



Datum: 14.12.2020

Trajanje izolacije bolnikov s covid-19 (posodobljeno 13. 12. 2020)

prof. dr. Janez Tomažič, dr. med. in prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med., v imenu konzilija Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

1. Uvod

Opredelitev trajanja infektivnosti SARS-CoV-2 ima velike posledice za javno zdravje in za obvladovanje okužb v zdravstvenih ustanovah. Prezgodnja ukinitve izolacije predstavlja tveganje za prenos okužbe. Nepotrebno podaljševanje izolacije pa je na eni strani zelo moteče za bolnike, na drugi strani pa so vse hujši problemi s pomanjkanjem bolniških postelj, po nepotrebnem se porablja osebna zaščitna oprema itd. Zelo pomembna so tudi ustrezna priporočila/smernice, ki omogočajo časovno ustrezno in varno vrnitev na delo okuženih zdravstvenih delavcev, zlasti v bolnišnicah, ki se soočajo s pomanjkanjem kadrov.

V začetnem obdobju pandemije sta bila pri večini hospitaliziranih bolnikov potrebna dva negativna izvida testa PCR brisa nosno-žrelnega prostora (okr. bris) za prekinitve izolacije. SARS-CoV-2 je najbolj nalezljiv v obdobju pojava simptomov in znakov (dva dni pred pojavom in pet dni po pojavu bolezni). Glede na rezultate številnih raziskav se infektivnost nato hitro zmanjša (1).

V prispevku prikazujemo dosedanje dokaze o trajanju infektivnosti SARS-CoV-2 in kdaj je varno prekiniti previdnostne ukrepe za izolacijo.

2. Ocenjevanje trajanja infektivnosti SARS-CoV-2:

2.1. Celična kultura

V številnih raziskavah so ocenjevali trajanje infektivnosti SARS-CoV-2 na temelju kultiviranja virusa v celičnih kulturah (zlati standard so Vero celice). Sposobnost SARS-CoV-2, da se razmnožuje v celičnih kulturah, je dober nadomestek za oceno infektivnosti (1). Pri poskusih na hrčkih je kužnost korelirala z dokazom virusa na Vero celičnih kulturah, ne pa le s pozitivnostjo PCR iz brisa (2).

S protivirusnim zdravljenjem vplivamo na skrajšanje obdobja do negativizacije virusnega bremena v dihalnih izločkih, vendar vpliv zdravljenja na kužnost še ni ugotovljen (3). V nobeni od raziskav (Nemčija, ZDA, Singapur, Francija, Kanada), v katerih so ocenjevali trajanje kužnosti pri bolnikih, ki niso bili kritično bolni ali niso imeli hude imunske motnje, virusa niso uspeli kultivirati po več kot desetih dnevih od začetka bolezni (4-8).

Pomembna je Nizozemska raziskava (van Kampen in sod.), ki je edinstvena zato, ker so bili vključeni kritično bolni in bolniki s hudo imunsko motnjo (8). Analizirali so potek bolezni in obdobje kužnosti pri 129 bolnikih: 69 % se jih je zdravilo v enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ), 31 % pa na oddelkih (potrebovali so kisik); 23 % bolnikov je imelo imunsko motnjo, ki so jo opredelili kot blago/zmerno ali hudo obliko (9) (Tabela 1). V različnih časovnih obdobjih bolezni so na celični kulturi testirali 690 vzorcev iz zgornjih in spodnjih dihalnih poti. Poprečni čas pomnoževanja virusa v celični kulturi je bil 8 dni (5-11 dni) po pojavu bolezni. Verjetnost prisotnih »virusov, ki so sposobni replikacije« je bila po 15 dnevih < 5 %. Najdaljši interval od začetka bolezni in dokaza virusne replikacije je bil 20 dni.

Tabela 1. Ocena stopnje imunske motnje glede na vzrok imunske pomanjkljivosti (9).

