



Federatie
**Medisch
Specialisten**

LEIDRAAD

Niet meer besmettelijk na COVID- 19 infectie

Samenstelling van het Expertiseteam Infectiepreventie

Deze leidraad is geformuleerd door het expertiseteam infectiepreventie van de Federatie Medisch Specialisten. Het expertiseteam is in het leven geroepen om te adviseren met betrekking tot de beoordeling en beantwoording van de binnenkomende vragen met betrekking tot infectiepreventie. Alle werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep.

Samenstelling van de werkgroep

Andreas Voss, arts-microbioloog, Radboud universitair medisch centrum/Canisius Wilhelmina Ziekenhuis – NVMM, voorzitter

Alex Friedrich, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen - NVMM

Joost Hopman, arts-microbioloog, Radboud universitair medisch centrum - NVMM

Jan Kluytmans, arts-microbioloog, Amphia ziekenhuis/Universitair Medisch Centrum Utrecht - NVMM

Rosa van Mansfeld, arts-microbioloog, Amsterdam Universitair Medische Centra – NVMM

Emile Schippers, internist-infectioloog, Hagaziekenhuis/LUMC - NIV/NVII

Astrid Oude Lashof, internist-infectioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum - NIV/NVII

Karin Ellen Veldkamp, arts-microbioloog, Leids Universitair Medisch Centrum - NVMM

Margreet Vos, arts-microbioloog, Erasmus Medisch Centrum - NVMM

Heiman Wertheim, arts-microbioloog, Radboud universitair medisch centrum – NVMM

Bij het opstellen van het document hebben vertegenwoordigers van de volgende wetenschappelijke verenigingen meegelezen en de werkgroep van commentaar voorzien: Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), Nederlandse Vereniging van Medisch Microbiologie (NVMM), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC), Nederlandse Vereniging van Klinische Geriatrie (NVKG).

Met ondersteuning van

Haitske Graveland, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Disclaimer

Algemeen

Deze leidraad is geformuleerd door het Expertiseteam Infectiepreventie van de Federatie Medisch Specialisten. Alle leden van het Expertiseteam Infectiepreventie zijn door de betreffende wetenschappelijke verenigingen gemandateerd. Het Expertiseteam Infectiepreventie heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van deze leidraad. Desondanks accepteren zij en de Federatie Medisch Specialisten geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van deze leidraad.

Copyright

De in deze leidraad getoonde informatie is eigendom van de Federatie Medisch Specialisten. De informatie uit deze leidraad mag, ongeacht de verschijningsvorm, niet worden gewijzigd, niet gewijzigd worden gereproduceerd of gedistribueerd, en ook niet worden gebruikt voor commerciële doeleinden, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Federatie Medisch Specialisten.

Looptijd

Deze leidraad is geldig vanaf 29 april 2020.

Deze leidraad kan tussentijds worden bijgewerkt en/of gewijzigd. De meest actuele versie is de versie die staat op de website van de Federatie Medisch Specialisten.

Inhoudsopgave

Samenstelling van het Expertiseteam Infectiepreventie	2
Disclaimer	2
Inleiding	6
Standpunt	6
Literatuur	7
Bijlage 1	8
Versiebeheer	5

Versiebeheer

Versie	datum	Wijziging
1	29 april 2020	Eerste oplevering
2	11 mei 2020	Tekstuele wijziging pagina 5, overweging I: "Overwegingen om patiënt vrij te verklaren van COVID-19 als deze geen symptomen meer heeft".
3	26 mei 2020	Toevoegen van voetnoot pagina 5-6 – toelichting klachten: #Op basis van de WHO beschrijving hanteert het expertiseteam voor milde klachten: bovenste luchtwegklachten of aspecifieke klachten zonder aanwijzingen (klinisch of op beeldvorming) van een pneumonie die slechts enkele dagen (max. 5) aanhouden. Voor uitgebreidere beschrijving van klachten en toepassen van categorisering zie document WHO.
4	12 juni 2020	Recente literatuur toegevoegd m.b.t. virus kweek: (Bullard 2020, To 2020) + Bijlage 1 toegevoegd – zoekstrategie literatuur update. Toegevoegd aan literatuur: Mermel (2020).
5	7 juli 2020	Literatuurupdate: Toegevoegd Huang 2020, Kampen 2020, La Scola 2020 Bijlage 1: literatuursamenvatting geupdate. (Huang 2020, Kampen 2020, La Scola 2020)

