



Federatie
**Medisch
Specialisten**

LEIDRAAD
Persoonlijke bescherming in de
(poli)klinische setting vanwege
SARS-CoV-2

Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep	3
Disclaimer	3
Inleiding	4
Literatuursamenvatting	4
Maatregelen om het risico op overdracht te verlagen.	5
Uitgangspunten	6
Overwegingen	7
Adviezen	8
Begripsverklaring	9
Literatuur	10
Versiebeheer	12
Bijlage 1	13
Bijlage 2	19

Samenstelling 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 dit document hebben de volgende wetenschappelijke verenigingen commentaar voorgelegd aan het expertiseteam: NVOG, NVK, NVvH, NVVC, NVKNO, NVA, NVIC, NVALT, NVDV, NVvN, VKGN, NVPC, NVR, NVNG, NVKF, NVA, NOV, NVKG, NVvR, VSG, VRA, NVRO, NOG, NVN, NVMDL.

Met ondersteuning van

Haitske Graveland, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Teus van Barneveld, directeur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Selma Tromp, neuroloog, St Antonius ziekenhuis – Bestuur 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.

Persoonlijke bescherming in de (poli)klinische setting vanwege SARS-CoV-2

Inleiding

Nederland bevindt zich op dit moment in een fase van de COVID-19 pandemie, waarbij een search & test & protect-beleid moet worden toegepast. Dat wil zeggen dat men zo veel mogelijk probeert de mensen die ernstig ziek kunnen worden en de zorgverleners die met deze mensen werken, te beschermen en gelijktijdig het aantal mensen dat nieuw wordt geïnfecteerd, zodanig te laten verlopen dat de zorg op niveau kan worden gehouden.

Het expertiseteam heeft getracht een zo gewogen mogelijk advies te geven, maar wil duidelijk maken dat het advies voor het gebruik van persoonlijke bescherming genomen wordt in een fase waarin nog weinig wetenschappelijk bewijs beschikbaar is. Herziening van deze leidraad zal frequent (op geleide van het beschikbaar komen van nieuwe gegevens) noodzakelijk zijn.

Literatuursamenvatting

Met het geleidelijk hervatten en opschalen van non-COVID zorg is er steeds meer aandacht gekomen voor risico op transmissie van SARS-CoV-2. Er is o.a. discussie ontstaan over of transmissie van SARS-CoV-2 kan plaatsvinden vanuit subklinische personen, namelijk kort (1-2 dagen) voorafgaande aan de periode dat de klassieke symptomen manifest worden [1-9].

Een modelleerstudie laat zien dat het aandeel in transmissie door subklinische patiënten mogelijk meer dan 50% zou kunnen zijn [10]. In een vergelijkbare studie wordt beschreven dat het seriële interval (tijd tussen start symptomen index case (infector) en start symptomen secundaire casus (geïnfecteerde)) gemiddeld 5,8 dagen (95% CI 4,8-6,8) bedraagt en de gemiddelde incubatieperiode 5,2 dagen [11]. Volgens berekeningen van de auteurs hebben 44% van de transmissies plaatsgevonden in de subklinische fase. De auteurs geven aan dat de weinig/matig zieke patiënten niet het meest bijdragen aan de verspreiding van het virus omdat bij deze groep snel maatregelen worden genomen. In hun conclusie gebruiken ze hun bevindingen overigens vooral om aan te geven dat de criteria voor contactonderzoek verruimd moeten worden (inclusief bij milde symptomen). Ook Ferretti et al. [12] concluderen in hun model dat rond 50% van de transmissie vanuit asymptomatische personen verloopt. Echter evenals in andere studies hanteren zij geen duidelijke criteria voor de definitie van a- en presymptomatisch. Ferretti et al. erkennen dat beheersmaatregelen genomen bij een instelling nog belangrijke invloed op hun resultaat zouden kunnen hebben en adviseren ter controle van de COVID pandemie laagdrempelig testen en grootschalig contact tracing.

Studies die hebben gekeken naar clusters van COVID-19 patiënten en het aandeel van subklinische patiënten in de transmissie, laten zien dat dit in circa 6% van de clusters voorkomt [13, 14]. Het kan echter zo zijn dat patiënten in de bovengenoemde studies pas als symptomatisch geïdentificeerd werden als ze evidente symptomen hadden en de overige patiënten met lichte klachten/symptomen onterecht als subklinisch werden aangemerkt. Verder kan zelfmedicatie, zoals het gebruik van pijnstillers (bijv. paracetamol) ertoe leiden dat symptomen zoals koorts niet worden onderkend, zeker als daar tijdens de uitvraag van klachten/symptomen geen rekening mee is gehouden.

Arons et al. [15] beschrijven in een retrospectieve studie onder bewoners in een verpleeghuis dat meer dan de helft van hen op het moment van hun positieve test geen symptomen hadden, dus geïdentificeerd zouden moeten worden als subklinisch. De auteurs verdeelden de bewoners in vier categorieën: klassiek symptomatisch (koorts, hoesten, benauwdheid), symptomatisch (koude rillingen, malaise, loopneus en verstopte neus, keelpijn, spierpijn, hoofdpijn, diarree), presymptomatisch en asymptomatisch. Opvallend is dat in deze studie zelfs 5-6 dagen voor optreden van de symptomen (dus 3-4 dagen eerder dan in andere studies) reeds positieve viruskweken zijn gevonden. Dit is onverwacht en mogelijk te verklaren door grote invloed van recall bias leidend tot misclassificatie. De uitvraag was namelijk retrospectief in een populatie waarin cognitieve problemen te verwachten zijn. Daarbij betrof het een tijdsspanne van 14

dagen en werd het gedeeltelijk gebaseerd op wat vastgelegd was in het dossier. Het is te verwachten dat milde klachten zoals verstopte neus niet goed gedocumenteerd zijn in het dossier. Verder zijn klachten zoals geur- en smaakverlies niet meegenomen (deze worden inmiddels als typerende symptomen beschouwd). De vraag is ook of resultaten gevonden in deze bijzondere hoog risico populatie te extrapoleren zijn naar een gewone verdeling zoals te verwachten op de poli's van onze ziekenhuizen.