Stopnja IM	Vzrok IM: pridobljena/iatrogena/povzročena z zdravili	Prirojena IM
Huda	Alogenska PKMC (< 12 mesecev)	SCID
	GVHD po alogenski PKMC	XLA
	HIV-okužba z < 200 CD ₄ / mm ³	IFN
	Indukcijska kemoterapija pri pediatrični levkemiji	IgE sy
	Kemoterapija z > 7 dni trajajočo nevtropenijo	
	Presaditev čvrstih organov: presaditev pljuč (doživljensko); pri ostalih organih < 6 mesecev po indukciji; pri zavrnitvi >1 leto	
	Biološka zdravila, ki spreminjajo potek bolezni	
	Metilprednizolon > 24 mg , > 14 dni	
Blaga/zmerna	Vzdrževalna kemoterapija za krvne rake	CVID
	Kemoterapija za čvrste tumorje	KGB
	Avtologna PKMC	
	1 leto po presaditvi čvrstih organov in brez zavrnitve	
	HIV-okužba: nezaznavnost virusa in > 200 CD ₄ /mm ³	
	Uporaba metotreksata pri VRB	
	Metilprednizolon < 24 mg , < 14 dni	
	Ostale IM, kot npr. nezdravljene VRB, sladkorna bolezen itd	

IM = imunska motnja; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic; SCID = huda kombinirana prirojena imunska motnja; GVHD = bolezen presadka proti gostitelju; XLA = na X vezana agamaglobulinemija; IFN = pomanjkanje

receptorja za interferon; IgE sy = hiper IgE sindrom; CVID = splošna variabilna imunska motnja; KGB = kronična granulomatozna bolezen; VRB = vnetna revmatska bolezen

Številni bolniki so imeli vztrajajoče pozitivne teste PCR brisov več tednov oz. mesecev po kliničnem izboljšanju. Pri nekaterih bolnikih so bili po negativizaciji testi PCR brisa ponovno pozitivni (10, 11). Rezultati več raziskav kažejo, da imajo bolniki s hujšim potekom bolezni dlje časa zaznavno RNK v respiratornih kužninah (4, 12-14). Trajanje pozitivnosti testa PCR je daljše v spodnjih dihalnih poteh v primerjavi z zgornjimi dihalnimi potmi (14-16).

Rezultati številnih raziskav tudi kažejo, da vztrajajoče pozitivni testi PCR in ponovno pozitivni testi PCR, pri osebi, ki je imela že negativen test PCR, ne odražajo prisotnosti »virusov, ki so sposobni replikacije« in v tem primeru do prenosa okužbe na druge osebe ne pride (17, 18). Subgenomski fragmenti RNK so tesno povezani z znotrajceličnimi vezikli, ki jih ščitijo pred razgradnjo s strani gostiteljevih encimov, zato so testi PCR pri mnogih bolnikih vztrajno pozitivni (19).

2.2. Ct vrednost

Ct vrednost (cycle threshold = prag cikla) pomeni število ciklov PCR, ki so potrebni, da fluorescenca vzorca preseže v naprej določen prag. Vrednost Ct je načeloma obratno sorazmerna s količino nukleinske kisline virusa, ki je prisotna v respiratorni kužnini. Čim manjša je Ct vrednost, tem večja je predvidena količina nukleinske kisline virusa; vendar je vrednost Ct potrebno razlagati z zadržkom, saj ne odraža resničnega virusnega bremena in tudi ne viabilnosti virusa. Test PCR, ki ga uporabljamo za rutinsko diagnostiko covid-19, je kvalitativen test. Pri večini testov PCR za SARS-CoV-2 je mejna vrednost (cut off) za pozitiven rezultat $Ct < 40$. Bolniki v zgodnjem obdobju okužbe imajo običajno vrednosti Ct 20 do 30 ali manj (20).

