

Reinfekce virem SARS-CoV-2: implementace surveillance definice případu v EU / EEA

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Reinfection-with-SARSCoV2-implementation-of-a-surveillance-case-definition.pdf>

8.4.2021

Překlad části dokumentu ECDC „Reinfection with SARS-CoV-2: implementation of a surveillance case definition within the EU/EEA“

Cílem tohoto dokumentu je představit výsledky šetření týkající se surveillance definice případů pro reinfekce virem SARS-CoV-2 v zemích EU / EEA a jejich hlášení. Dokument shrnuje i dostupná data o trvání ochranné imunity po infekci SARS-CoV-2 a informace o závažnosti onemocnění v průběhu epizody reinfekce. Odpovědi z šetření a dostupná data jsou podkladem pro navržení surveillance definice pro případy podezření na reinfekci, které by měly být hlášeny prostřednictvím TESSy.

- Opakované infekce/reinfekce virem SARS-CoV-2 jsou hlášeny na celém světě.
- Třináct ze 17 zemí EU / EEA reagovalo na dotaz ECDC dne 28. ledna 2021 ohledně stávající surveillance definice případu pro reinfekce. Potvrdily, že mají národní definice případu s minimálním intervalem mezi epizodami v rozsahu od 45 do 90 dnů. Pokud jde o kritéria diagnostického testování, jednotlivé země uvedly různé postupy pro identifikace a počítání možných případů reinfekce SARS-CoV-2.
- V roce 2020 bylo hlášeno celkem 1 887 možných případů reinfekcí ze 12 zemí EU / EEA.
- Nové varianty viru SARS-CoV-2, zejména B.1.351 a P.1, prokázaly schopnost uniknout protektivní imunitní odpovědi u osob, které se zotavily z předchozí infekce virem SARS-CoV-2. Je možné, že k reinfekcím může docházet častěji v oblastech, kde dochází k trvalému přenosu těchto nových variant.
- Ačkoli jsou případy reinfekcí vzácné, jsou pravděpodobně podhlášeny. Pro hodnocení vlivu a dopadu reinfekcí virem SARS-CoV-2 v celé EU / EEA, zejména v kontextu nových variant, ECDC zavedlo surveillance definici při podezření na reinfekci a zavedlo nové proměnné pro zlepšení systematického podávání zpráv prostřednictvím TESSy.

Podklady:

Od prvních popsanych případů v prosinci 2019 se nový koronavirus SARS-CoV-2 rozšířil po celém světě a již infikoval přes 120 milionů lidí ve více než 200 zemích [1].

V září 2020 zveřejnilo ECDC krátkou zprávu o možných opakovaných infekcích virem SARS-CoV-2 [2]. Zdůraznilo nutnost zjišťovat, zda se jedná o reinfekce, trvalé vylučování viru nebo opakované pozitivní (re-pozitivní) PCR diagnostické testy [3] a byl také zdůrazněn význam genetického sekvenování izolátů virů z obou epizod infekce a jejich vzájemného srovnání.

Diagnózu skutečné reinfekce virem SARS-CoV-2 lze stanovit pouze tehdy, pokud dojde ke kompletní virové clearance po první epizodě infekce, kdy již nelze virus detekovat dostupnými laboratorními metodami, a pokud uplyne dostatečná doba, aby mohlo dojít k imunitní odpovědi. U pacientů v rekonvalescenci byly často hlášeny pozitivní testy PCR. Pokud ovšem nejsou informace o tom, že v daném období byl pacient bez příznaků a nemá provedenou sekvenaci, je obtížné vyloučit nepravidelnost virového vylučování nebo falešně negativní výsledky při nízké virové náloži [4-7]. Pro lepší porozumění vlivu reinfekce SARS-CoV-2 v EU / EEA je nutné vypracovat standardizované protokoly surveillance pro případy podezření na reinfekci. Proto je potřeba stanovit pracovní definici

pro případy podezření na reinfekci, která bere v úvahu čas potřebný k dosažení odpovědi neutralizačních protilátek a jejich dynamiku po infekci SARS-CoV-2, stejně jako stávající surveillance a možnosti hlášení v jednotlivých zemích EU / EEA.

