infecties).

Tijdsinterval tussen eerste en re-infectie	N	%
60-89 dagen	36.508	6,2
90-119 dagen	23.109	4,0
120-179 dagen	121.028	20,7
180-364 dagen	365.462	62,6
≥ 365 dagen	38.022	6,5

In een case control studie in Qatar waren 412 van 5696 Omicron infecties (7.2%) vermoedelijke re-infecties (vorige positieve test >90 dagen) (12). Daarvan hadden 94 (23%) de vorige infectie in de periode 3-8 maanden ervoor, 191 (46%) 9-14 maanden en 127 (31%) ≥ 15 maanden.

Besluit

Indien de termijn te kort is, kan een nieuwe positieve test foutief beschouwd worden als een nieuwe infectie (terwijl het gaat om een oude infectie) en zal de persoon ten onrechte een herstelcertificaat krijgen voor een periode van 6 maanden. Indien de termijn echter te lang is, dan zullen personen die reëel opnieuw geïnfecteerd werden ten onrechte geen gebruik kunnen maken van een herstelcertificaat.

Op basis van bovenstaande informatie kan er voor België akkoord gegaan worden met een termijn van 60 dagen ipv de huidige 90 dagen, conform met de ECDC aanbeveling.

Hierbij worden nog drie opmerkingen gemaakt:

- 1) Als men beschouwt dat re-infecties niet uitgesloten zijn na 60 dagen (of 2 maand), dan zou in principe de geldigheidsduur van het herstelcertificaat ook verkort moeten worden, omdat een certificaat nu gedurende 5 (voor bv CST in België) tot 6 maanden (DCC) toegang geeft tot uitzonderingen (bv geen test indien niet gevaccineerde reiziger), terwijl de persoon toch besmet kan zijn. De geldigheid van het DCC is echter een Europese verordening.
- 2) Verschillende opeenvolgende herstelcertificaten kunnen geen alternatief zijn om zich niet te laten vaccineren, wat nu toch soms het geval lijkt te zijn.
- 3) In een periode waarin er een nieuwe variant is zal het aantal re-infecties hoger zijn. In principe zou hier rekening mee gehouden moeten worden bij de bepaling van de termijn, maar operationeel lijkt dit niet haalbaar.

Referenties

1. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2249–51.
2. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2020 Nov 23];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30172-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30172-5/abstract)
3. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jun;42(6):659–68.
4. Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH, Frattari GS, Olesen R, Andersen R, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*. 2021 Jan 15;64:103230.
5. Tirupathi R, Ramparas TR, Wadhwa G, Areti S, Kaur J, Salim S, et al. Viral dynamics in the Upper Respiratory Tract (URT) of SARS-CoV-2. *Infez Med*. 2020 Dec 1;28(4):486–99.
6. Boucau J, Marino C, Regan J, Uddin R, Choudhary MC, Flynn JP, et al. Duration of viable virus shedding in SARS-CoV-2 omicron variant infection [Internet]. *medRxiv*; 2022 Mar [cited 2022 Mar 30] p. 2022.03.01.22271582. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.01.22271582v1>
7. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation. :41. Available at: SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation (publishing.service.gov.uk)
8. Stegger M, Edslev SM, Sieber RN, Ingham AC, Ng KL, Tang M-HE, et al. Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection [Internet]. *medRxiv*; 2022 Feb [cited 2022 Mar 2] p. 2022.02.19.22271112. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.19.22271112v1>
9. Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. Protection of Omicron sub-lineage infection against reinfection with another Omicron sub-lineage [Internet]. *medRxiv*;

2022 Feb [cited 2022 Mar 2] p. 2022.02.24.22271440. Available from:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.24.22271440v1>

10. Weekly_Flu_and_COVID-19_report_w13.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1065232/Weekly_Flu_and_COVID-19_report_w13.pdf
11. Bastard J, Taisne B, Figoni J, Mailles A, Durand J, Fayad M, et al. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022. *Eurosurveillance*. 2022 Mar 31;27(13):2200247.
12. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2022 Mar 31;386(13):1288–90.