Inleiding

Tot op heden werd aangehouden dat een COVID-19 patiënt na 24 uur volledig symptoomvrij te zijn niet meer geïsoleerd hoeft te worden en volledig kan deelnemen in de samenleving volgens de huidige afspraken. Patiënten die opgenomen zijn (geweest) in het ziekenhuis hebben vaak nog rest (hoest) klachten en dan is het niet duidelijk wanneer isolatiemaatregelen kunnen worden opgeheven. Er is een toenemende behoefte aan criteria om isolatie op te heffen/patiënten COVID-19 vrij te verklaren, en er komt langzaam meer informatie beschikbaar over de 'viral shedding' en de betekenis daarvan voor de besmettelijkheid van patiënten. De duur en de locatie van shedding van nog levensvatbaar virus blijkt afhankelijk te zijn van de ernst van de doorgemaakte ziekte. Een positieve PCR is een indicatie voor de load van nog aanwezig virus, maar wil niet zeggen dat het aangetoonde virus nog infectieus is. Dit kan slechts worden aangetoond met een viruskweek. Slechts een beperkt aantal studies bevestigen SARS-CoV-2 met behulp van virus kweek (Bullard 2020, To 2020, Wölfel, 2020, Huang 2020, Kampen 2020, La Scola 2020). De termijnen en de marges die in onderstaand standpunt genoemd worden zijn gebaseerd op literatuur en internationale richtlijnen die tot nu toe beschikbaar zijn.

Standpunt

Om een positieve patiënt na een COVID-19 niet meer als besmettelijk te beschouwen (COVID-19 vrij) wordt geadviseerd de volgende overwegingen in acht te nemen:

- I. Overwegingen om patiënt vrij te verklaren van COVID-19 als deze geen symptomen meer heeft:
 - Minstens 7 dagen** na eerste ziektedag (bij alleen milde klachten[#]) **EN** 48 uur* klachtenvrij tot 14 dagen** na eerste ziektedag (bij matig tot ernstige klachten en immuungecompromiteerden) **EN** 48 uur* klachtenvrij
 - Overweeg bij immuungecompromiteerden indien beschikbaar na klachten een PCR nasopharynx/keel-neus.

N.B. Bij her-optreden van symptomen opnieuw testen (i.v.m. mogelijk bifasisch verloop)
N.B. Positieve medewerker: indien medewerker cruciaal is voor de zorg en het geen optie is om thuis te blijven dan kan medewerker aan het werk met PBM (chirurgisch mond neusmasker) tot 7-14 d na eerste ziektedag (afhankelijk van de ernst klachten, zie boven) EN 48 uur klachtenvrij.*
- II. Overwegingen om patiënt vrij te verklaren van COVID-19 bij aanhoudende hoestklachten/preexistente klachten:
 - Minstens 14 dagen** na eerste ziektedag **EN** 48 uur* klinisch verbeterd (respiratoir en infectieus en op beeldvorming ter beoordeling klinisch team)
 - Optioneel: 1 maal negatieve PCR test van sputum/nasopharynx/keel-neus
- III. Overwegingen om patiënt vrij te verklaren van COVID-19 bij een nog beademde en/of tracheostoma patiënt:
 - Minstens 21 dagen** na eerste ziektedag **EN** 48 uur* klinisch hersteld (ter beoordeling klinisch team) **EN** 2 maal negatieve PCR test van (diep) luchtweg materiaal met minstens 24 uur tussen de 2 afnames.

**48 uur +/- 24 uur aangezien bij gebrek aan evidence hier geen precieze uitspraak over gedaan kan worden.*

***op basis van de tot op heden geringe beschikbare literatuur en preliminaire resultaten is er na lichte klachten geen virus meer aantoonbaar in de kweek na meer dan 7 dagen en bij mildere/ernstige klachten niet meer na 14 dagen en wordt een positieve patiënt op basis daarvan niet meer besmettelijk beschouwd. Bij een nog beademde en/of tracheostoma patiënt kan voor een grotere marge gekozen worden.*

Op basis van de WHO beschrijving hanteert het expertiseteam voor milde klachten: bovenste luchtwegklachten of aspecifieke klachten zonder aanwijzingen (klinisch of op beeldvorming) van een pneumonie die slechts enkele dagen (max. 5) aanhouden. Voor uitgebreidere beschrijving van klachten en toepassen van categorisering zie document WHO.