De conclusies uit de bestaande studies met betrekking tot subklinische transmissie komen tot dus ver uit retrospectief onderzoek met de kans op recall-bias en misclassificatie. De Nederlandse SCOUT-1 studie is wel prospectief [16]. De voorlopige resultaten van deze studie, bedoeld ter evaluatie van de leidraad "preoperatieve diagnostische work-up" laten zien dat tussen de 1,5 - 2,0% van de niet van COVID verdachte patiënten, positief testte op grond van PCR.

Park et al. [17] beschrijven een uitbraak in een call-center in Zuid-Korea. Van 1143 personen zijn 97 positief bevonden, waarvan 94 op een afdeling binnen het gebouw. Het aandeel presymptomatische personen was 4% en geen van de huisgenoten van deze personen is geïnfecteerd geraakt (versus 16,5% van de huisgenoten van symptomatische personen). De conclusie van de auteurs was dat laagdrempelig testen van symptomatische personen, contact tracing en het nemen van isolatie maatregelen effectief zijn.

Het RIVM publiceert op haar website: [...] "*Resultaten uit casestudies, clusterstudies, cross-sectionele studies [24-28] en modelleringsstudies [29-36] laten zien dat er 1-3 dagen voor start van symptomen transmissie kan plaatsvinden en dat asymptomatische overdracht een rol kan spelen. Echter, het is lastig goed te definiëren of iemand helemaal geen klachten had of milde of vroege symptomen. Daarnaast is er in de meeste studies geen directe virologische onderbouwing beschikbaar in de vorm van sequentiedata en/of viruskweken. De range waarin pre- en/of vroeg symptomatische mensen mogelijk bijdragen aan de transmissie is nog niet met zekerheid vastgesteld. Ook niet in welke situatie en/of setting deze mogelijke transmissie zou kunnen plaatsvinden*". [37]

In het algemeen is nog onvoldoende bekend of en zo ja in welke mate de groep van subklinische personen bijdraagt aan de totale transmissie op populatieniveau van SARS-CoV-2 [14, 18]. Tot dusver wordt er vanuit gegaan dat de overdracht vrijwel uitsluitend door symptomatische patiënten wordt veroorzaakt. Immers geldt ook voor subklinische patiënten dat de overdracht via druppels, die vooral via hoesten en niezen worden gegenereerd, tot stand komt. Daarnaast zijn er data die laten zien, dat door spreken druppels kunnen ontstaan. In geen van de studies is echter RNA van SARS-CoV-2 in deze druppels aangetoond [19]. In hoeverre dit een reële bijdrage aan de transmissie van SARS-CoV-2 geeft, is onbekend. Het expertiseteam beschouwt spreken niet als een relevante wijze van overdracht, omdat anders een significant hogere Rt zou worden verwacht.

Andere belangrijke en relevante aspecten die nog onvoldoende of niet bekend zijn, zijn de contacttijd die nodig is om tot overdracht te leiden, de grootte van de druppels die infectieus virus bij zich hebben, de minimale infectieuze dosis en de mate van immuniteit die verworven wordt.

Gezien de onduidelijke rol van subklinische patiënten in de verspreiding van het coronavirus zijn de consequenties hiervan voor de zorgmedewerkers niet eenduidig vast te stellen. Daarbij komt nog dat de definitie van subklinisch in de genoemde studies niet uitsluit dat de als subklinisch geclassificeerde personen toch klachten hadden.

Maatregelen om het risico op overdracht te verlagen.

Screening/opsporing van personen met COVID-klachten

- Door patiënten voorafgaande (1-3 dagen) aan een gepland bezoek aan een zorginstelling te bevragen/screenen (i.e. temperatuurbeloop, aanwezigheid van - ook milde - klachten passend bij COVID-19; zie bijlage 1 voor een overzicht van te stellen vragen) en daarop geënt

actief testbeleid, kan in twee gescheiden stromen van niet verdacht en verdachte/bewezen COVID-patiënten worden gewerkt.

- Dagelijks screenen van opgenomen patiënten op tekenen van COVID-19 (2 x daags temperatuur en actieve uitvraag naar klachten).
- Screening voor het bezoek/opname aan het ziekenhuis:
 - Omvat vragen naar klachten en zo nodig temperatuur bepalen (infrarood meten is onbetrouwbaar [20]) om de juiste inschatting te maken of een patiënt, begeleider of bezoek mogelijk COVID-19 heeft).
 - Laagdrempelig RT-PCR op SARS-CoV-2, bij alle mensen met (milde) klachten. De keuze om alle of een selectie van op te nemen patiënten te testen of alleen op te nemen patiënten met klachten kan afhankelijk zijn van de lokale epidemiologie. Dit geldt ook voor aanvullend bloedonderzoek en beeldvorming.
- Voor alle medewerkers, met name diegenen met patiëntencontact, 2 keer daags temperatuur meten en zelf-check op aanwezigheid van (ook milde) klachten. Bij klachten thuisblijven en contact opnemen met bedrijfsarts, en testen op SARS-CoV-2.

Algemene maatregelen

- Afstand houden
 - Zorg ervoor dat patiënten/bezoekers 1,5 meter afstand kunnen houden.
 - Ook fysieke barrières, zoals plexiglas, kunnen helpen in situaties waar 1,5 meter afstand niet (goed) mogelijk is.

Gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen

In deze leidraad ligt de focus op het gebruik van beschermingsmiddelen in de situatie dat afstand houden en/of het gebruik van spatbescherming niet (goed) mogelijk is. Hierbij gaan we ervan uit dat ook in de ziekenhuizen in de vrij toegankelijke ruimte de 1,5 m norm gehandhaafd wordt. De overige bovengenoemde maatregelen zijn van belang voor de wijze van inzet van persoonlijke beschermingsmiddelen. Het dragen van maskers door patiënten, waar volgens ECDC indicaties voor zijn (b.v. door symptomatische patiënten in publieke ruimtes of wachtkamers in het ziekenhuis) wordt in deze leidraad buiten beschouwing gelaten.

Het expertiseteam wil benadrukken dat maatregelen in de huidige COVID-19 pandemie aanvullend zijn. De reeds eerder bestaande basishygiëne maatregelen (WIP richtlijn 2015 “Algemene voorzorgsmaatregelen Persoonlijk beschermingsmiddelen” p24 [21]) zijn van essentieel belang en dienen onverkort gehandhaafd te worden.

