



Beleid SARS-CoV-2-PCR bij personen zonder klachten

Bijlage bij [LCI-richtlijn COVID-19](#) | versie 24 juni 2020 (versiebeheer zie onderaan deze pagina)

Het ministerie van VWS heeft aan het RIVM advies gevraagd met betrekking tot testen van mensen zonder klachten.

Inleiding

Een persoon is in het algemeen besmettelijk tijdens de symptomatische fase van infectie. Echter, verschillende onderzoeken laten zien dat de SARS-CoV-2-virusload in de bovenste luchtwegen het hoogst is net voor of tijdens de eerste ziektedag van COVID-19 [1-3]. Hierna neemt de virusload in de loop van dagen af totdat deze uiteindelijk niet meer detecteerbaar is. In deze fase van lage virusloads is aangetoond dat naarmate de virusload afneemt of als er een meetbare antistofrespons is de besmettelijkheid sterk vermindert [4-6]. Ook bij personen met zeer milde klachten kunnen hoge virusloads aantoonbaar zijn in de luchtwegen, maar er zijn aanwijzingen dat virusloads bij milde klachten meestal lager zijn [3, 7, 8]. Verder kan viraal RNA worden aangetoond voor het ontstaan van klachten, dus presymptomatisch. Op basis van de huidige literatuur duurt de presymptomatische fase 1-3 dagen voor het ontstaan van klachten [8-18]. Daarnaast is er toenemend bewijs voor asymptomatische infectie, maar vergelijkende studies naar virusloads in relatie tot besmettelijkheid ontbreken. Het is tot nu toe onduidelijk in welke mate pre/asymptomatische infecties bijdragen aan de verspreiding van SARS-CoV-2.

1. Geeft het voortschrijdend wetenschappelijk inzicht over asymptomatische overdracht van het virus aanleiding om gericht en in specifieke situaties personen zonder klachten te testen?

Uit meerdere studies blijkt dat het testen van personen zonder klachten mee kan helpen om de omvang van verspreiding in kaart te brengen. Testen van personen zonder klachten heeft echter ook nadelen, omdat uitslagen lastig te interpreteren zijn en een beperkte negatief voorspellende waarde hebben. In deze fase van de pandemie wordt testbeleid ingezet om zo goed mogelijk zicht te houden op virus circulatie, als onderdeel van het beleid om verspreiding van het virus maximaal in te perken en daarmee een tweede golf te voorkomen en in belangrijke mate te dempen. Het is op basis van de huidige kennis niet duidelijk of verschillen in testbeleid waarbij mensen zonder symptomen worden getest daadwerkelijkheid heeft bijgedragen aan het indammen. Hieronder wordt besproken wat voor- en nadelen zijn van inclusie van personen zonder symptomen in de huidige test strategie.

2. Hoe betrouwbaar is de PCR-testuitslag bij het asymptomatisch testen?

Klinische betrouwbaarheid heeft te maken met sensitiviteit en specificiteit van de test zelf, timing en kwaliteit van monsterafname en transport/opslag van monsters.

Is het mogelijk om een infectie aan te tonen bij een persoon zonder klachten?

Met de reguliere, sensitieve PCR-testen die in Nederland gebruikt worden kan op basis van de analytische sensitiviteit en specificiteit gesteld worden dat een infectie tijdens de pre/asymptomatische fase kan worden aangetoond.

Bij het vinden van een hoge virusload is het waarschijnlijk dat deze infectie recent is opgetreden en is het aannemelijk dat deze persoon besmettelijk is. Bij het aantonen van een lage virusload, is het niet duidelijk wanneer de infectie heeft plaatsgevonden en is het aannemelijk dat de besmettelijkheid gering is, hoewel een harde afkapwaarde lastig te bepalen is [4-6].

Is het mogelijk om een infectie uit te sluiten bij een persoon zonder klachten?

Het is niet mogelijk om op basis van RT-PCR testen een infectie uit te sluiten. Als het materiaal op de juiste manier is afgenomen is het bij een negatieve test wel mogelijk om te concluderen dat de persoon zeer waarschijnlijk niet besmettelijk is. Deze uitspraak geldt echter slechts voor het moment (dag) waarop de test is gedaan en geeft dus geen garantie dat de betreffende persoon negatief blijft.

Ook is het mogelijk dat iemand ten onrechte negatief test. Modelleren van 7 studies door Johns Hopkins Universiteit [19], waarin opeenvolgende monsters van m.n. opgenomen symptomatische patiënten zijn getest m.b.v. PCR, toont dat kort na infectie een hoog percentage fout-negatieven wordt gevonden, dat afneemt tot een geschat percentage van ongeveer 20 % op dag 8 na infectie (3 dagen na start symptomen) en daarna weer toeneemt. Vanwege de studieopzet is betrouwbaarheidsinterval breed in het geschatte percentage fout-negatieven in de periode voor het ontstaan van klachten.