Literatuur

Bullard, J. and Dust, K. et al. (2020) Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa638, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>

Mermel (2020) Disposition of Patients with COVID-19 Infection Whose Respiratory Specimens Remain SARS-CoV-2 PCR-Positive. *Infection Control & Hospital Epidemiology* as part of the Cambridge Coronavirus Collection. DOI: 10.1017/ice.2020.286

Nisreen M and Okba, M et al. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *EID Volume 26, Number 7—July 2020* <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0841>

ECDC 8 april 2020 “Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update”.

To, K. and Tsang, O et al. (2020) Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa149. doi.org/10.1093/cid/ciaa149

WHO, 13 maart 2020. “Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected”.

Wölfel R, and Corman M, et al. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. [Epub ahead of print]

Huang, C. and Lee, K. et al. (2020) Culture-based virus isolation to evaluate potential infectivity of clinical specimens. *JCM Accepted Manuscript Posted Online 9 June 2020 J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.01068-202 tested for COVID-19

Kampen van, J. and Vijver van de D. et al. (2020) Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID19): duration and key determinants. medRxiv preprint, <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125310doi>

La Scola, B. and Le Bideau, M. et al. (2020) 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* (2020) 39:1059–1061 <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9>

Bijlage 1

Update literatuur - Niet meer besmettelijk na COVID19 infectie

Datum: 01-06-2020 / 30-06-2020

Uitgangsvraag

Wanneer kan een COVID19 patiënt vrij verklaart worden van ziekte en kunnen isolatiemaatregelen worden opgeheven?

Inleiding

Tot op heden werd aangehouden dat een COVID-19 patiënt na 24 uur volledig symptoomvrij te zijn niet meer geïsoleerd hoeft te worden en volledig kan deelnemen in de samenleving volgens de huidige afspraken. Patiënten die opgenomen zijn (geweest) in het ziekenhuis hebben vaak nog rest (hoest) klachten en dan is het niet duidelijk wanneer isolatiemaatregelen kunnen worden opgeheven. Er is een toenemende behoefte aan criteria om isolatie op te heffen/patiënten COVID19 vrij te verklaren, en er komt langzaam meer informatie beschikbaar over de 'viral shedding' en de betekenis daarvan voor de besmettelijkheid van patiënten. De duur en de locatie van shedding van nog levensvatbaar virus blijkt afhankelijk te zijn van de ernst van de doorgemaakte ziekte. Veruit de meeste studies tonen viraal RNA in patiënten aan met behulp van PCR. Het aantonen van viraal genetisch materiaal met behulp van PCR geeft echter onvoldoende inzicht in potentiële besmettelijkheid en mogelijkheid van spreiding van het virus.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wanneer kan een COVID19 patiënt vrij verklaart worden van ziekte en kunnen isolatiemaatregelen worden opgeheven? Tot hoeveel dagen na start van symptomen is er infectieus (kweekbaar) virus aantoonbaar in de COVID19 patiënt?

P: patiënten met bevestigde COVID-19 infectie

I: -

C: -

O: Aantal dagen waarbij infectieus virus kan worden aangetoond na start symptomen

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het aan tonen van levend virus een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases PubMed, Embase, Google Scholar, WHO en Medrxiv is op 26 mei 2020 met relevante zoektermen gezocht naar studies waarbij gekeken is naar de aan- of afwezigheid en duur van levend virus; virus shedding en viral load van SARS-Cov-2 bij COVID19 patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 417 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: inclusie van patiënten met bevestigde COVID-19 infectie – waarbij in seriële monsternamen gekeken is naar de duur van uitscheiding van SARS-CoV-2 en de aanwezigheid van levend virus via kweek werd bevestigd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 56 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 54 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Op 25 juni 2020 is er opnieuw gezocht naar studies waarbij gekeken is naar aan- of afwezigheid en duur van levend virus; virus shedding en viral load van SARS-CoV-2 bij COVID19 patiënten. De zoekstrategie is hierbij nog meer specifiek ingezet op studies die virus hebben gekweekt. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 49 nieuwe treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de hierboven genoemde selectiecriteria. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 4 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 2 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd. Tevens werd 1 extra studie geïnccludeerd (van Kampen 2020), een pre-print publicatie.