Uitgangspunten

Het expertiseteam infectiepreventie gaat ervan uit dat overdracht voornamelijk plaatsvindt door symptomatische personen, waarbij expliciet ook degenen met milde klachten moeten worden meegenomen. Door toepassing van gerichte en gestructureerde screening en laagdrempelige testbeleid van patiënten en personeel is herkennen van besmettelijke personen goed mogelijk.

Verdere implementatie van een laagdrempelig en adequaat testbeleid waarin ook personen met lichte/milde klachten worden getest zijn een voorwaarde. Hierdoor ontstaat ook een beter inzicht in de lokale verspreiding van het virus en kan het infectiepreventie beleid (en daarmee ook deze leidraad) steeds worden aangepast.

Maskers alleen bieden nooit volledige bescherming en kunnen onder omstandigheden (foutief gebruik, o.a. contact met masker en dan met slijmvliezen) zelfs tot auto-besmettingen leiden. Voor goede infectiepreventie zijn de algemene voorzorgsmaatregelen zoals handhygiëne van cruciaal belang. Maskers zijn altijd onderdeel van een combinatie van beschermende maatregelen zoals veiligheidsbril of face-shields, fysieke barrières en afstand houden.

Overwegingen

Gegevens uit onderzoek in meerdere ziekenhuizen hebben laten zien dat medewerkers die werkten terwijl zij klachten hadden (net zoals patiënten waarbij het bestaan of ontstaan van klachten tijdens opname over het hoofd is gezien) de oorzaak zijn geweest van clusters. Daarom is het expertiseteam van mening dat afstand houden tussen medewerkers mogelijk moet zijn (of moet worden gemaakt) en dat alertheid en consequente toepassing van het screeningsbeleid voor zorgmedewerkers en patiënten essentieel is.

Een alternatief beleid waarbij iedereen als mogelijk besmettelijk wordt beschouwd heeft vergaande gevolgen, want dat zou betekenen dat bij iedere interactie waarbij geen afstand van 1,5 m zou kunnen worden gehouden, een masker zou moeten worden gedragen. In een dergelijk scenario zouden maskers verlengd moeten worden gedragen, met inachtneming dat ze tijdig moeten worden gewisseld (op het moment dat ze vochtig zijn, de ademweerstand te hoog wordt of 3 á 4 uur gedragen zijn). Als wij iedere vorm van- en kans op overdracht willen voorkomen moet het masker niet alleen in contact met de patiënten, maar ook tijdens <1,5m-contact tussen zorgmedewerkers onderling worden gedragen. De structuur van de meeste ziekenhuizen met veelal kleine team- en artsenkamers en kleine ruimtes voor MDO's is nog een beperking voor het houden van afstand.

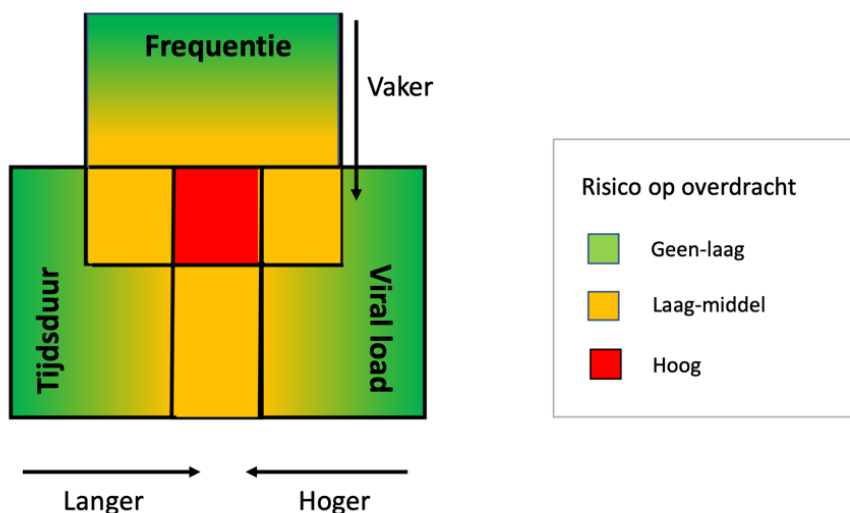
Daarnaast is het belangrijk te constateren, dat het juiste gebruik van maskers de medewerkers het gevoel van veiligheid kan geven, vooral in een crisissituatie met veel onzekerheden en gebrek aan informatie [22]. Het is echter de vraag of angstgevoelens niet op een andere wijze geadresseerd moeten worden en het geven van schijnzekerheid voorkomen moet worden. Tevens dient in overweging genomen te worden dat het (permanente) gebruik van maskers oncomfortabel is voor zorgverlener en patiënt, bijwerkingen kan hebben (b.v. hypoxemie) en een communicatie barrière kan veroorzaken die het verlenen van adequate zorg suboptimaal kan maken of zelfs onder druk kan zetten.

In de meeste zorgsituaties voldoen chirurgische mondneusmaskers type IIR. FFP-maskers worden aangeraden tijdens aerosolvormende handelingen bij zowel verdachte als bewezen COVID-19-patiënten. Overigens laat recent onderzoek met bioaerosolen in een proefopstelling zien dat het beschermend effect van chirurgische maskers IIR vergelijkbaar is met dat van de gangbare FFP-2 maskers (zie bijlage 1).

Inherent aan de zorg is het feit dat het houden van 1,5 m afstand voor veel van de diagnostische en therapeutische handelingen onmogelijk is. Belangrijk om te realiseren is dat niet ieder (risico)contact leidt tot infectie – anders was de R_t voor SARS-CoV-2 veel hoger. Bij overdracht van infecties zijn de duur van het contact, de frequentie van de herhaling van het contact en de aard van de activiteit c.q. de te verwachten viral load van belang (Figuur 1).

Hoewel een beleid gericht op maximale bescherming (iedereen een masker) het meest eenduidig en het minst controversieel lijkt, adviseert het expertiseteam het gebruik van beschermende middelen te relateren aan bovengenoemde overwegingen en model van overdracht. Voorwaarde hierbij is een adequaat screeningsbeleid.

Verder hangt de keuze voor een eventuele (tijdelijke) verruiming van gebruik van PBM ook af van de lokale situatie in een zorginstelling en de regionale prevalentie van SARS-CoV-2 [32].