2.3. Epidemiološki podatki

Pomemben vpogled v obdobja kužnosti covid-19 in s tem povezano dinamiko prenosa SARS-CoV-2, nam kaže tajvanska prospektivna raziskava, v katero je bilo vključenih prvih 100 mikrobiološko potrjenih primerov covid-19 in njihovih 2761 tesnih stikov, ki so jih spremljali v obdobju njihove 14-dnevne karantene. Stopnja sekundarnega prenosa SARS-CoV-2 med 1818 kontakti, ki so bili izpostavljeni okužbi pred pojavom oziroma v prvih petih dneh od pojava simptomov in znakov bolezni pri indeksnih primerih, je bila 0.7 %, med 852 kontakti, ki so bili izpostavljeni okužbi po 5. dnevu, pa se ni okužil nihče (ni bilo sekundarnih prenosov). Izsledki opisane raziskave kažejo, da se večina prenosov okužbe s SARS-CoV-2 zgodi v začetnem obdobju bolezni oz. že nekaj dni pred pojavom simptomov in znakov pri indeksnih primerih. Pri hudo bolnih je bila verjetnost prenosa okužbe štiri krat večja (21).

3. Smernice trajanja izolacije bolnikov s covid-19 (povzeto po 1, 22, 23)

Za stopnjo imunske motnje glej Tabelo 1, za stopnjo bolezni pa Tabelo 2

A. Brezsimptomne osebe:

1. Brez hude imunske motnje: 10 dni od prvega pozitivnega testa PCR brisa nosno-žrelnega prostora.
2. S hudo imunsko motnjo: 20 dni od prvega pozitivnega testa PCR brisa nosno-žrelnega prostora.

B. Blaga/zmerna bolezen covid-19 (večinoma so to ambulantno vodeni bolniki, včasih pa so tudi hospitalizirani):

1. Brez hude imunske motnje: 10 dni od začetka bolezni + 48 ur od normalizacije telesne temperature in začetka umirjanja simptomov in znakov*.
2. S hudo imunsko motnjo: 20 dni od začetka bolezni + 48 ur od normalizacije telesne temperature in začetka umirjanja simptomov in znakov*.

C. Huda bolezen covid-19: 20 dni od začetka bolezni + 48 ur od normalizacije telesne temperature in začetka umirjanja simptomov in znakov.

D.

- Kritično bolni: Upoštevamo časovni interval 20 dni po začetku bolezni in dvakrat negativni test PCR v brisu nosno-žrelnega prostora ali aspirata sapnice (v kolikor je to tehnično možno) v razmaku vsaj 24 ur. V kolikor je test PCR še pozitiven, se pozanimamo za vrednost Ct in napravimo serologijo. Ob vrednosti Ct > 30 in prisotnih IgG protitelesih bolnik ne potrebuje več izolacije in to zabeležimo v odpustnico: »Bolnik po kliničnih in mikrobioloških kriterijih ni več kužen in izolacija ni potrebna« (vrednosti Ct ni treba zabeležiti v odpustnico). Dogovor glede mikrobiološke diagnostike je dosežen med UKCL in IMI (Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MFUL) in ne velja za odvzeme izven UKCL in za diagnostiko, opravljeno v drugih ustanovah, ker lahko prihaja do odstopanj – metoda (določanje vrednosti Ct) ni standardizirana. Druge bolnišnice naj se posvetujejo z laboratorijem, ki za njih izvaja mikrobiološko diagnostiko covid-19.

- Bolniki s hudo imunsko motnjo: Upoštevamo časovni interval 20 dni po začetku bolezni in dvakrat negativni test PCR v brisu nosno-žrelnega prostora ali aspirata sapnice (v kolikor je to tehnično možno). Če je izvid pozitiven, ga ponovimo čez 7 dni: bolnik potrebuje izolacijo ves čas vztrajanja pozitivnega testa PCR (pri četrtem pozitivnem testu PCR priporočamo posvet z infektologom).

*pomeni, da mora biti bolnik brez vročine, ko zaključimo z izolacijo, ki zato lahko traja tudi > 10 dni.

Tabela 2. Stopnja bolezn covid-19 (22)

Blaga bolezen	Osebe, ki imajo katerega od simptomov in znakov covid-19 (npr. vročino, kašelj, vneto grlo, slabo počutje, glavobol, bolečine v mišicah), brez kratke sape, dispneje ali nenormalne slikovne preiskave pljuč.
Zmerna bolezen	Osebe, ki imajo glede na klinično oceno ali slikovne preiskave okužbo spodnjih dihal in nasičenost kisika (SpO ₂) v krvi ≥ 94 %.
Huda bolezen	Osebe s frekvenco dihanja > 30/minuto, SpO ₂ < 94 % (ali če pri bolnikih s kronično hipoksemijo pride do znižanja za > 3% od izhodiščne vrednosti), razmerje med arterijskim parcialnim tlakom kisika in deležem vdihnjene kisika (PaO ₂ / FiO ₂) < 300 mmHg ali prisotnostjo pljučnih infiltratov v obsegu > 50 % pljučnega parenhima.
Kritično bolni	Osebe z dihalno odpovedjo, septičnim šokom in/ali večorgansko odpovedjo.