Resultaten

Twee studies werden opgenomen in de literatuuranalyse en zijn hieronder samengevat.

Literatuursamenvatting

Bullard 2020, toonde in een retrospectieve cross-sectional studie aan dat SARS-CoV-2 uit positieve luchtweg monsters met een RT-PCR Ct waarde ≥ 24 en ≥ 8 dagen symptomen geen levend virus meer gekweekt kon worden wanneer deze geïnculeerd werden op Vero cellen.

In totaal werden 90 monsters (nasopharynx en endotracheaal) geanalyseerd, afkomstig van Canadese COVID-19 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 45 jaar. De monsters werden verzameld tijdens routine surveillance en ingevroren totdat de kweek werd ingezet. De monsters in deze studie waren positief voor SARS-CoV-2 bevestigd met RT-PCR vanaf het begin van de symptomen (dag 0) tot 21 dagen na het begin van de symptomen. Tot 8 dagen na start symptomen werden positieve kweken waargenomen.

Multivariate logistische regressie analyse waarbij een positieve kweek als voorspellende variabele werd meegenomen, toonde aan dat Ct-waarde significant geassocieerd was met een de kweekresultaten (OR 0,64 95% BI 0,49-0,84, $p < 0,001$). Voor elke toename van de Ct-eenheid nam de kans (odds) op een positieve kweek met 36% af. De tijd tussen start van symptomen en testen (STT) was tevens significant geassocieerd met het kweek resultaat (OR 0,63, 95% BI 0,42-0,94, $p = 0,025$). Voor elke dag toename in STT, daalde de kans op een positieve kweek met 37%.

To 2020, toont SARS-CoV-2 aan in speeksel van 11/12 COVID19 bevestigde patiënten uit Hong Kong. De gemiddelde leeftijd was 62,5 jaar, 5 vrouwen en 7 mannen. Bij 6 patiënten werden meerdere speeksel monsters afgenomen. De frequentie wordt echter niet genoemd in de publicatie. SARS-CoV-2 werd aangetoond door middel van RT-PCR. Tevens werd het virus gekweekt door inoculatie op Vero cellen waarbij het cytopatische effect dagelijks, tot 7 dagen werd bekeken. Herhaalde monsternamen liet een afname zien in viral load na ziekenhuisopname. Bij 1 patiënt werd het virus 11 dagen na opname nog aangetoond met PCR. Ten tijde van publicatie waren kweek uitslagen positief voor 3 patiënten en negatief voor 2 patiënten. Het is niet beschreven welke monsters dit betrof en op welk tijdstip van ziekte de kweek is ingezet.

Drie studies uit de search update van 25 juni 2020 werden opgenomen in de literatuuranalyse en zijn hieronder samengevat.

Huang 2020, onderzocht de mogelijke correlatie tussen aantoonbaar viraal RNA m.b.v. RT-PCR en kweekbaar virus in klinische monsters van COVID-19 patiënten. Er werden 60 viruskweken uitgevoerd van monsters afkomstig van 50, met RT-PCR bevestigde, COVID-19 patiënten uit Taiwan.

Het virus kon gekweekt worden uit 34 monsters, 12 keel, 9 nasopharynx en 2 sputum monsters. De Ct-waarden van de kweekbare en niet kweekbare monsters werden met elkaar vergeleken. De kweekbare monsters werden gekenmerkt door een significant lagere Ct-waarde voor alle drie de geteste genen (nsp12, E en N-gen). De hoogste Ct-waarde die voldoende was voor isolatie van het virus was Ct-waarde 31,47, 31,46 en 35,2 voor het nsp12, E- en N-gen, respectievelijk. De viral load werd verder geëvalueerd door het bestuderen van de genoomkopie aantallen van de 3 genen. Het laagste aantal kopieën dat vereist was voor virusisolatie, werd bepaald op 5,4, 6,0 en 5,7 log¹⁰ genoomkopieën/ml monster voor het detecteren van respectievelijk het nsp12-, E- en N-gen. Monsters met kweekbaar virus worden gekenmerkt door hoge kopieaantallen. De resultaten van dit onderzoek geven nieuwe inzichten in de besmettelijkheid van Covid-19 patiënten. Echter sampling bias door de afname van verschillende typen monsters, timing van verzameling en verschillende type opslag van monsters voorafgaand aan analyse (invriezen) en tevens de beperkte steekproefgrootte kunnen de resultaten van dit onderzoek hebben vertekend.