Figuur 1: Schematische weergave voor het risico op overdracht van SARS-CoV-2

Adviezen

Richt een screeningsbeleid in voor afspraak in het ziekenhuis om betrouwbaar onderscheid te kunnen maken tussen verdachte /bevestigde COVID-patiënten en niet voor COVID verdachte patiënten. Dit screeningsbeleid dient ten minste te bestaan uit een gestandaardiseerde evaluatie van mogelijke klachten voor het bezoek aan de zorginstelling (zie bijlage 2), herhaling van de screening aan de poort op het moment van melding bij de zorginstelling, herbeoordeling over de noodzaak van zorgverlening bij patiënten met klachten c.q. het gebruik van een chirurgisch masker door de symptomatische patiënten als uitstel medisch niet verantwoord is.

Gebaseerd op een adequaat ingericht screeningsbeleid kunnen de volgende adviezen gegeven worden over het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) in zowel de poliklinische als de klinische situatie:

Maatregelen voor zorgverlener	
Patiënt zonder voor COVID verdachte symptomen	Verdachte of bevestigde COVID patiënt (symptomatisch)
Geen persoonlijke beschermingsmiddelen nodig, alleen basis-hygiënische maatregelen*	Chirurgisch masker IIR , schort, handschoenen en bril of face-shield
Draag een chirurgisch masker II of IIR en bril of face-shield bij <i>risicovolle handelingen</i> (zie begripsverklaring) en bij <i>procedures die een groot risico op druppelvorming/spatten geven</i> .	<i>Bij procedures die een infectieuze aerosol genereren**</i> : FFP2 masker en bril of face-shield.

* basis-hygiënische maatregelen conform instelling

** zie Leidraad "Medische procedures die een infectieuze aerosol genereren met SARS-COV-2"

Indien er geen adequate screening mogelijk is (bijvoorbeeld in spoedsituaties) wordt PBM-gebruik gelijkgesteld aan het gebruik bij verdachte of bevestigde COVID patiënten. Ditzelfde geldt bijvoorbeeld ook wanneer er bij een patiënt in de preoperatieve setting een PCR is afgenomen en waarvan de uitslag nog niet bekend is.

Voor het beleid bij zorgverleners met een verlaagde weerstand wordt verwezen naar de vigerende LCI-richtlijn [23].

Voor kinderen t/m 12 jaar zonder voor COVID verdachte symptomen kan voor alle handelingen worden volstaan met basis hygiënische maatregelen.

Bij onvoldoende of gelimiteerde beschikbaarheid van persoonlijke beschermingsmiddelen wordt primair geadviseerd de niet urgente zorg af te schalen.

Het expertiseteam adviseert om op korte termijn in Nederland een prospectieve studie uit te voeren, waarbij in de situatie van een adequaat ingericht screeningsbeleid het percentage personen wordt bepaald dat potentieel infectieus is terwijl ze volgens het screeningsbeleid als niet COVID verdacht worden aangemerkt.

Begripsverklaring

Risicovolle handelingen

Diagnostische of therapeutische handelingen waarbij de zorgverlener met hoge frequentie, over langere tijd (per patiënt langer dan 3 minuten), zeer dicht (<30 cm) bij het gelaat van de patiënt komt. In het bijzonder als bovendien de kans bestaat op contact met slijmvliezen in het mond-, neus-, keelgebied of waarbij handelingen hoesten of niezen mogelijk uitlokken.

Subklinische COVID-patiënt.

De asymptomatisch en presymptomatisch patiënten worden samengenomen als subklinische COVID-patiënten. Bij beoordeling van de in deze leidraad gebruikte studies is niet uit te sluiten dat de als subklinisch geclassificeerde personen toch milde klachten hadden. Belangrijk is dat deze groep door de afwezigheid van hoesten en niezen een veel lagere uitscheiding van druppels heeft in vergelijking met de symptomatische patiënt, waarmee het transmissie risico aanzienlijk daalt tot aan verwaarloosbaar in het licht van risicobeheersing i.p.v. risico-eliminatie.

Asymptomatische COVID-patiënt

= een persoon waarbij de SARS-CoV-2 RT-PCR positief is, maar die op geen enkel moment aantoonbare symptomen ontwikkelt. In de WHO briefing van 17-4-2020 wordt genoemd dat het percentage asymptomatische dragers tussen in verschillende studies tussen 0 % en 6% zou liggen, waarbij de studies van wisselende kwaliteit zijn en het bij een deel van de patiënten mogelijk alsnog om presymptomatische infecties gaat. Het aandeel van verspreidingen van COVID-19 via deze groep en de klinische relevantie is onduidelijk.

Presymptomatische COVID-patiënt

= een besmet persoon in de 1-2 dagen direct voordat symptomen duidelijk worden, het virus reeds uitgescheiden wordt. Studies die dit beschrijven (b.v. He et al, [11]) zijn meestal op basis van modellen en hebben als een van de grote valkuilen het feit dat er een significante re-call bias bij de patiënten bestaat. Desondanks moet ook bij COVID-19 ervan uit worden gegaan dat - gelijk aan influenza - een deel van de overdracht door presymptomatische patiënten gebeurt. Gezien het feit dat ook bij deze COVID-patiënten de overdracht via druppels moet verlopen, is nog onduidelijk wat de klinisch relevante overdracht is.

