



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Handreiking diagnostiek (PCR, serologie en CT) bij patiënten met opname-indicatie en verdenking op COVID-19

Disclaimer

Algemeen

Het expertiseteam Diagnostiek COVID-19 bestaande uit afvaardiging vanuit de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van deze leidraad. Desondanks accepteren zij 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

Versie 1 is gepubliceerd op 7 mei 2020.

In versie 2 (6 juli 2020) is serologie toegevoegd en is de cohorting van patiënten weggelaten.

De 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.

Samenstelling expertiseteam Diagnostiek COVID-19

Schrijvers:

Leon van den Toorn (longarts; NVALT)

Jet Quarles van Ufford (radioloog; NVVR)

Vanessa Harris (internist-infectioloog; NIV/NVII)

Jean-Luc Murk (arts-microbioloog; NVMM)

Annelies Riezebos - Brillman (arts-microbioloog; NVMM)

Mede namens expertiseteam:

Roel Bakx (chirurg; NVVH)

Chantal Bleeker - Rovers (internist-infectioloog; NIV/NVII)

Frank Wille (anesthesioloog; NVA)

Met ondersteuning van:

Selma Tromp (bestuur FMS)

Teus van Barneveld (Kennisinstituut)

Stefanie Hofstede (Kennisinstituut)

Margriet Moret-Hartman (Kennisinstituut)

Tabel 1. Interpretatie uitkomsten PCR, serologie en CT bij patiënten met verdenking op COVID-19

1 ^e PCR	CT scan	Alternatieve diagnose	2 ^e PCR* en serologie**	Conclusie
positief		Niet nodig	Niet nodig	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 1	ja/nee	Niet nodig	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 2-3	ja	Niet nodig	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 2-3	nee	Indien beide negatief***	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 2-3	nee	Indien een van-/beide positief	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 4-5	ja	Indien beide negatief***	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 4-5	ja	Indien een van-/beide positief	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 4-5	nee	Indien beide negatief***	MDO voor definitieve interpretatie
negatief	CO-RADS 4-5	nee	Indien een van-/beide positief	COVID-19 aangetoond

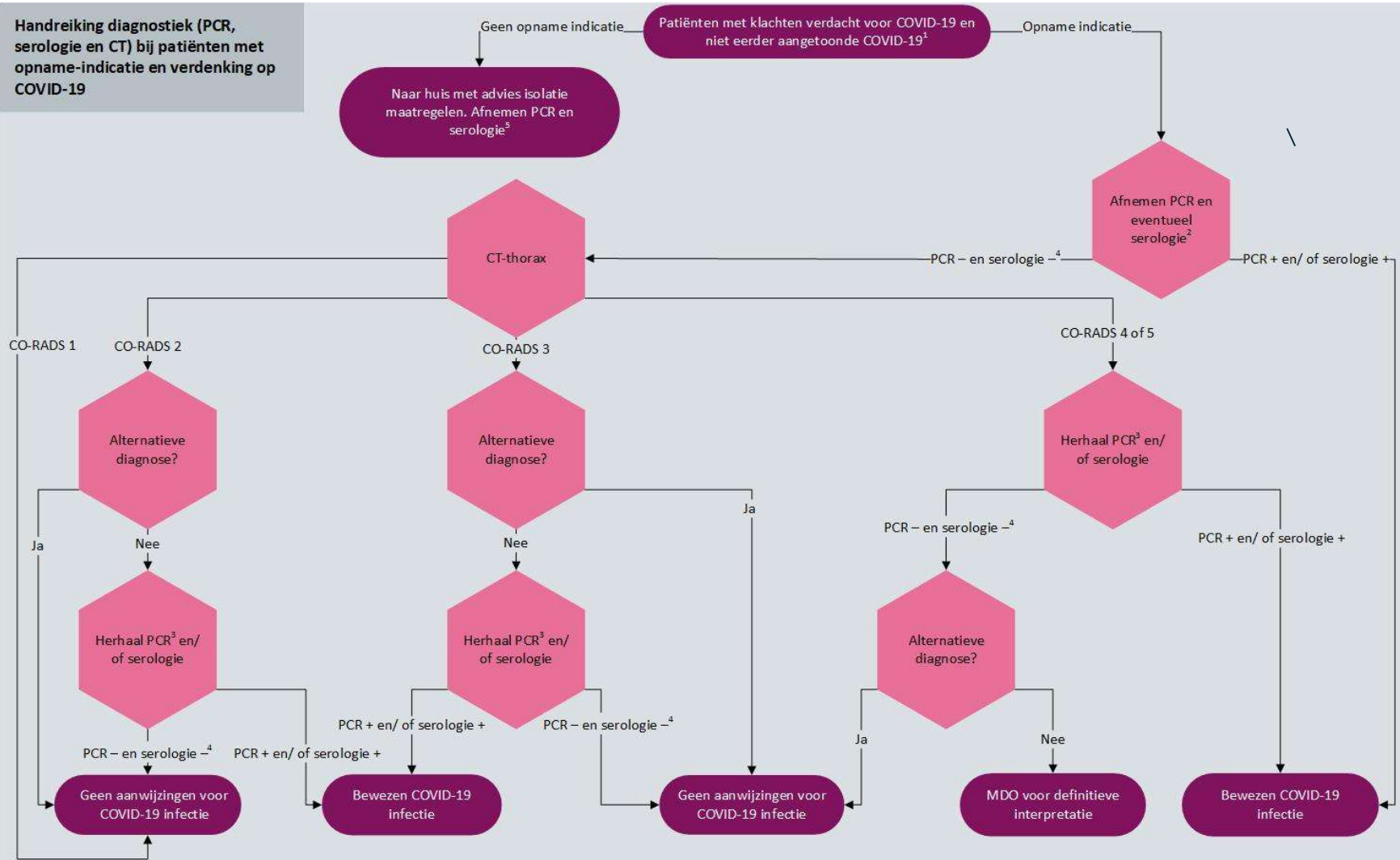
*bij voorkeur een dieper afgenomen materiaal