Het gebruik van antistoftesten kan in de toekomst mogelijk een aanvulling zijn om de kans op infectie en besmettelijkheid vast te stellen, maar is op dit moment beperkt geëvalueerd.

Aselect asymptomatisch testen en fout-positieve testuitslagen

Grootschalig testen van asymptomatische personen met behulp van RT-PCR kan helpen om mensen zonder klachten op te sporen, maar ook aanleiding geven tot relatief veel fout-positieve testuitslagen. In het algemeen geldt dat, ook bij testen met een zeer hoge specificiteit zoals de SARS-CoV-2 PCR, een positief testresultaat in een populatie met een lage incidentie niet altijd wijst op een SARS-CoV-2-infectie, zeker als zwak positieve uitslagen worden verkregen. Met andere woorden, er is een lage positief voorspellende waarde [20]. In deze context kunnen positieve testuitslagen ten onrechte geïnterpreteerd worden als een infectie, met onterechte maatregelen als gevolg. Echter, juist zwak-positieve signalen kunnen bij hertesten een negatieve uitslag opleveren. In dit kader zou het beter zijn deze (onverwachte) bevindingen te confirmeren door een herhaalde afname enkele dagen later en zo van een juiste interpretatie te voorzien. De meerwaarde van het vinden van zwak-positieve personen is beperkt, tenzij dat onderdeel is van een BCO.

Samenvatting bezwaren grootschalig aselect testen van asymptomatische personen

Hieronder staan de bezwaren van grootschalig aselect testen van asymptomatische personen in de algemene populatie kort samengevat:

- Negatieve testen kunnen aanleiding geven tot een gevoel van schijnveiligheid
- Van het aantal positieve testen kunnen er relatief veel fout-positief zijn.
- Het aantonen van een lage virusload kan leiden tot verwarring over de te nemen acties, bijvoorbeeld wel of niet in quarantaine. Lage virus loads duiden zeer waarschijnlijk op een fase zonder

besmettelijkheid.

- Standaard screenen van asymptomatische personen zal een zeer lage opbrengst hebben en daarmee leiden tot inefficiënt gebruik van testcapaciteit.

Om deze redenen heeft asymptomatisch testen alleen meerwaarde bij welomschreven groepen.

3. In welke specifieke situaties heeft het testen van mensen zonder klachten meerwaarde in de zorg? Bijvoorbeeld het testen van alle bewoners en personeel bij uitbraken in instellingen? Dan wel het testen van nieuwe patiënten of bewoners die langer dan 24 uur zullen worden opgenomen (vergelijkbaar met internationale voorbeelden zoals Denemarken, België, Duitsland)?

Zie voor uitbraken in instellingen, zie 4.

Het vaststellen van het risico op COVID-19 bij bezoek aan zorgverleners, de eerste hulp, of opname in zorginstellingen wordt momenteel gedaan op basis van “triage aan de poort”, waarbij zowel vragen omtrent (ook milde) klachten een rol spelen als vragen naar mogelijke blootstelling aan personen met (verdenking) COVID-19. Hierbij geldt het principe dat personen zonder risico op COVID-19 en zonder klachten niet getest worden. Testen van iedereen bij opname kan tijdens een epidemische verheffing meerwaarde hebben, maar dat geldt niet bij lage prevalentie.

Asymptomatisch testen zou wel van meerwaarde kunnen zijn bij ouderen in zorginstellingen, bijvoorbeeld op het moment van opname in een zorginstelling, aangezien is gebleken dat de klinische presentatie van COVID-19 in deze groep zeer variabel kan zijn, en er sprake is van een verhoogd risico op ernstig beloop. Momenteel wordt de rol van SARS-CoV-2 verspreiding door atypische of asymptomatische infecties in verpleeghuizen onderzocht. Naar aanleiding van de uitkomsten van dat onderzoek kan een gericht advies opgesteld worden.

4. Heeft testen van mensen zonder klachten meerwaarde in het geval van uitbraken in andere regionale clusters (bijv recent bij slachthuizen, fruittelers, AZC)? Moet hierbij nog onderscheid worden gemaakt in type sectoren of beroepsgroepen (vitale sectoren/overige sectoren)?

Asymptomatisch testen heeft meerwaarde bij welomschreven groepen, waarbij sprake is van (verdenking op) een uitbraak (waarbij de verwachte pre-test kans hoger is dan het percentage positieven in de algemene bevolking), en de bevindingen gevolgen hebben voor het te volgen beleid ter preventie van verspreiding van SARS-CoV-2. Indicatiestelling voor asymptomatisch testen kan plaatsvinden in overleg met de GGD, LCI en/of in overleg met de afdeling infectiepreventie van het ziekenhuis in het kader van een ziekenhuisuitbraak. Bij de genoemde voorbeelden helpt asymptomatisch testen om de omvang van verspreiding in kaart te brengen.