Rt

= maat voor verspreiding tijdens pandemie met het nemen van maatregelen (in tegenstelling tot R0 aan het begin van pandemie zonder maatregelen)

Literatuur

1. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect* 2020 doi:10.1093/jiaa077
2. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China *Lancet Infect Dis* 2020 doi: 10.1016/ S1473-3099(20)30147-X
3. Pan X, Chen D, Xia Y et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020 doi: 10.1016/ S1473- 3099(20)30114-6.
4. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J- P, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 doi: 10.3201/eid2605.200198
5. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR*, 1 April 2020/69.
6. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR*, 3 April 2020, 69(13);377–381.
7. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *New England Journal of Medicine.* 2020.
8. Luo SH, Liu W, Liu ZJ, Zheng XY, Hong CX, Liu ZR, et al. A confirmed asymptomatic carrier of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Chinese medical journal.* 2020.
9. Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy 2020. Available from: <https://arxiv.org/abs/2003.09320v1>.
10. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. *medRxiv.* 2020:2020.03.05.20031815.
11. He Xi, Lau EH, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
12. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, Parker M, Bonsall D, Fraser C. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*, March 31, 2020.
13. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm>].
14. World Health Organization. Report of the WHO- China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 February 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
15. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New Engl J Med* April 24th, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.
16. Boormeester M, Besseling M, Gietema H, Gisbers S, Stoker J. SCOUT 1 studie; nog ongepubliceerde data.
17. Park SY, Kim YM, Yi S, Lee S, Na BJ, Kim CB, et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020 Aug [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201274>
18. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR*, 1 April 2020/69.
19. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE. Visualizing Speech- Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *NEJM*, April 15th, 2020
20. ECRI. Infrared Temperature Screening to Identify Potentially Infected Staff or Visitors Presenting to Healthcare Facilities during Infectious Disease Outbreaks, ECRI clinical evidence assesment, March 2020
21. <https://www.rivm.nl/documenten/wip-richtlijn-persoonlijke-beschermingsmiddelen-zkh>
22. Klompas et al. Universal masking in hospitals in the COVID-19 era. *NEJM Perspective*, 2020
23. <https://lci.rivm.nl/testbeleid-risicogroepen-covid-19>.
24. He, G., Sun, W., Fang, P., Huang, J., Gamber, M., Cai, J., & Wu, J. (2020). The clinical feature of silent infections of novel coronavirus infection (COVID-19) in Wenzhou. *Journal of Medical Virology.*

25. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 25(10), 2000180.
26. Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., ... & Chen, G. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*.
27. Wang, X., Fang, J., Zhu, Y., Chen, L., Ding, F., Zhou, R., ... & Zhao, Q. (2020). Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*.
28. Zhu, J., Ji, P., Pang, J., Zhong, Z., Li, H., He, C., ... & Zhao, C. (2020). Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *Journal of Medical Virology*.
29. Alison C. Roxby, MD1,2; Alexander L. Greninger et al. Detection of SARS-CoV-2 Among Residents and Staff Members of an Independent and Assisted Living Community for Older Adults — Seattle, Washington, 2020. *MMWR / April 10, 2020 / Vol. 69 / No. 14*.
30. Casey, M. Griffin J. et al. Estimating pre-symptomatic transmission of COVID-19: a secondary analysis using published data. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20094870>doi: medRxiv preprint
31. Cheng, MD, Shu-Wan J et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.
32. Graham Y, Maldonado A, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 Transmission from Community Contacts in Healthcare Workers. *Annals of Surgery* (Accepted for publication)
33. He D, Zhao S et al., The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Inter j of Infect Dis - 94*, 2020, 145-147.
34. Liu Y, The contribution of pre-symptomatic infection to the transmission dynamics of COVID-2019. *Wellcome Open Research* 2020, 5:58 Last updated: 08 APR 2020
35. Martelloni G, Martelloni G. Analysis of the evolution of the Sars-Cov-2 in Italy, the role of the asymptomatics and the success of Logistic model. *arXiv:2004.02224v1 [q-bio.PE]* 5 Apr 2020
36. Sun T, Weng D. Estimating the effects of asymptomatic and imported patients on COVID-19 epidemic using mathematical modeling. *J Med Virol*. 2020;1–9. DOI: 10.1002/jmv.25939
37. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>

Versiebeheer

Versie	datum	Wijziging
1	29 april 2020	Eerste oplevering
2	15 mei 2020	Tekstuele wijziging pagina 8: “Voor kinderen t/m 12 jaar zonder voor COVID verdachte symptomen kan voor alle handelingen worden volstaan met basis hygiënische maatregelen”.
3	26 mei 2020	<p>- Toevoeging van toelichting bij tabel pagina 8: “Draag een chirurgisch masker II of IIR en bril of face-shield bij <i>risicovolle handelingen</i> (zie begripsverklaring) en bij <i>procedures die een groot risico op druppelvorming/spatten geven</i>”.</p> <p>- Toevoeging literatuur m.b.t. asymptomatische transmissie (Ref 24 – 37).</p> <p>- Toevoeging alinea in literatuursamenvatting: Het RIVM publiceert op haar website: [...]“<i>Resultaten uit casestudies, clusterstudies, cross- sectionele studies [24-28] en modelleringsstudies [29-36] laten zien dat er 1-3 dagen voor start van symptomen transmissie kan plaatsvinden en dat asymptomatische overdracht een rol kan spelen. Echter, het is lastig goed te definiëren of iemand helemaal geen klachten had of milde of vroege symptomen. Daarnaast is er in de meeste studies geen directe virologische onderbouwing beschikbaar in de vorm van sequentiedata en/of viruskweken. De range waarin pre- en/of vroeg symptomatische mensen mogelijk bijdragen aan de transmissie is nog niet met zekerheid vastgesteld. Ook niet in welke situatie en/of setting deze mogelijke transmissie zou kunnen plaatsvinden</i>”. [37]</p>
4	16 juni 2020	<p>- Toevoeging pagina 7: “In de meeste zorgsituaties voldoen chirurgische mondneusmaskers type IIR. FFP-maskers worden aangeraden tijdens aerosolvormende handelingen bij zowel verdachte als bewezen COVID-19-patiënten. Overigens laat recent onderzoek met bioaerosolen in een proefopstelling zien dat het beschermend effect van chirurgische maskers IIR vergelijkbaar is met dat van de gangbare FFP-2 maskers (zie bijlage 1)”. -> Bijlage 1 toegevoegd, pagina 13.</p> <p>Toevoeging pagina 8: “Ditzelfde geldt bijvoorbeeld ook wanneer er bij een patiënt in de preoperatieve setting een PCR is afgenomen en waarvan de uitslag nog niet bekend is”.</p>

Bijlage 1

Notitie Radboudumc: De mondneusmaskers ontmaskert

12 mei 2020

Heiman Wertheim, Paul Scheepers, Martijn de Groot, Andreas Voss, Joost Hopman

Afdeling Medische Microbiologie en Radboudumc Centrum voor Infectieziekten, Radboudumc, Nijmegen.