Kampen 2020, onderzocht in de periode 8 maart 2020 tot 8 april 2020 luchtwegmonsters (690) van 129 Covid-19 patiënten opgenomen in het Erasmus MC te Rotterdam, Nederland. Van deze patiënten werden er 89 patiënten (69,0%) opgenomen op de intensive care en 40 patiënten (31,0%) op de medium care. De monsters werden onderzocht met behulp van RT-PCR. Tevens werd de aanwezigheid van infectieus virus onderzocht met behulp van virus kweek. Bij 23 van de 129 patiënten (17,8%) werd besmettelijke virusuitscheiding gedetecteerd. De mediane duur van de uitscheiding was 8 dagen na het begin van de symptomen (IQR 5-11) en de waarschijnlijkheid dat het infectieuze virus werd opgespoord daalde tot minder dan 5% na 15,2 dagen na het begin van de symptomen (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 13,4 - 17,2). Multivariate analyses toonde een verband aan tussen de virale load boven 7 log¹⁰ RNA-kopieën / ml en isolatie van infectieuze SARS-CoV-2 uit de luchtwegen (OR; BI 14,7 (3,57-58,1; p <0,001).

La Scola 2020, vonden een correlatie tussen Ct-waarden van de RT-PCR (E-gen) en het kunnen kweken van het virus. In het Méditerranée Infection University Hospital Institute te Marseille, Zuidoost-Frankrijk werden in totaal 183 monsters, afkomstig van 155 Covid-19 patiënten, geïnculeerd in celculturen. Hieronder waren 9 sputummonsters en 174 nasopharynx monsters. Covid-19 was bevestigd door middel van RT-PCR gericht op het E-gen. Van de 183 monsters kon uit 129 virus gekweekt worden. Hiervan hadden 124 monsters detecteerbaar cytopathisch effect tussen 24 en 96 uur. Er werd een significant verband gevonden tussen de Ct-waarde en het percentage positieve kweken. Monsters met Ct-waarden van 13–17 leidden allemaal tot positieve kweek. Het percentage positieve kweken nam vervolgens geleidelijk af tot 12% bij een Ct-waarde van 33. Er werden geen positieve kweken gevonden uit monsters met een hogere Ct-waarden dan 34.

Bewijskracht van de literatuur

Omdat dit geen vergelijkend onderzoek omvat, heeft er geen beoordeling van de bewijskracht plaatsgevonden en zijn er geen conclusie geformuleerd.

Conclusies

Bij deze uitgangsvraag zijn geen conclusies geformuleerd.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Bij deze uitgangsvraag zijn geen overwegingen geformuleerd.

Aanbeveling

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Literatuur

Bullard, J. and Dust, K. et al. (2020) Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa638, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>

Huang, C. and Lee, K. et al. (2020) Culture-based virus isolation to evaluate potential infectivity of clinical specimens. *JCM Accepted Manuscript Posted Online 9 June 2020*
J. Clin. Microbiol. doi:10.1128/JCM.01068-202 tested for COVID-19

Kampen van, J. and Vijver van de D. et al. (2020) Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID19): duration and key determinants. medRxiv preprint, <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125310doi>

La Scola, B. and Le Bideau, M. et al. (2020) 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* (2020) 39:1059–1061
<https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9>

To, K. and Tsang, O et al. (2020) Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa149. doi.org/10.1093/cid/ciaa149