Trvání imunity a riziko reinfekce u osob s protilátkami

Po infekci virem SARS-CoV-2 nastupuje v organismu specifická (adaptivní) imunitní odpověď, která v ideálním případě poskytuje dlouhodobou ochranu. Na adaptivní imunitní odpovědi se primárně podílí paměťové B buňky, které tvoří protilátky umožňující neutralizaci viru nebo buněk infikovaných virem, a paměťové T buňky, které podporují tvorbu protilátek a přímo se podílejí na likvidaci virem infikovaných buněk. I když u osob infikovaných SARS-CoV-2 existují důkazy o imunitní odpovědi paměťových B buněk a T buněk, zatím nebyly jasně stanoveny koreláty ochranné imunity [8–11].

Systematický přehled 150 studií popisujících specifické protilátkové odpovědi u jedinců infikovaných virem SARS-CoV-2 ukázal, že protilátky třídy IgM jsou detekovány ještě před nástupem protilátek třídy IgG, s vrcholem mezi dvěma až pěti týdny a poklesem během dalších tří až pěti týdnů po nástupu příznaků. Hladiny protilátek třídy IgG vrcholí mezi 3. až 7. týdnem po nástupu symptomů a přetrvávají po dobu nejméně osmi týdnů. Neutralizační protilátky schopné omezit růst viru in vitro jsou detekovatelné během 7 až 15 dnů po nástupu onemocnění, jejich hladiny se zvyšují v průběhu 14–22 dní před fází plateau a poté klesají. Nižší titry protilátek jsou pozorovány u pacientů s asymptomatickým nebo s klinicky mírným průběhem onemocnění [9].

U většiny osob po infekci virem SARS-CoV-2 došlo k sérokonverzi, objevily se specifické protilátky. U více jak 90 % pacientů došlo po primární infekci k IgG séropozitivitě a k tvorbě neutralizačních protilátek [9,12]. Pokud nejsou jasně stanoveny koreláty ochranné imunity, je právě přítomnost neutralizačních protilátek proti viru SARS-CoV-2 nejlepší ukazatelem ochrany proti reinfekci. Data z několika studií ukázala, že neutralizační schopnost polyklonálního séra koreluje pozitivně s anti-spike IgG protilátkami nebo anti-RBD IgG (Receptor-Binding Domain) [9]. Doména S1 spike-proteinu viru SARS-CoV-2 zahrnuje také doménu vázající receptor; protilátky cílící na toto kritické místo zhoršují vstup viru do buněk [13].

Nedávno publikovaná prospektivní kohortová studie ze Singapuru hodnotila dynamiku SARS-CoV-2 neutralizační protilátkové odpovědi v průběhu času. Vzorky sér od 164 pacientů s PCR potvrzenou infekcí virem SARS-CoV-2 s mírným, středním nebo těžkým průběhem onemocnění byly odebírány přibližně v 30denních intervalech až do 180 dní po nástupu příznaků. Autoři popsali pět charakteristických vzorců dynamiky SARS-CoV-2 neutralizační protilátkové odpovědi:

- negativní: jedinci, u kterých se nevyvinula silná neutralizační protilátková odpověď: 19/164 pacientů (12 %);
- rychlé vymizení: jedinci, kteří měli různé hladiny neutralizačních protilátek přibližně od 20. dne po nástupu příznaků, ale sérokonverze za méně než 180 dnů: 44/164 pacientů (27 %);
- pomalé vyvanutí: jedinci, kteří měli pozitivní virus neutralizační protilátky 180 dní po nástupu příznaků: 52/164 pacientů (29 %);
- perzistentní: jedinci s různým maximem hladiny neutralizačních protilátek, ale s jejich minimálním rozpadem: 52/164 pacientů (32 %); a
- opožděná reakce: jedinci, u kterých došlo k neočekávanému zvýšení neutralizačních protilátek během pozdní doby rekonvalescence, 90 nebo 180 dnů po nástupu příznaků: 3/164 pacientů (2 %).

Větší závažnost onemocnění byla spojena s přetrvávajícími hladinami neutralizačních protilátek a zdá se, že k rychlejšímu úbytku neutralizačních protilátek došlo u pacientů s mírnějším onemocněním.

I když tato studie ukázala, že dynamika neutralizačních protilátek se může u jednotlivých pacientů s onemocněním covid-19 značně lišit, vývoj a perzistence specifických B-buněk s dlouhou životností nebyla studována. Autoři však analyzovali 23 náhodně vybraných pacientů z pěti výše popsaných kategorií a potvrdili přítomnost specifických paměťových T-buněk 180 dní po nástupu příznaků u pacientů z každé z pěti kategorií [14].