** bij immunocompetente patiënten en bij voorkeur afnemen >4-7 dagen na de 1^e ziektedag. Bij immunogecompromiteerde patiënten is PCR leidend.

***Definitieve interpretatie van een negatieve serologie is pas mogelijk bij >14 dagen na 1^e ziektedag.

Stroomschema

Handreiking diagnostiek (PCR, serologie en CT) bij patiënten met opname-indicatie en verdenking op COVID-19



Voetnoten:
¹ Stroomschema geldt voor patiënten zonder eerder aangetoonde COVID-19. Bij een anamnestic (doorgemaakte) infectie moet serologie zorgvuldig geïnterpreteerd worden. Er is nog onvoldoende bekend over de serologische respons en bescherming bij mild of asymptomatisch ziekte.
² Indien de eerste ziektedag < 4-7 dagen geleden is, kan aanvullend serologie worden ingezet. Indien de eerste ziektedag < 4-7 dagen geleden is, kan afhankelijk van de lokale werkwijze spijsersum afgenomen worden bij opname.
³ Herhaal PCR na 24 uur, bij voorkeur op dieper materiaal uit de luchtwegen (sputum, BAL) of eventueel feces.
⁴ Pas als de eerste ziektedag > 14 dagen geleden is en de serologie negatief is, kan COVID-19 serologisch uitgesloten worden. Zie voor beleid interpretatie uitkomsten tabel 1.
⁵ Neem bij patiënten die niet in het ziekenhuis worden opgenomen spijsersum af, ongeacht de duur van de klachten.

Disclaimer
Algemeen
 Dit stroomschema is opgesteld door het Expertiseteam Diagnostiek van de Federatie Medisch Specialisten. Alle leden van het Expertiseteam Infectiepreventie zijn door de betreffende wetenschappelijke verenigingen gemaatschapt. Het Expertiseteam Diagnostiek heeft de grootste mogelijke zorgvuldigheid aan de inhoud van dit stroomschema, disclaimers accepteren zij en de Federatie Medisch Specialisten geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigere schade of voor anderszinge gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van dit stroomschema.
Copyright
 De inhoud van dit stroomschema is gemeenschappelijk eigendom van de makers. De informatie uit dit stroomschema mag, ongeacht de versijning, niet worden gewijzigd of gereproduceerd, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de makers.
Locatied
 Dit stroomschema is geldig vanaf 16 juni 2020.
 Het stroomschema kan tussentijds worden bijgewerkt en/of gewijzigd. De meest actuele versie is de versie die staat op de website van de Federatie Medisch Specialisten.



Federatie Medisch Specialisten
 Ontwikkeld door het COVID-19 Expertiseteam Diagnostiek met ondersteuning van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 ©2020 Versie 2 (1 juli 2020)

Achtergrond en overwegingen bij het gebruik van het stroomschema

Het expertiseteam diagnostiek COVID-19 van de Federatie Medische Specialisten heeft deze handreiking opgesteld om ziekenhuizen te ondersteunen bij het vaststellen van COVID-19 en eventueel daarmee samenhangende isolatiemaatregelen. Deze handreiking beschrijft het gebruik van de PCR, serologie en de CT-scan, de diagnostische instrumenten die op dit moment in Nederland beschikbaar zijn. Dit document dient als dynamisch document te worden beschouwd en zal regelmatig worden herzien.