Evidence tabellen

Geen

Table of excluded studies

Author and year	Title	Reason for exclusion
Al-Tawfiq 2020	Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: What have we learned?	Letter to editor
Arons 2020	Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility	Geen seriële monsternamen, slechts 1 kweek resultaat
Atkinson 2020	SARS-CoV-2 shedding and infectivity	Letter to editor
Bao 2020	Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques	Dierexperiment over mogelijke her-infectie - niet specifiek over verloop infectie
Bedford 2020	COVID-19: towards controlling of a pandemic	Letter to editor/comment
Beeching 2020	Covid-19: Testing times	Gaat net specifiek over verloop infectie
Cai 2020	A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features	PCR data
Cevik 2020	COVID-19 pandemic - A focused review for clinicians	Review - 25 april - geen nieuwe inzichten

Chang 2020	Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection	PCR data
Chen 2020	Associations of clinical characteristics and antiviral drugs with viral RNA clearance in patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a retrospective cohort study	PCR data
Chen 2020	SARS-CoV-2: virus dynamics and host response	Letter to editor/comment
Cimolai 2020	More data are required for incubation period, infectivity, and quarantine duration for COVID-19	Letter to editor
Colavita 2020	Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection	Wel kweek, maar geen info over duur / Covid-vrij
Cundel 2020	Controls to minimize disruption of the pharmaceutical supply chain during the COVID-19 pandemic	Review niet specifiek over verloop infectie
Delides 2020	Timing of Tracheotomy in Intubated Patients With COVID-19	PCR data
Fang 2020	Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients	PCR data
Fu 2020	Risk Factors for Viral RNA Shedding in COVID-19 Patients	PCR data
Fu 2020	Impact Factors of Viral Shedding in Patients with SARS-CoV-2 Infected Pneumonia	PCR data
Han 2020	Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2	PCR data
Hartman 2020	Prolonged viral RNA shedding after COVID-19 symptom resolution in older convalescent plasma donors	PCR data
He 2020	Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19	PCR data
He 2020	Public health might be endangered by possible prolonged discharge of SARS-CoV-2 in stool	Letter to editor
Hoang 2020	Recurrence of positive SARS-CoV-2 in patients recovered from COVID-19	PCR data
Hu 2020	Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19	PCR data
Huang 2020	Chronological Changes of Viral Shedding in Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China	PCR data
Jiang 2020	Clinical characteristics of 60 discharged cases of 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Taizhou, China	PCR data
Lei 2020	A cross-sectional comparison of epidemiological and clinical features of patients with coronavirus disease (COVID-19) in Wuhan and outside Wuhan, China	PCR data
Li 2020	Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon	Letter to editor
Ling 2020	Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients	PCR data
Liu 2020	Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19	PCR data

Lo 2020	Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau	PCR data
Lombardi 2020	Duration of quarantine in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a question needing an answer	Review - 6 maart - geen nieuwe inzichten
Lou 2020	Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset	Gaat over seroconversion niet specifiek na infectie
Lu 2020	Symptomatic Infection is Associated with Prolonged Duration of Viral Shedding in Mild Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study of 110 Children in Wuhan	PCR data
Ma 2020	Do children need a longer time to shed SARS-CoV-2 in stool than adults?	PCR data
Noh 2020	Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: comparison of viral shedding duration	PCR data
Patel 2020	Patients with COVID-19: are current isolation guidelines effective enough?	Review/opinion - 11 mei - geen nieuwe inzichten
Qi 2020	Factors associated with duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: A retrospective cohort study	RT-PCR data
Qian 2020	Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection	Letter to editor (PCR data)
Shen 2020	Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China	PCR data
Su 2020	Transmission risk of patients with COVID-19 meeting discharge criteria should be interpreted with caution	PCR data
Sun 2020	Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids	PCR data
Tang 2020	Positive RT-PCR tests among discharged COVID-19 patients in Shenzhen, China	PCR data
To 2020	Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study	PCR salvia
Wolfel 2020	Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019	Paper reeds in Leidraad opgenomen
Xiao 2020	Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients	PCR data
Xu 2020	Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19	PCR data
Xu 2020	Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19	PCR data
Yang 2020	Persistent viral RNA positivity during recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection	PCR data