Radboudumc REshape Center, Radboudumc, Nijmegen

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Research Laboratory Molecular Epidemiology, Dept. for Health Evidence, Radboudumc, Nijmegen

Afdeling Kwaliteit en Veiligheid, Radboudumc, Nijmegen

Introductie

De KNMG heeft het standpunt ingenomen dat aan hulpverleners alleen directe zorg aan patiënten met (vermoedelijk) COVID-19 gevraagd mag worden, als zij voorzien zijn van afdoende bescherming. Het mondneusmasker type FFP2 staat in veel richtlijnen genoemd als juiste keuze, bij met name aerosolvormende handelingen bij COVID-19 (verdachte) patiënten. De vraag is of FFP2 als enige mondneusmasker adequate bescherming biedt aan gezondheidsmedewerkers tijdens de verzorging en behandeling van patiënten met luchtwegklachten. Deze vraag is relevant en urgent tijdens deze COVID-19 pandemie gezien het voortdurende (dreigende) tekort aan persoonlijke beschermingsmiddelen, in het bijzonder beademingsbeschermingsmaskers zoals FFP2.

FFP2 versus chirurgisch mondneusmasker

FFP2 maskers zijn ontwikkeld als ‘general purpose’ ademhalingsbescherming die vooral worden gebruikt om de blootstelling aan toxische stoffen te beperken als andere beheersmaatregelen niet toereikend zijn. Chirurgische maskers zijn gemaakt met het doel om de patiënt en de directe omgeving te beschermen tegen besmetting door personeel. Bewijs dat een FFP2-masker in veel gevallen niet meer bescherming biedt dan een goed type IIR chirurgisch masker neemt langzaam toe. Recent onderzoek laat zien dat zorgmedewerkers met een chirurgisch mondneusmasker even goed beschermd zijn tegen influenza als zorgmedewerkers die een met FFP2 vergelijkbaar masker dragen (Bartoszko et al., 2020; Long et al., 2020). Mede gezien de vele vragen en terechte zorgen hierover willen wij evalueren wat zowel de filterpenetratie als ook de lekkage langs de aansluiting van het masker is voor beide soorten maskers.

Testen van maskers

FFP is een afkorting voor ‘filtering facepiece particles’ en het cijfer 2 geeft de mate van algemene bescherming tegen aerosolen aan. De keuze voor FFP2 als eerste keuze beschermingsmiddel is gebaseerd op laboratoriumproeven op basis van internationale normen (**Tabel 1**). Deze laboratorium omstandigheden zijn weinig representatief voor de dagelijkse klinische praktijk waarin zorgverleners te maken hebben tijdens de COVID-19 pandemie. Omdat FFP maskers ‘general purpose’ maskers zijn, is NaCl (keukenzout 2%) gekozen als teststof voor ‘solid particles’ en paraffine om olienevel te creëren. Beide testen zijn vooral representatief voor industriële emissies van toxische stoffen. Deze teststoffen hebben

andere eigenschappen dan bioaerosolen die tijdens specifieke handelingen bij besmette personen in een ziekenhuis kunnen vrijkomen. Dit stelt namelijk andere eisen aan de beschermingsmiddelen.

Voor chirurgische maskers gebruikt men als teststof bioaerosolen van 3 µm met *Staphylococcus aureus* wat past bij het beschermen van de operatiewond voor de *S aureus* van de operateur. Het chirurgisch masker ondergaat geen testen met als uitgangspunt om de drager van het masker te beschermen tegen gevaren van buitenaf zoals bij FFP maskers. De relatief grote druppels kunnen door spatbestendige chirurgische maskers worden tegengehouden. In hoogwaardige type IIR chirurgische maskers kan een extra laag met ‘electret’ vezels worden toegepast die bioaerosolen met oppervlakte lading tegen kunnen houden. De mate waarin dit nu wordt toegepast is nog niet bekend en wordt onderzocht.

Voor bescherming tegen de kleinere aerosolen die bij bepaalde handelingen zoals uitzuigen kunnen ontstaan worden hogere eisen gesteld aan de filter efficiëntie die samen moet gaan met relatief goed kunnen blijven ademen. Dit lukt alleen met kwalitatief hoogwaardig filtermateriaal verwerkt in een maskerontwerp met een goede fit om de vereiste bescherming te bereiken. Het is onbekend wat het verschil is tussen een goed passend FFP2 of chirurgisch masker in de bescherming tegen kleinere aerosolen.

Tabel 1. Testcondities en prestatie eisen voor filtermaterialen van in Europa gecertificeerde FFP2 maskers (FFP2) en chirurgische maskers (IIR).

Type	Technische beschrijving	Test stof	Deeltjes- grootte (µm)	Filter prenetratie	BFE*
FFP2	EN 13274-7:2019	NaCl	0.6	< 6 %	-
FFP2	EN 13274-7:2019	Paraffine	0.3	< 6 %	-
Chirurgisch masker (IIR)	EN 14683:2014	<i>S. aureus</i>	3.0 ± 0.3	-	≥98 %