PCR

Voor het stellen van een actuele diagnose COVID-19 wordt als gouden standaard op dit moment de RT-PCR-test gehanteerd. Een deel van de patiënten zal echter een fout-negatieve testuitslag krijgen. Fout-negatief verwijst hierbij naar iemand die de ziekte echt heeft, maar bij wie uitslag van de PCR-negatief is. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit varieert sterk tussen studies. De sensitiviteit van RT-PCR bij gebruik van nasofaryngeaal materiaal (NP) wordt beïnvloed door diverse factoren gerelateerd aan de uitvoer van de test en klinische factoren (Arevalo-Rodriguez 2020, Chan 2020; Li 2020; Patel 2020; Vankrunkelsven 2020; Vogels, 2020). Bij het uitvoeren van de test gaat het om de kwaliteit van de afname van materiaal, de kwaliteit van de wissers, de omstandigheden van het transport en de detectie limiet van de testen. Het expertiseteam adviseert ziekenhuizen om hun personeel te trainen in het afnemen van materiaal (gecombineerde uitstrijk uit nasofarynx en keel). De sensitiviteit van de nasofaryngeale PCR hangt ook af van het moment van testen in het stadium van de ziekte. De sensitiviteit van NP-PCR is waarschijnlijk hoger in het begin van het ziekteproces en lager in een later ziektestadium in verband met uitscheiding van virus in de nasofarynx (Wölfel, 2020; Liu 2020). Bij patiënten die zich in een later stadium van de ziekte presenteren (>7 dagen) kunnen lagere luchtwegmonsters (indien mogelijk) en fecale monsters mogelijk de diagnostische opbrengst verhogen (Sethuraman 2020, Wölfel 2020).

Serologie

Het is inmiddels mogelijk serologie te bepalen om na te gaan of iemand COVID-19 heeft doorgemaakt. Er wordt veel gebruik gemaakt van zogenaamde Ig Totaal testen waarmee de aanwezigheid van SARS-CoV-2 specifiek IgM, IgA en IgG gemeten wordt, zonder daarbij te differentiëren tussen het type antistof (Taskforce serologie 2020, Lassaunière 2020). Deze testen zijn zeer gevoelig en maken het mogelijk om vanaf ziektedag 4-7 antistof respons op de infectie aan te tonen. De sensitiviteit is ongeveer 75% vanaf dag 7 bij patiënten met een ernstige infectie en loopt op naar 98% bij dag 10 en 99% vanaf dag 14. De specificiteit is 99,4% (n=1067). Gezien de huidige lage seroprevalentie is de kans dat iemand die zich nu met een ziekte passend bij COVID-19 presenteert, een positieve serologie heeft op basis van een oude infectie nog erg klein. Een positieve serologie past dan het best bij een recente infectie. Bij hogere seroprevalentie (regionale verschillen of door veranderingen in de toekomst) zal de interpretatie van de serologie veranderen. Het aantonen van seroconversie of significante stijging van antistoffen over de loop van tijd, kan een nieuwe COVID-19 bewijzen. Dit is mogelijk met gepaarde serologie waarbij er serologie gepaard wordt ingezet op (spijt)serum afgenomen op de dag van eerste presentatie met een serum afgenomen >10-14 dagen na de eerste ziektedag. Hiermee kan een nieuwe infectie sterk worden ondersteund. Gezien de variatie in methoden van serologische testen verwijzen wij naar de interpretatie van de lokale laboratoria.

CT

De diagnostische waarde van een CT-scan bij het stellen van de diagnose COVID-19 lijkt beter in een populatie met een hoge prevalentie van COVID-19, zoals COVID-verdachte patiënten die een opname indicatie hebben (Fleischner, 2020; Ai, 2020; Fang, 2020; Long, 2020). De CT-scan kan ook een indicatie geven van de ernst van de ziekte en inzicht geven in eventuele alternatieve diagnoses. Het CO-RADS-beoordelingssysteem van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) geeft de mate van verdenking op een COVID-19 infectie op basis van de CT-beelden weer (zonder klinische parameters) (Prokop, 2020). Deze score is gebaseerd op internationale CT-bevindingen bij COVID-19-patiënten. De

score is echter niet gevalideerd en niet goed getest in asymptomatische populaties. Het is mogelijk dat bij een vroege en/of milde ziekte een CT-scan geen afwijkingen toont, omdat er zich mogelijk nog geen pulmonale manifestaties hebben ontwikkeld (Bernheim, 2020) of als het patiënten betreft zonder longbetrokkenheid. Daarom is de CT altijd een aanvulling op en geen alternatief voor (nasofaryngeale) SARS-CoV-2 PCR-tests en serologie.