Irský úřad Irish Health Information and Quality Authority (HIQA) posuzoval pět studií, které sledovaly imunitní odpovědi ≥ 6 měsíců po infekci virem SARS-CoV-2, včetně dvou studií ≥ 8 měsíců po infekci. Studie obecně uváděly úbytek protilátkových odpovědí v pozdní rekonvalescenci (3–6 měsíců po infekci). U všech účastníků studie byly imunitní odpovědi T-buněk a paměťových B-buněk stále přítomné až osm měsíců po infekci, u mnoha případů ve zvýšených hladinách [15]. Souhrnně výsledky kohortových studií potvrzují, že ochranný účinek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 se pohybuje během sledovaného období pěti až sedmi měsíců v rozmezí 81 % až 100 % [16–21]; je však třeba ještě delší dobu sledování pro přesnější definování doby trvání ochrany. Tyto studie byly z velké části provedeny před vznikem nových variant koronaviru (VOC), pro něž Světová zdravotnická organizace stanovila pracovní definice v únoru 2021 [22].

Riziko, které představují nově vznikající varianty SARS-CoV-2

V dubnu roku 2020 se objevila varianta viru SARS-CoV-2 cirkulující u norků; potvrdila se tak schopnost viru adaptovat se na jiné živočišné druhy a zachovat si přitom schopnost přenosu a patogenitu u lidí [23]. ECDC zveřejnilo v únoru 2021 rychlé hodnocení rizik zaměřené na vznik a zvýšené šíření nových znepokojivých variant viru SARS-CoV-2, VOC (Variant Of Concern), které byly poprvé identifikovány ve Velké Británii (B.1.1.7), Jižní Africe (B.1.351) a Brazílii (P.1) [24]. U všech tří variant byla prokázána vyšší nakažlivost, navíc varianta B.1.1.7 je spojena se zvýšenou závažností onemocnění. Virus neutralizační kapacita protilátek chránící před reinfekcí původním koronavirem je u VOC snížena, zejména pokud nesou mutaci E484K [24,25].

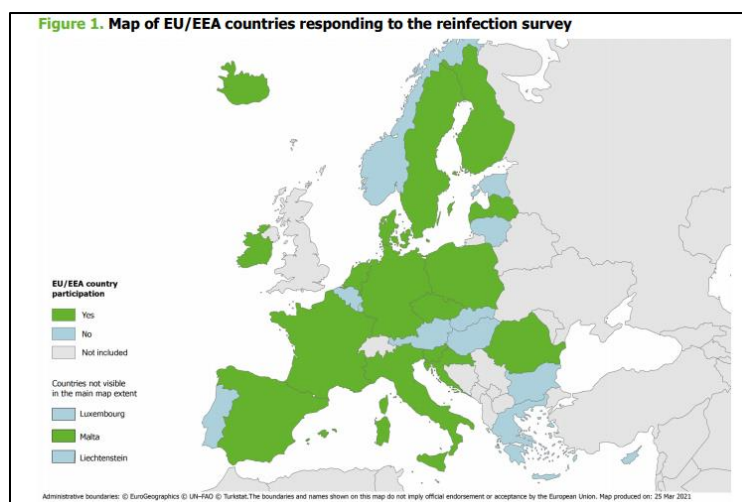
Závažnost onemocnění u osob s reinfekcí

Dosud bylo publikováno jen málo dat o závažnosti průběhu onemocnění u potvrzených případech reinfekce ve vztahu k první epizodě infekce [28–31]. Faktory, jako je infekční dávka, možné rozdíly mezi variantami SARS-CoV-2 a změny v celkovém zdravotním stavu člověka, mohou ovlivnit závažnost epizod reinfekce [32]. V systematickém přehledu Gidari et al. identifikovali 82 článků s 1350 opakovaně pozitivními případy PCR. Z těchto případů bylo v době opakované positivity PCR pouze 27,6 % pacientů symptomatických. Autoři analyzovali 9 případů podezření na reinfekci; byly definovány jako PCR pozitivita po zlepšení příznaků a minimálně dva odebrané negativní výtěry 24 hodin po první infekci. U žádného z případů nebylo zaznamenáno závažné onemocnění nebo komplikace v době předpokládané recidivy. Všichni testovaní pacienti ($n = 8$) měli protilátky proti podjednotce S1 a S2 spikeproteinu SARS-CoV-2 s dostatečnými titry bezprostředně před nebo během předpokládané recidivy. U těchto osob nebyl dělán test na kultivaci/viabilitu viru [7]. Studie však nestanovila minimální interval mezi epizodami infekcí a byla dokončena před objevením nových variant SARS-CoV-2.

