

## Besmettelijkheid en einde isolatie na COVID-19 – deel 2. September 2020

### Achtergrond

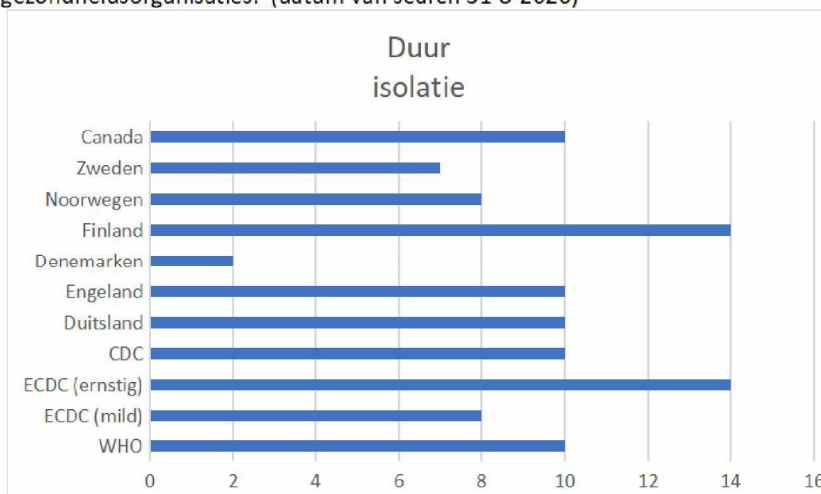
In het OMT advies van 4 mei is op basis van de tot dan toe bekende informatie over SARS-CoV-2 aangenomen dat patiënten buiten instellingen uit isolatie kunnen als zij minimaal 24 uur symptomenvrij zijn en minimaal 7 dagen na de EZD.

COVID-19-patiënt	Beschrijving	Advies opheffen isolatie
Buiten instellingen	Patiënt met COVID-19 in thuisituatie	Ten minste 24 uur symptomenvrij <sup>2</sup> EN minimaal 7 dagen na de start symptomen <sup>3</sup>

Naar aanleiding van een artikel uit Eurosurveillance waarin wordt gesteld dat indexen met milde klachten tot 10 dagen besmettelijk zijn, kwamen er vragen vanuit de wetenschapsjournalistiek (<https://www.volkskrant.nl/wetenschap/twijfels-na-corona-hoelang-blijf-je-besmettelijk~bf53e6b0/>) en is er een nieuwe literatuur search gedaan.

### Andere Europese landen

Allereerst is gekeken naar de landen om ons heen en de adviezen van de verschillende gezondheidsorganisaties. (datum van search 31-8-2020)



Adviesorgaan	Dagen	Voorwaarden
WHO	10	3 dagen klachtenvrij
CDC	10	24 uur koortsvrij en verbetering klachten
ECDC (mild)	8	3 dagen koortsvrij en verbetering andere symptomen
ECDC (ernstig)	14	3 dagen koortsvrij en verbetering andere symptomen
Land	Dagen	Voorwaarden
Canada	10	Geen koorts en klinisch verbeterd, nog hoesten mag.
Zweden	7	48 uur klachtenvrij. Een droge hoest, anosmie en ageusie mag nog bestaan.
Noorwegen	8	Arts bepaald of je uit isolatie mag
Finland	14	48 uur klachtenvrij
Denemarken	0	48 uur klachtenvrij. Anosmie en ageusie mag nog bestaan.
Engeland	10	Hoesten, anosmie en ageusie mogen nog bestaan.
Duitsland	10	48 uur klachtenvrij

### Internationale literatuur

Wat in de literatuur tot nu toe bekend was over de duur van de besmettelijkheid was gestoeld op de tijd dat de PCR positief bleef. Echter staat dit niet één op één gelijk aan besmettelijkheid. Een positieve PCR wil niet zeggen dat iemand nog besmettelijk is, het is alleen een bewijs dat er RNA van het virus is aangetoond.

Er is daarom gezocht naar literatuur waar ook viruskweken gedaan zijn om het virus aan te tonen. Op PubMed zoeken middels MESH termen levert voor COVID-19 momenteel niks op, vrije zoektermen geven veel resultaten welke niet allemaal relevant zijn voor de vraag. Daarnaast is ook gebruikt gemaakt van de referenties van de gevonden artikelen.