CO-RADS, classificatieniveau van verdenking voor pulmonale COVID-19 (NVvR 2020)

CO-RADS 0: niet interpreteerbaar
CO-RADS 1: zeer laag
CO-RADS 2: laag
CO-RADS 3: onzeker
CO-RADS 4: hoog
CO-RADS 5: zeer hoog

Aan het begin van het diagnostisch traject kan ook een X-thorax overwogen worden, maar deze heeft een lagere sensitiviteit en specificiteit dan een CT-thorax (Fleischner, 2020). De werkgroep adviseert daarom om bij een patiënt met een klinische verdenking op COVID-19 en een negatieve SARS-CoV-2 PCR een CT-thorax te verrichten in aanvulling op de X-thorax.

Ten slotte hangen de negatieve en positieve voorspellende waarde van zowel de CT, serologie als PCR sterk af van de achtergrondprevalentie van COVID-19 in de populatie. In Nederland waren er tijdens de COVID-19 piek grote regionale verschillen in de prevalentie van COVID-19. Ook zullen deze prevalenties in de toekomst waarschijnlijk aanzienlijk variëren. We willen benadrukken dat patiënten met COVID-19-symptomen en een opname indicatie een a priori hogere achtergrondprevalentie hebben dan de algemene bevolking.

Uitleg van het stroomschema

De werkgroep wil benadrukken dat de klinische presentatie van COVID-19 niet alleen longsymptomen omvat en behoorlijk divers kan zijn (bijv. gastro-intestinale of cardiovasculaire klachten). Dit betekent dat men altijd bedacht moet zijn op COVID-19 en op de hoogte moet zijn van de regionale en lokale prevalentiecijfers.

De werkgroep wil ook benadrukken dat niet alle patiënten met COVID-19-klachten met dit stroomdiagram getrieerd hoeven te worden. Het stroomschema biedt de arts twee momenten om de diagnose COVID-19 opnieuw te overwegen. Als er een plausibele en waarschijnlijke alternatieve diagnose is voor de symptomen van een patiënt (bijv. koorts) na het verkrijgen van een klinische anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek, kan de arts besluiten dat verdere COVID-19-diagnostiek niet hoeft te worden uitgevoerd. Aangezien patiënten met COVID-19 ook asymptomatisch kunnen zijn is het, zolang een universele COVID-19-screening van alle patiënten ontbreekt, aannemelijk dat patiënten met COVID-19 gemist worden (Inui, 2020; Kimball, 2020).

Het stroomschema geldt voor patiënten bij wie niet eerder COVID-19 is aangetoond. Bij anamnestic doorgemaakte infectie moet de serologie zorgvuldig geïnterpreteerd worden. Er is op dit moment nog onvoldoende bekend over serologisch reactie bij mild symptomatisch ziekte en bescherming bij doorgemaakte ziekte.

Bij patiënten die niet worden opgenomen wordt aangeraden om naast PCR ook altijd spijtserum af te nemen ongeacht ziekteduur. Dat zou dan bij een eventuele verslechtering gebruikt kunnen worden om serodynamiek te beoordelen. Bij patiënten die worden opgenomen met klachten <4-7 dagen kan

(afhankelijk van lokale werkwijze) overwogen worden spijs serum af te nemen om serologische dynamiek te beoordelen en een snellere diagnose mogelijk te maken.

Pas als de eerste ziektedag >14 dagen geleden is en de serologie is dan nog negatief is, is COVID-19 serologisch definitief onwaarschijnlijk. Dit kan de klinische bruikbaarheid van de serologie om ziekte uit te sluiten beperken. Negatieve serologie sluit een doorgemaakte infectie niet uit bij immuungecompromiteerde patiënten en/of patiënten met milde klachten waarvoor geen ziekenhuisopname noodzakelijk was. Indien er sprake is van immuungecompromiteerde patiënten zal de PCR uitsluitend dienen te geven bij het stellen van de diagnose, aangezien de serologie vertraagd of niet positief zal worden.

De werkgroep beveelt aan de CT-thorax uit te voeren zonder IV-contrast (blanco) met dunne coupes en een lage stralingsdosis, afhankelijk van lokaal beschikbare CT-scanners.