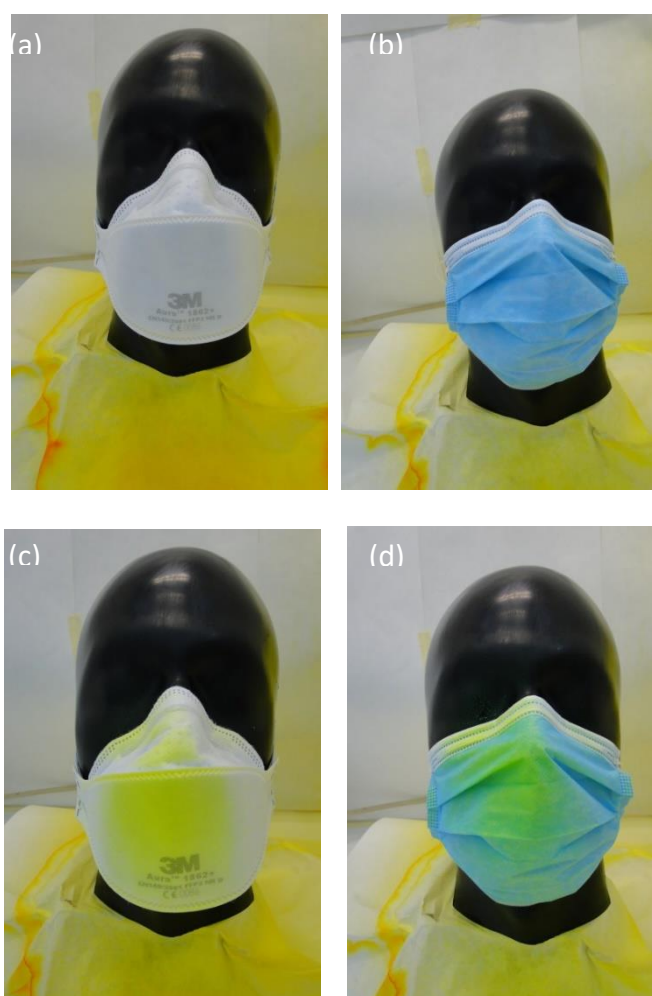
*BFE: bacterial filtration efficiency

Radboudumc testopstelling

Het is nu niet mogelijk om binnen korte tijd een klinische studie te doen naar effectiviteit van bescherming. In het Radboudumc is om deze reden besloten om een proefopstelling te maken waarin de chirurgische IIR mondneusmasker wordt vergeleken met de FFP2 1862+ Aura maskers van 3M. In de testopstelling worden maskers blootgesteld aan zowel grote (>0.5 µm) waterdruppels als kleinere druppels (<0.5 µm) door middel van een vernevelaar met vrije uitstroom. In het water is een fluorescerende marker toegevoegd die wordt teruggemeten bij de beoordeling. De maskers zijn bevestigd op een zogenaamd ‘Sheffield head’ waar d.m.v. vacuüm lucht wordt aangezogen in de mondopening (zie **Figuur 1**). Een belangrijk verschil met de testen die leiden tot de FFP certificering (EN149:2001) is dat de lekkage wordt beoordeeld aan de hand van het gehalte fluorescerende stof op een meetfilter dat op de

mondopening geplaatst (en achter het test masker) is. Met het gebruik van fluoresceïne is een veilige, snelle en zeer gevoelige testmethode beschikbaar waarmee onder goed gecontroleerde omstandigheden de effectiviteit van verschillende maskers onderling kan worden vergeleken.

Zo wordt gelijktijdig de filterpenetratie als de lekkage langs de aansluiting van het masker en face shield op het aangezicht (fit) in beeld gebracht (de zogenaamde *total inward leakage*). Op grond van vergelijkbare studies verwachten wij dat de deeltjesgroottes variëren en binnen het spectrum vallen wat bij hoesten en niezen vrij komt (Lee et al, 2008). De gebruikte deeltjesgrootte zal nog verder geanalyseerd worden. De eerste resultaten laten zien dat de mediane druppelgrootte 18.9 μm is. De door ons gebruikte techniek om druppelgroottes te meten is niet geschikt voor druppels onder de 3 μm . Dit is nog een punt van aandacht.



Figuur 1. Via de Sheffield head wordt een volume lucht aangezogen dat overeenkomt met de fysieke belasting op de werkvloer. Het masker wordt aangestraald met een nevel met zowel grote als kleine druppels van fluoresceïne oplossing. Achter het te testen masker zit een meetfilter. Hoe meer fluoresceïne het masker doorlaat hoe meer fluorescentie zal worden gemeten op het meetfilter achter de masker. Foto: test opstelling vóór het aanstralen van een FFP2- masker (a) en chirurgisch masker (b) en beide maskers na het aanstralen met een oplossing van fluoresceïne in water (c) en (d).

Voor deze notitie hebben we de Medicon chirurgische maskers getest en vergeleken met de veel gebruikte FFP2-masker van het type 1862+ Aura van 3M. Zie voor de technische informatie **Tabel 2**.

Tabel 2. Producten die onderling zijn vergeleken

Type bescherming	Type	Certificaat	Merk en type	Lot
FFP2	FFP2	EN149:2001	3M 1682+ Aura	2115-50
Chirurgisch masker	IIR	EN14683:2014	Medicon Safe + Mask	1840573