In augustus 2020 is een artikel in Eurosurveillance gepubliceerd over een Engels onderzoek.(1) Zij hadden 324 samples van 253 patiënten (asymptotisch of mild tot matig (92%), ernstig (8%)). De samples hebben ze geprobeerd te kweken. In 133 samples kon het virus worden gekweekt (111 patiënten). Er is geen significant verschil in Ct-waarde tussen de asymptomatische (Ct 31,23), mild tot matige (Ct 30,94) en de ernstige groep (Ct 32,55). Ze konden van de 62 samples van asymptomatische patiënten er 21 kweken, van de symptotische patiënten waren dat 112 van de 262 samples.

Hoe hoger de Ct waarde in des te minder samples kon virus gekweekt worden.

Indien samples in de 1e week na ontstaan van klachten werden afgenomen kon in 74% van de gevallen het virus gekweekt worden. In de tweede week was dit 20%. 10 dagen na start van de klachten was de waarschijnlijkheid om het virus te kunnen kweken 6%.

Meer dan de helft (n=130, 53%) van de geteste samples (van 91 patiënten) waren meer dan 7 dagen na het ontstaan van de symptomen afgenomen. 20,7% (27 samples van 18 patiënten) daarvan kon worden gekweekt. 25 van de 27 samples waar virus werd gekweekt was tussen 8 en 10 dagen na ontstaan van symptomen afgenomen.

*Bruikbaar: zeer goede vertegenwoordiging van de groep mild en matig zieken.*

*Toevoeging: Hadden de patiënten die nog positief zijn tussen de 8 en 10 dagen ook nog klachten op het moment dat ze getest worden? Ook interessant dat er geen verschil was in de asymptotaten, echter is de vraag hoe zij dan de dagen vanaf start symptomen tellen.*

In mei 2020 is in Clinical Infectious diseases een Canadees artikel gepubliceerd waar gekeken is naar de besmettelijkheid van SARS-CoV-2 door middel van viruskweek.(2) De samples zijn verkregen via routine zorg en surveillance en zijn nasopharyngeale swabs of endotracheaal. In totaal zijn 90 samples ingezet voor kweek, bij 26 (28,9%) samples werd er ook daadwerkelijk virus gekweekt. Deze samples waren afgenomen tot 8 dagen na het ontstaan van symptomen. De mediane Ct van alle samples was 23 (IQR 17-32), de mediane Ct van de gekweekte samples was 17 (IQR 16-18). In samples die 8 dagen of langer na het ontstaan van symptomen zijn afgenomen kon geen virus meer gekweekt worden. Tussen dag 1 en 5 is de kans dat de viruskweek positief is het grootst, met een piek op dag 3.

*Bruikbaar: ja, afgenomen in routine zorg en surveillance.*

*Toevoeging: Onduidelijk of deze patiënten asymptomatisch, mild, matig of ernstig ziek zijn.*

In april is er in Journal of Infectious diseases een Taiwanees case report verschenen waarin wordt beschreven dat een patiënt tot 18 dagen na start van symptomen nog virus gekweekt kan worden.(3) De patiënt bleef tot 9 dagen na start van de koorts subfebriel. De patiënt ontkende te hoesten maar er kon wel sputum worden verzameld. Toen er geen sputum meer werd opgegeven is er met fysiologisch zout een mondspoeling gedaan, het is niet bekend wanneer de patiënt stopte met het opgeven van sputum.

*Bruikbaar: slechts 1 patiënt, die ontkent te hoesten, maar wel sputum opgeeft, hierdoor niet duidelijk of alle symptomen wel goed in kaart zijn en hoe lang deze dus aanhielden.*

*Toevoeging:*

In April is in de European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases een studie uit Frankrijk, Marseille gepubliceerd(4). Zij hebben 183 samples (155 patiënten) op kweek gezet en konden daarvan 129 keer het virus kweken. Zij zagen een significante relatie tussen de Ct waarde en slagingskans om het virus te kweken. Boven een Ct waarde van 34 konden zij geen virus meer kweken. Samples met Ct waarden tussen de 13 en 17 konden allemaal gekweekt worden. Indien samples meer dan 8 dagen na het ontstaan van de symptomen waren afgenomen konden zij geen virus meer kweken en ook bij een Ct waarde van 34 of hoger werd er geen virus gekweekt.