Het advies is om hierbij geen onderscheid te maken in het type sector waarin de uitbraak plaatsvindt. Ook bij uitbraken binnen zorginstellingen kan er een rol zijn voor asymptomatisch testen van patiënten/bewoners en/of zorgpersoneel. Gericht advies voor verpleeghuizen zal volgen op basis van resultaten van bovengenoemd lopend onderzoek.

5. Hoe kan testen van mensen zonder klachten gericht ingezet worden naar aanleiding van bron- en contactonderzoek, al dan niet gebruikmakend van de tracersingsapp?

De toegevoegde waarde van testen van mensen zonder klachten binnen bron- en contactonderzoek zou kunnen liggen op meerdere gebieden:

- De omvang van een uitbraak kan sneller/beter in kaart worden gebracht (zie vraag 4)
- Besmette contacten kunnen eerder worden geïdentificeerd, waarmee de snelheid van vervolg-BCO kan worden bevorderd. Dit kan met name bij hoog-risico contacten van toegevoegde waarde zijn.
- Contacten zouden binnen de quarantaine periode als “niet besmettelijk” kunnen worden aangemerkt en daarbij bijvoorbeeld toegang krijgen tot hun werk, indien zij een cruciale functie bekleden, bijvoorbeeld in de zorg.

Nadelen van testen van mensen zonder klachten binnen bron- en contactonderzoek:

- Gezien de lange mogelijke incubatietijd zouden contacten zonder klachten frequent getest moeten worden, zowel ter vaststelling van een infectie (bullet 2 hierboven), als ter uitsluiting van infectie (bullet 3). Deze test indicatie is niet meegenomen in de berekening van de benodigde test capaciteit, maar is bij een relatief lage prevalentie haalbaar. Bij grotere volumina zou pooling van monsters overwogen kunnen worden op voorwaarde dat de kwaliteit en een korte doorlooptijd gegarandeerd kunnen worden.
- Frequent testen is belastend voor contacten en GGD en kan de testbereidheid negatief beïnvloeden
- Bij minder frequent testen, bijvoorbeeld op 2 of 3 dagen na contact, kan een negatief testresultaat ten onrechte als “veilig” worden beschouwd in de tussenliggende dagen, waarbij juist een risico op verdere verspreiding kan plaatsvinden. Dit risico is groter bij hoog-risico contacten.

Voor genoemde indicatie zou een combinatie van serologisch en virologisch testen zinvoller zijn. Op dit moment is het nog niet mogelijk om een uitspraak te doen of de voordelen opwegen tegen de nadelen. In onderzoeksverband zou dit verder kunnen worden bekeken.

Referenties:

1. He, X., et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med, 2020. 26(5): p. 672-675.
2. Kim, J.Y., et al., Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea. J Korean Med Sci, 2020. 35(7): p. e86.
3. Zou, L., et al., SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med, 2020. 382(12): p. 1177-1179.
4. Wolfel, R., et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature, 2020. 581(7809): p. 465-469.
5. van Kampen, J.J.A., et al., Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. medRxiv, 2020: p. 2020.06.08.20125310.
6. Bullard, J., et al., Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis, 2020.
7. Zhang, J., et al., An Asymptomatic Patient with COVID-19. Am J Respir Crit Care Med, 2020. 201(11): p. 1428-1429.

8. Yu, X., et al., SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care*, 2020. 24(1): p. 170.
9. Luo, Y., et al., Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of a Healthcare Provider, Wuhan, China. *Emerg Infect Dis*, 2020. 26(8).
10. Kimball, A., et al., Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020. 69(13): p. 377-381.
11. Hu, Z., et al., Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*, 2020. 63(5): p. 706-711.
12. Pan, X., et al., Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*, 2020. 20(4): p. 410-411.
13. Tong, Z.D., et al., Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*, 2020. 26(5): p. 1052-1054.
14. Huang, L., et al., Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J Infect*, 2020. 80(6): p. e1-e13.
15. Qian, G.Q., et al., Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM*, 2020.
16. Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
17. Wei, W.E., et al., Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(14): p. 411-415.
18. Rothe, C., et al., Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*, 2020. 382(10): p. 970-971.
19. Kucirka, L.M., et al., Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*, 2020.
20. Cohen, A.N. and B. Kessel, False positives in reverse transcription PCR testing for SARS-CoV-2. *medRxiv*, 2020: p. 2020.04.26.20080911.

Versiebeheer

- 24-06-2020: eerste versie.