Yongchen 2020	Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients	PCR data
Yurttutan 2020	Why the SARS-Cov-2 has prolonged spreading time in children?	Letter to editor/opinion
Zhang 2020	Prolonged Viral RNA Shedding Duration in COVID-19	Letter to editor
Zhao 2020	The Time Sequences of Oral and Fecal Viral Shedding of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients	PCR data
Zhou 2020	The duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19	PCR data
Zhou 2020	SARS-CoV-2 shedding and infectivity â€œ Authors' reply	Letter to editor/comment
Zhou 2020	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study	PCR data

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	
	#3	#1 AND #2	376
	#2	('virus shedding'/exp OR (((viral OR virus OR rna OR 'sars-cov-2') NEAR/3 (shedding OR clearance OR spreading)):ti,ab,kw)) OR (((viral OR virus OR rna OR 'sars-cov-2') NEAR/3 (detection OR persistence) NEAR/3 (duration OR prolonged)):ti,ab,kw OR ((viral OR virus OR rna OR 'sars-cov-2') NEAR/3 (replication OR reproduction) NEAR/3 (active OR prolonged)):ti,ab,kw OR (('viral load*' OR 'virus load*' OR 'viral titre*' OR 'virus titre*' OR 'viral titer*' OR 'virus titer*' OR 'viral burden*' OR 'virus burden*' OR 'viral particle count*' OR 'virus particle count*') NEAR/3 (decrease* OR decline*)):ti,ab,kw OR ('virus load'/exp AND (decreas*:ti,ab,kw OR declin*:ti,ab,kw)) OR (('infection risk'/exp OR 'disease transmission'/exp OR 'cross infection'/exp) AND (duration:ti,ab,kw OR prolonged:ti,ab,kw) OR (('cross infection*' OR transmission* OR 'infection transfer' OR 'infection risk*') NEAR/3 (duration OR prolonged)):ti,ab,kw)) OR (('hospital discharge'/exp OR discharge*:ti,ab,kw) AND (spread*:ti,ab,kw OR shed*:ti,ab,kw OR transmission:ti,ab,kw))	52122
#1	(('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR	13884	

	'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py
Pubmed	<p>("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR (("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])</p> <p>AND</p> <p>("Virus Shedding"[Mesh] OR ((viral[tiab] OR virus[tiab] OR rna[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab]) AND (shedding[tiab] OR clearance[tiab] OR spreading[tiab])) OR ((viral[tiab] OR virus[tiab] OR rna[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab]) AND (detection[tiab] OR persistence[tiab]) AND (duration[tiab] OR prolonged[tiab])) OR ((viral OR virus OR rna OR "SARS-CoV-2") AND (replication[tiab] OR reproduction[tiab]) AND (active[tiab] OR prolonged[tiab])) OR ("Viral Load"[Mesh] AND (decreas*[tiab] OR declin*[tiab])) OR ("viral load*[tiab] OR "virus load*[tiab] OR "viral titre*[tiab] OR "virus titre*[tiab] OR "viral titer*[tiab] OR "virus titer*[tiab] OR "viral burden*[tiab] OR "virus burden*[tiab] OR "viral particle count*[tiab] OR "virus particle count*[tiab]) AND (decrease*[tiab] OR decline*[tiab])</p> <p>OR</p> <p>("Disease Transmission, Infectious"[Mesh] OR "Cross Infection"[Mesh] AND (duration[tiab] OR prolonged[tiab]) OR ("cross infection*[tiab] OR transmission*[tiab] OR "infection transfer"[tiab] OR "infection risk*[tiab]) AND (duration[tiab] OR prolonged[tiab]))</p> <p>OR</p> <p>("Patient Discharge"[Mesh] OR discharge*[tiab]) AND (spread*[tiab] OR shed*[tiab] OR transmission[tiab]))</p>
Overige bronnen	Combinaties en variaties van de elementen (<i>corona/covid</i>) AND (<i>viral/virus</i>) AND (<i>shedding/spreading</i>) zijn gebruikt om niet-conventionele bronnen te doorzoeken.