4. Smernice za bolnike s covid-19, ki so ozdraveli in imajo v obdobju 3 mesecev po začetku bolezn covid-19 vztrajajoči ali ponovno pozitiven test PCR brisa nosno-žrelnega prostora (22)

Bresimptomne osebe: v obdobju 3 mesecev po začetku bolezn covid-19 ni potrebno ponovno testiranje tudi ob pozitivni epidemiološki anamnezi.

Simptomatske osebe: če se pojavijo novi simptomi in znaki v obdobju 3 mesecev po začetku bolezn in ne gre za drugo etiologijo (npr. pljučna embolija, miokarditis, AMI, okužba sečil itd.), razmisli o ponovnem testiranju, še posebno ob pozitivni epidemiološki anamnezi. V primeru pozitivnega izvida je potrebna izolacija in ocena izvidov (posvet z infektologom): če gre za ponovno okužbo oz. jo ne moremo ovreči, je potrebno nadaljevati z izolacijo in se držati smernic, opisanih pod Točko 3 (glej zgoraj).

Če je ponovno pozitiven test PCR brisa nosno-žrelnega prostora po več kot 3 mesecih od začetka bolezn covid-19, se je treba posvetovati z infektologom.

Za ugotavljanje prisotnosti ali odsotnosti bolezn covid-19 ali ponovitve bolezn se ne uporablja serološkega testiranja (22).

Vse osebe, ki so prebolele covid-19, se morajo glede preventive obnašati enako kot osebe, ki niso prebolele bolezn, ker pri posamezniku ne vemo, koliko dolgo traja imunost in ali pri ponovni okužbi brezsimptomne osebe lahko prenaša viruse na druge ljudi.

5. Literatura

1. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Rhee C, Kanjilal S, Meghan Baker M, Michael Klompas M. Duration of SARS-CoV-2 Infectivity: When is it Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa1249/5896916.
2. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020; 583: 834-8.
3. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395(10238): 1695-704.
4. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465-9.
5. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, 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. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2020; 39(6): 1059-61.
6. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa638.
7. Young B, Ong SW, Ng LF, et al. Immunological and viral correlates of COVID-19 disease severity: a prospective cohort study of the first 100 patients in Singapore. *Lancet* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa1280.
8. van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.06.08.20125310.
9. Fraaij PL, Schutten M, Javouhey E, et al. Viral shedding and susceptibility to oseltamivir in hospitalized immunocompromised patients with influenza resistance information study (IRIS). *Antiviral Therapy* 2015; 20: 633-42.
10. Juan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa398.
11. Tang X, Zhao S, He D, et al. Positive RT-PCR tests among discharged COVID-19 patients in Shenzhen, China. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2020; doi: 10.1017/ice.2020.134.
12. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine* 2020; 26(5): 672-5.

13. Li J, Zhang L, Liu B, Song D. Case Report: Viral Shedding for 60 Days in a Woman with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102(6): 1210-3.
14. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj* 2020; 369: 1443.
15. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1698-707.
16. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1039-43.
17. Lu J, Peng J, Xiong Q, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.06.15.20131748.
18. Korean CDC: Findings from investigation and analysis of re-positive cases (May 19th, 2020). Available at: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>.
19. Alexandersen S, Chamings A, Bhatta TR. SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. *MedRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.06.01.20119750.
20. van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2020; 128: 104412.
21. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA internal medicine* 2020; 180(9): 1156-63.
22. Centers for Disease Control and Prevention: Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19 (Updated October 19, 2020). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>. Accessed December 10, 2020.
23. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html