*Bruikbaar: De methode uit het ziekenhuis kan niet worden herhaald in andere ziekenhuizen door een andere manieren van sample transport, RNA extractie en PCR primers. Onduidelijk of de patiënten asymptomatisch, mild, matig of ernstig ziek zijn, echter wel samples van de hele regio.*

*Toevoeging:*

In Juni is er in MedRxiv een artikel van Erasmus MC gepubliceerd.(5) Zij hebben gekeken naar de virus uitscheiding van 129 ernstig zieke patiënten opgenomen op medium of intensive care. 30 patiënten waren immuungecompromiteerd. Van de 129 patiënten hadden ze 690 samples, daarvan zijn er 62 (van in totaal 23 patiënten) gekweekt (9%). De mediane virale load in de kweek positieve samples lag hoger dan in de kweek negatieve samples. De mediane tijd na symptomen waarin de kweek positief bleef was 8 dagen (IQR 5-11), maar er zijn uitschieters naar 20 dagen. Hierin zien zij dat ernstig zieke patiënten een hogere virale load hebben. De mediane viral load is hoger in samples die konden worden gekweekt dan in samples waarin dit niet lukte.

*Bruikbaar: Beschrijft ernstige zieke patiënten, voor deze vraag minder bruikbaar.*

*Toevoeging: Zou interessant zijn als ze van de immuungecompromiteerde patiënten een aparte groep zouden maken.*

(deze is niet meegenomen in de presentatie) In mei is er een Amerikaans artikel in de NEJM gepubliceerd waarin een verpleeghuis is onderzocht. 10 dagen na de 1<sup>e</sup> casus in het verpleeghuis werd iedereen getest, ook degene niet al positief getest waren. Nog eens 7 dagen later werd iedereen die eerder negatief was en de mensen positief waren maar atypische of geen symptomen hadden. Van de 89 bewoners deden er 76 mee aan het prevalentie onderzoek, 48 (63%) waren er positief. 27 daarvan hadden geen symptomen op het moment van testen, echter ontwikkelde 24 van hen klachten in de 7 dagen na de test. 46 PCR positieve samples zijn ingezet voor kweek, 31 daarvan waren er positief. Virus werd gekweekt in samples afgenomen 6 dagen voor tot 9 dagen na symptomen. De Ct waarde voor de groepen waren gelijk, asymptomaten 25,5, presymptomen 23,1, atypische klachten 24,2, typische klachten 24,8.

**Overwegingen:**

De literatuur toont aan dat mensen met milde tot matige klachten tot 8 tot 10 dagen(1) na ontstaan van symptomen virus uit kunnen scheiden.

Viruskweek is een proces dat afhankelijk is van vele factoren en niet in alle omstandigheden lukt.(6) Het is zoals La Scola et al.(4) aangaf niet mogelijk om labs onderling uit te wisselen of te vergelijken. Er zijn nu echter meerdere onderzoeken uit verschillende labs die in eenzelfde tijdspad virus kunnen kweken. De onderzoeken, waarbij de Taiwanese case-report en de studie van het ErasmusMC buiten beschouwing wordt gelaten, tonen aan tot 10 dagen na start van symptomen het SARS-CoV-2 virus te kunnen kweken. Er is hierbij niet bekend of de patiënten ook tot die tijd symptomen hebben. Daarbij komt dat het kunnen kweken van het virus niet 1 op 1 gelijk staat aan het infecteren

## 5.1.2e

van anderen. Dat is onder meer afhankelijk van de dosis, de ontvankelijkheid van de andere, de klachten van de index etc.

Echter zijn het lagere aantallen die na 7 dagen nog positief zijn, in het artikel van Eurosurveillance(1) is dat 8,3% (27 van de 324 samples). Daarbij is het onduidelijk of deze mensen nog klachten hebben. Indien zij klachten zouden hebben, mogen ze in Nederland ook nog niet uit isolatie mogen. Een isolatie duur van 10 dagen voor alle patiënten buiten instellingen brengt veel consequenties met zich mee. Mensen die langer in isolatie moeten zijn langer verwijderd van hun omgeving, familie en vrienden, kunnen langer dan nu niet werken en deelnemen aan de maatschappij, dit kan van grote invloed zijn op de compliance en op de bereidheid tot testen. Daarnaast is de vraag of het kunnen kweken van het virus gelijk staat aan het kunnen infecteren en ziek maken van mensen in de omgeving.

Om de maatregelen proportioneel te houden is daarom mijn advies om de isolatie voor mensen buiten instellingen, die niet asymptomatisch of immuungecompromiteerd zijn op 7 dagen en minimaal 24 uur klachtenvrij te houden.

**Bronnen**

1. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(32).
2. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020.
3. Liu WD, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56.
4. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1059-61.
5. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv.* 2020:2020.06.08.20125310.
6. Hodinka RL. Point: is the era of viral culture over in the clinical microbiology laboratory? *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):2-4.