Als het niet haalbaar is bij alle patiënten die worden opgenomen een CT-scan op de SEH te laten maken, is het mogelijk om de CT-scan in eerste instantie te vervangen door een X-thorax. We raden echter het gebruik van een CT-scan aan bij patiënten met een negatieve PCR bij wie op basis van het klinisch beeld en de lokale prevalentie wel het vermoeden op COVID-19 bestaat.

De werkgroep beveelt aan om een CT-angiografie/D-dimeer te overwegen voor diagnostiek van een longembolie bij een patiënt met een onverklaarbare verslechtering in het klinische beloop of een klinisch verdachte voorgeschiedenis (bijv. syncope). Zie ook de Leidraad COVID-19 coagulopathie (NIV).

Tabel 1 geeft een overzicht van hoe PCR, CT-scan en serologie in combinatie gebruikt kan worden bij opgenomen patiënten om COVID-19 aan te tonen dan wel uit te sluiten. Bij herhaling van PCR is er een voorkeur om dieper materiaal te testen. De PCR kan na 24 uur herhaald worden. Bij testen van serologie, wordt het aangeraden om serologie vanaf 4-7 dagen na de eerste ziektedag te testen. Bij voorkeur dient er gepaarde serologie worden afgenomen waarbij het tweede sample van >14 dagen na de eerste ziektedag is.

Is de tweede PCR of serologie positief, dan is er sprake van een bewezen actuele of doorgemaakte COVID-infectie.

Zijn de tweede PCR en serologie negatief, en de eerste ziektedag is inmiddels >14 dagen geleden, kan er bij CO-RADS 1-3 gesteld worden, ongeacht de aan of afwezigheid van een alternatieve diagnose, dat er geen aanwijzingen zijn voor COVID-19 bij de patiënt. Bij CO-RADS 4-5 geldt dit ook indien er een alternatieve diagnose is. Bij het ontbreken van een alternatieve diagnose en negatieve vervolgdagnostiek zal middels een MDO per casus de interpretatie plaats dienen te worden gemaakt. Patiënten met CO-RADS 3 en het uitblijven van een definitieve negatieve serologie (e.g. klachtenduur >14 dagen en serologie nog negatief) kunnen indien gewenst ook in een MDO besproken worden.

In deze handreiking doen we geen uitspraak over wanneer iemand uit isolatie kan. Daarvoor verwijzen we naar de Leidraad Niet meer besmettelijk na COVID-19.

Literatuur

Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial rt-pcr assays for covid-19: a systematic review. *medRxiv* 2020.04.16.20066787; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787>

Cevik M, Bamford C, Ho A, COVID-19 pandemic – A focused review for clinicians, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>.

Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/HeI Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 23;58(5). pii: e00310-20. doi: 10.1128/JCM.00310-20.

Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(2): e200110. <https://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200110>

Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Feb 19:200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432.

Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020 Apr 17:201343. doi: 10.1148/radiol.2020201343.

Kimball A, Hatfield KM, Arons M, 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 Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):377-381. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1.

Lassaunière R, Frische A, Harboe ZB et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *medRxiv* 2020.04.09.20056325; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325>

Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 26. doi: 10.1002/jmv.25786. PubMed PMID: 32219885.

Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 19. pii: S1473-3099(20)30232-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.

Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020 May;126:108961. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.

NIV. Leidraad COVID-19 coagulopathie. Via <https://www.demedischspecialist.nl/onderwerp/details/richtlijnen-handreikingen-leidraden>

Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19 mBio Mar 2020, 11 (2) e00722-20; DOI: 10.1128/mBio.00722-20

Prokop M, Everdingen W, van Rees Vellinga, et al. CO-RADS – A Categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: Definition and Evaluation. Radiology. 2020 april 27: 201473. doi: 10.1148/radiol.2020201473

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.8259. doi:10.1001/jama.2020.8259

Taskforce serologie - Landelijke coördinatie testcapaciteit. Status validatie van point-of-care serologie testen voor diagnostiek van SARS severe acute respiratory syndrome -CoV coronavirus -2; overwegingen voor gebruik. 5 mei 2020. Via <https://www.rivm.nl/documenten/rapportage-taskforce-serologie-landelijke-coordinatie-testcapaciteit>

Vankrunkelsven P, Finoulst M, Goossens H. Wat is de reallife gevoeligheid van PCR-tests voor de opsporing van SARS-CoV-2? Tijdschr. voor Geneeskunde 2020;76 doi: 10.2143/TVG.76.00.2000000

Vogels CBF, Brito AF, Wyllie AL, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays PREPRINT via

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.