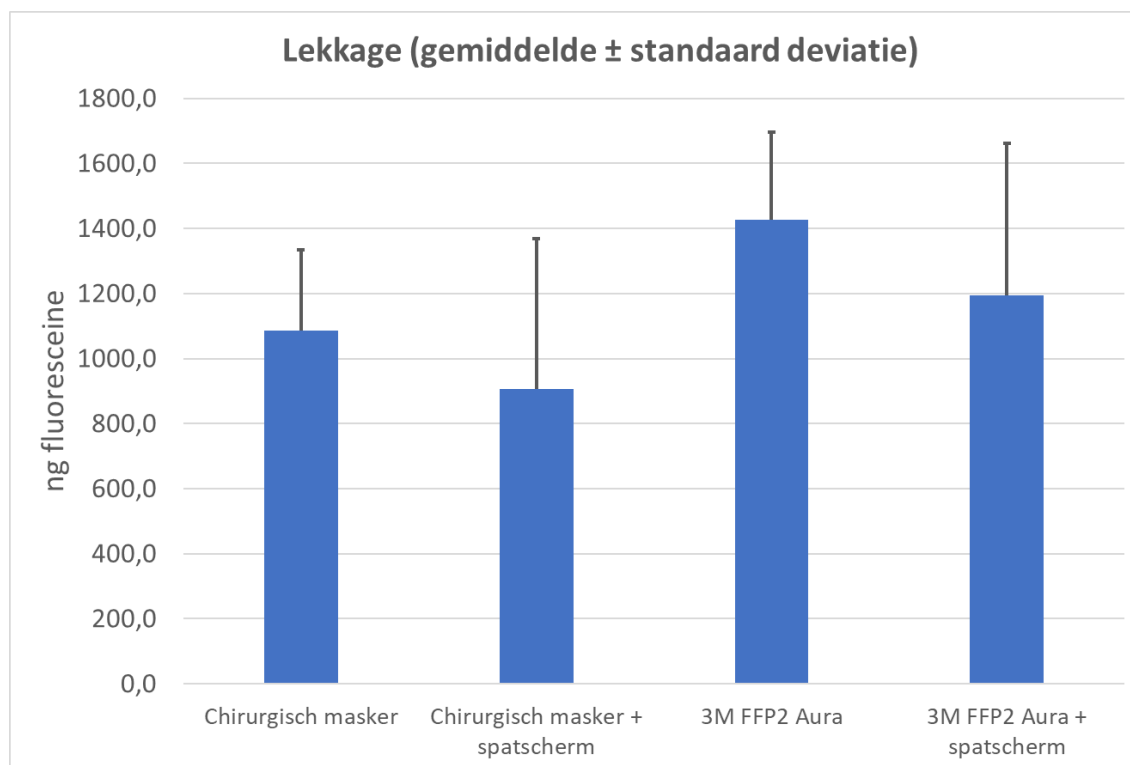
Resultaten en discussie

De resultaten laten zien dat in deze test opstelling er vergelijkbare hoeveelheden fluoresceïne wordt doorgelaten door het FFP2 masker als chirurgisch masker (**Tabel 3 en Figuur 2**). Deze bevinding blijkt bij herhaling (10 replicaties) dezelfde resultaten te geven.

Tabel 3. Op het meetfilter aangetroffen hoeveelheid fluoresceïne (ng).

Type bescherming	N	Mediaan	Gemiddelde	sd
FFP2	10	1421,0	1427,6	269,5
Chirurgisch masker	10	1071,1	1086,4	247,6

Figuur 2. In deze figuur staat grafisch weergegeven de mate van lekkage obv fluorescentie (hoe minder fluorescentie hoe beter). Dit is gedaan voor het chirurgisch mondneusmasker (type IIR) en 3M FFP2 masker.



Deze uitkomsten zijn in lijn met de bevindingen van twee recente systematische reviews waarin geen verschillen worden gemeld in bevestigde infecties met een griepvirus bij zorgmedewerkers die een met FFP vergelijkbaar masker droegen in vergelijking tot medewerkers die een chirurgisch masker gebruikten (Bartoszko et al., 2020; Long et al., 2020). In de komende weken gaan we variëren in de testcondities om te zien hoe robuust deze bevinding is. We menen dat op basis van deze voorlopige resultaten te kunnen zeggen en met ondersteuning uit de literatuur dat een chirurgisch masker bij **niet**-aerosolvormende handelingen een alternatief kan zijn voor het FFP2 masker.

Het toevoegen van een faceshield aan een chirurgisch masker of een FFP2 lijkt mogelijk extra bescherming te kunnen bieden, alhoewel de spreiding van de resultaten groot is (Zie figuur 2). Tevens zullen wij de verstuurder op verschillende afstanden willen testen van het hoofd om meerdere klinische situaties na te bootsen. De eerste resultaten op grotere afstand laten een consistent beeld zien dat het chirurgische masker het minstens even goed doet als het FFP2 masker in deze testopstelling. Dit is relevant omdat op grotere afstand de bijdrage van de kleinere deeltjes de uitkomst van de meting gaan overheersen.

Conclusie

De door ons gebruikte testmethode met de Sheffield head en fluorescerende waterverneveling geeft waarschijnlijk een representatief beeld van de werkelijke ziekenhuispraktijk met infectieuze bioaerosolen.

De test maakt het mogelijk verschillende beschermingsmiddelen zoals maskers en faceshields (en combinaties daarvan) onderling op een gestandaardiseerde manier te vergelijken. De volledige deeltjesgrootteverdeling in deze meetopstelling dient hierbij altijd gemeten te worden. De resultaten sluiten aan bij twee recente systematische reviews die erop wijzen dat chirurgische maskers in de klinische praktijk niet onder doen voor FFP2 maskers bij de bescherming tegen virusbesmettingen bij niet aerosolvormende handelingen. Dit is in lijn met ook de oudere literatuur over dit thema (Smith JD et al, 2016). Hierbij moet worden opgemerkt dat bij gebruik van alle typen maskers de overige basismaatregelen, zoals handhygiëne, reiniging en desinfectie, goed moeten worden uitgevoerd.

Referenties

1. Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical Masks vs N95 Respirators for Preventing COVID-19 in Health Care Workers A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials [published online ahead of print, 2020 Apr 4]. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;10.1111/irv.12745. doi:10.1111/irv.12745
2. Makison Booth C, Clayton M, Crook B, Gawn JM. Effectiveness of surgical masks against influenza bioaerosols. *J Hosp Infect*. 2013;84(1):22–26. doi:10.1016/j.jhin.2013.02.007
3. Lee SA, Grinshpun SA, Reponen T. Respiratory performance offered by N95 respirators and surgical masks: human subject evaluation with NaCl aerosol representing bacterial and viral particle size range. *Ann Occup Hyg*. 2008;52(3):177–185. doi:10.1093/annhyg/men005
4. Long Y, Hu T, Liu L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *J Evid Based Med*. 2020;10.1111/jebm.12381. doi:10.1111/jebm.12381
5. Verma S, Bednar V, Blount A, Hogue BG (2006) Identification of Functionally Important Negatively Charged Residues in the Carboxy End of Mouse Hepatitis Coronavirus A59 Nucleocapsid Protein. *Journal of Virology* Apr 2006, 80 (9) 4344-4355; DOI: 10.1128/JVI.80.9.4344-4355.2006
6. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2016 May 17;188(8):567-574. doi: 10.1503/cmaj.150835.

Bijlage 2

Vragen die gesteld kunnen worden bij screening voor poliklinisch bezoek of opname:

1. Wat is uw **temperatuur**? (bij paracetamolgebruik daar 0,5°C bij optellen)
2. Heeft u last van **kortademigheid** in rust of bij lichte inspanning?
3. Heeft u last van **spierpijn** in rust of bij lichte inspanning?
4. Heeft u last van **algehele malaise** in rust of bij lichte inspanning?
5. Heeft u last van **hoesten**?
6. Heeft u last van **keelpijn**?
7. Heeft u last van **neusverkoudheid**: snotteren/niezen/loopneus/verstopt neus?
8. Heeft u last van recent ontstane onverklaard **smaak en/of reukverlies** (ook zonder neusverkoudheid)?
9. Heeft u last van extreme **vermoeidheid**?
10. Heeft u last van **pijn achter de ogen**?
11. Heeft u op dit moment last van (onverklaarde) **diarree**?
12. Heeft u een **huisgenoot/partner** met een bewezen of verdachte COVID-19