Vzhledem k nedostatku dat o závažnosti onemocnění v populaci je důležité stanovit standardizované protokoly surveillance pro případy podezření na reinfekci v rámci EU / EEA a posoudit:

- celkový počet a výskyt případů podezření na reinfekci;
- riziko podezření na reinfekci novými variantami SARS-CoV-2; a
- závažnost případů podezření na reinfekci ve srovnání s prvními epizodami infekce.

Země účastníci se šetření ohledně reinfekcí (n=17)



Přehled zemí, stanovení case definice reinfekce, počet případů

Table 1. Summary of countries with a case definition for reinfection, a national reporting system and reinfection cases under investigation in 2020/2021, EU/EEA countries, February 2021

Country	Case definition	National reporting system	Cases under investigation	
			2020	2021
Croatia	Y	Y	8	6
Czechia	Y	N	281	
Denmark	Y	Y	367	161
Finland	N	N		
France	Y	Y		
Germany	Y	Y	101	169
Iceland	Y	Y	3	
Ireland	Y	Y	140	89
Italy	N	N		
Latvia	N	N	7	4
Malta	Y	Y	90*	
Netherlands	Y	Y	38	
Poland	N	N		
Romania	Y	Y	606	262
Slovenia	Y	N	16*	
Spain	Y	Y		
Sweden	Y	Y	230	
Total	13 (76%)	11 (65%)	1 887	691

Y: Yes. N: No.

Case numbers with an asterisk were not assigned to a specific year but were grouped under 2020 as this was more realistic given that the survey was sent in January 2021.

Přehled případů s reinfekcemi

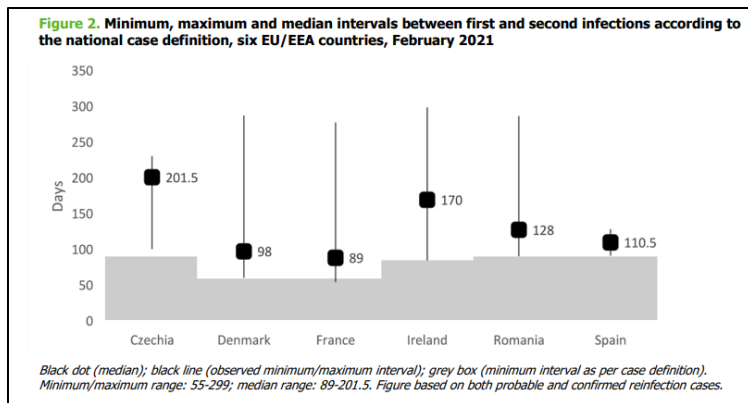
Table 2. Summary of case definition for reinfection, 13 EU/EEA countries, February 2021

Country (n=13)	Case definition				Episode 1 and 2			
	Interval (days)	Symptom-free period	Interval + PCR only	Variant	PCR	Sequence	RAT	Serology
Croatia	90	Y	Y	N	Y	Y	N	N
Czechia	90	Y	Y	N	Y	N	N	N
Denmark	60	N	Y	N	Y	Y	N	N
France	60	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y
Germany	90*							
Iceland	60*				Y	Y	N	N
Ireland	84	Y	Y	N	Y	N	N	N
Malta	45	N	Y	N	Y	N	N	N
Netherlands	60	Y	N	N	Y	Y	Y	N
Romania	90	N	N	N	Y	N	Y	N
Slovenia	90	N	Y	Y	Y	Y	N	Y
Spain	90	N	N	Y	Y	Y	Y	N
Sweden	90	N	Y	Y	Y	Y	N	N
Total (%)		5 (38)	7 (54)	4 (31)	12 (92)	8 (62)	4 (31)	2 (15)

Y: Yes. N: No. PCR: Polymerase chain reaction test; RAT: Rapid antigen test.

*Interval specified, with no additional criteria.

Přehled intervalů mezi první a druhou epizodou infekce, 6 států EU/EEA, leden 2021



Závěr

Případy reinfekce se zdají být vzácné, v současné době je zatím k dispozici málo dat. Na základě šetření mezi zeměmi EU / EEA většina z respondentů uvedla, že má svoji pracovní definici případu reinfekce a jejich národní systém zachytí případy reinfekce. Tyto definice, i když jsou si podobné, nebyly standardizovány.

Pro zjištění vlivu a dopadu reinfekcí SARS-CoV-2 v celé EU / EEA, zejména v souvislosti s objevujícími se variantami stanovilo ECDC surveillance definici případu při podezření na reinfekci, zavádějící nové proměnné pro zlepšení systematického hlášení prostřednictvím TESSy.