	EMBASE	PUBMED	Overig	Ontdubbeld
Totaal	376	207	6	417

Zoekstrategie 25-06-2020

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5) [niet 2019]	51

	<p>#5 'virus shedding'/exp OR (((viral OR virus OR rna OR 'sars-cov-2') NEAR/3 (shedding OR clearance OR spreading)):ti,ab,kw) OR (((viral OR virus OR rna OR 'sars-cov-2') NEAR/3 (detection OR persistan*) NEAR/3 (duration OR prolonged)):ti,ab,kw) OR (((viral OR virus OR rna OR 'sars-cov-2') NEAR/3 (replication OR reproduction) NEAR/3 (active OR prolonged)):ti,ab,kw) OR ((('viral load*' OR 'virus load*' OR 'viral titre*' OR 'virus titre*' OR 'viral titer*' OR 'virus titer*' OR 'viral burden*' OR 'virus burden*' OR 'viral particle count*' OR 'virus particle count*') NEAR/3 (decrease* OR decline*)):ti,ab,kw) OR ('virus load'/exp AND (decreas*:ti,ab,kw OR declin*:ti,ab,kw)) OR (('hospital discharge'/exp OR discharge*:ti,ab,kw) AND (spread*:ti,ab,kw OR shed*:ti,ab,kw OR transmission:ti,ab,kw))</p> <p>#4 'polymerase chain reaction'/exp OR 'polymerase chain reaction*:ti,ab,kw OR pcr:ti,ab,kw OR 'ct':ti,ab,kw OR 'cycle threshold':ti,ab,kw</p> <p>#3 'virulence'/exp OR 'infection risk'/exp OR 'disease transmission'/exp OR 'cross infection'/exp OR 'cross infection*:ti,ab,kw OR transmission*:ti,ab,kw OR 'infection transfer':ti,ab,kw OR 'infection risk*:ti,ab,kw OR infectivity:ti,ab,kw OR infectious:ti,ab,kw OR virulence:ti,ab,kw OR transmissibility:ti,ab,kw OR transmissible:ti,ab,kw OR contagious:ti,ab,kw</p> <p>#2 'cell culture'/exp OR (((viral OR virus OR cell* OR positive OR tissue) NEAR/3 culture*):ti,ab,kw)</p> <p>#1 (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py</p>	<p>41497</p> <p>1723037</p> <p>1079648</p> <p>983062</p>
Pubmed	<p>((("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])) AND ("Cell Culture Techniques"[Mesh] OR "viral culture*" [tiab] OR "virus culture*" [tiab] OR "cell* culture*" [tiab] OR "positive culture*" [tiab] OR "tissue culture*" [tiab])) AND (((("Disease Transmission, Infectious"[Mesh] OR "Cross Infection"[Mesh] OR "cross infection*" [tiab] OR transmission* [tiab] OR "infection transfer" [tiab] OR "infection</p>	

risk*[tiab] OR infectivity[tiab] OR infectious[tiab] OR virulence[tiab] OR transmissibility[tiab] OR transmissible[tiab] OR contagious[tiab]) OR ("Virus Shedding"[Mesh] OR ((viral[tiab] OR virus[tiab] OR rna[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab]) AND (shedding[tiab] OR clearance[tiab] OR spreading[tiab])) OR ((viral[tiab] OR virus[tiab] OR rna[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab]) AND (detection[tiab] OR persistan*[tiab]) AND (duration[tiab] OR prolonged[tiab])) OR ((viral OR virus OR rna OR "SARS-CoV-2") AND (replication[tiab] OR reproduction[tiab]) AND (active[tiab] OR prolonged[tiab])) OR ("Viral Load"[Mesh] AND (decreas*[tiab] OR declin*[tiab])) OR ("viral load*" [tiab] OR "virus load*" [tiab] OR "viral titre*" [tiab] OR "virus titre*" [tiab] OR "viral titer*" [tiab] OR "virus titer*" [tiab] OR "viral burden*" [tiab] OR "virus burden*" [tiab] OR "viral particle count*" [tiab] OR "virus particle count*" [tiab]) AND (decrease*[tiab] OR decline*[tiab]) OR ("Patient Discharge"[Mesh] OR discharge*[tiab]) AND (spread*[tiab] OR shed*[tiab] OR transmission[tiab])) OR ("Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "polymerase chain reaction*" [tiab] OR pcr[tiab] OR ct[tiab] OR "cycle threshold"[tiab]))

	EMBASE	PUBMED	Overig	Ontdubbeld
Total	51	33	nvt	49