Návrh definice případu a proměnných TESSy

Surveillance zahrnuje popis epidemiologické situace u reinfekcí v EU / EEA včetně rizika reinfekce u případů infekce novými variantami viru SARS-CoV-2 (VOC). Definice případu při podezření na reinfekci covid-19 byla zveřejněna 15. března 2021 [33]:

Případ podezření na reinfekci virem SARS-CoV-2 je definován jako:

PCR pozitivní vzorek nebo pozitivní rychlý test na antigen (RAT) ≥ 60 dní po:

- předchozím pozitivním PCR;
- předchozím pozitivním RAT;
- předchozím pozitivním sérologickým vyšetřením (anti-spike IgG Ab).

Literatura:

1. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide, as of week 11, updated 25 March 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response. 21 September 2020. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>
3. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. Clin Microbiol Infect. 2021 Mar;27(3):315-8.

4. Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. A systematic review on the recurrence of SARSCoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Jan 28;1-10.
5. SeyedAlinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (COVID-19): A systematic review of current evidence. *World J Virol*. 2020 Dec 15;9(5):79-90.
6. Azam M, Sulistiana R, Ratnawati M, Fibriana AI, Bahrudin U, Widyaningrum D, et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Nov 26;10(1):20692.
7. Gidari A, Nofri M, Saccarelli L, Bastianelli S, Sabbatini S, Bozza S, et al. Is recurrence possible in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Case series and systematic review of literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;40(1):1-12.
8. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. 2020 Sep 17;11(1):4704.
9. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al. Antibody response to SARSCoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244126.
10. Shrotri M, van Schalkwyk MCI, Post N, Eddy D, Huntley C, Leeman D, et al. T cell response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245532.
11. Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? *Vaccine X*. 2020 Dec 11;6:100076.
12. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529).
13. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):562-9.
14. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong SW, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe*. 2021 Mar 23.
15. Health Information and Quality Authority. Duration of immunity (protection from reinfection) following SARSCoV-2 infection. 8 March 2021. Dublin: HIQA; 2021. Available at: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2021-03/Duration-of-protective-immunity_Evidence-Summary.pdf
16. 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*. 2021 Feb 11;384(6):533-40.
17. Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E, Simmons R, 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. *medRxiv*. 2021:2021.01.13.21249642.

18. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. medRxiv. 2021:2021.01.15.21249731.
19. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. J Infect. 2020 Dec 26.
20. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, Turenne W, Leonard S, Klesh R, et al. Real-world data suggest antibody positivity to SARS-CoV-2 is associated with a decreased risk of future infection. medRxiv. 2020:2020.12.18.20248336.
21. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Molbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. Lancet. 2021 Mar 17.
22. World Health Organization. Weekly epidemiological update - 25 February 2021. Geneva: WHO; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update> TECHNICAL REPORT Reinfection with SARS-CoV-2: implementation of a surveillance case definition within the EU/EEA
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. 12 November 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-new-sars-cov-2-variants-mink>
24. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update. 15 February 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccinefourteenth-update-february-2021>
25. World Health Organization. Weekly epidemiological update – 9 March 2021. Geneva: WHO; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---10-march-2021>
26. Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection and transmissibility associated with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. medRxiv. 2021:2021.01.28.21250680.
27. Fabiánová K, Kynčl J, Vlčková I, Jiřincová H, Košťálová J, Liptáková M, et al. COVID-19 reinfections. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2021;70(1):62-7.
28. Lee JS, Kim SY, Kim TS, Hong KH, Ryoo NH, Lee J, et al. Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection After Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 Nov 21.
29. Selvaraj V, Herman K, Dapaah-Afryie K. Severe, Symptomatic Reinfection in a Patient with COVID-19. R I Med J (2013). 2020 Nov 9;103(10):24-6.
30. Zucman N, Uhel F, Descamps D, Roux D, Ricard JD. Severe reinfection with South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2: A case report. Clin Infect Dis. 2021 Feb 10.
31. Adrielle Dos Santos L, Filho PGG, Silva AMF, Santos JVG, Santos DS, Aquino MM, et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. J Infect. 2021 Mar;82(3):399-406.

32. Ledford H. Coronavirus reinfections: three questions scientists are asking. *Nature*. 2020 Sep;585(7824):168-9.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance definitions for COVID-19. 15 March 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/surveillancedefinitions>
34. European Centre for Disease Prevention and Control. TESSy reporting protocol for COVID-19. 25 March 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/studyprotocols>
35. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 country overviews. 25 March 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <http://covid19-country-overviews.ecdc.europa.e>