

# **COVID-19 Public Health Management Dauer der Isolation nach Erkrankung**

Pietro Vernazza, Carol Strahm, Matthias Schlegel

13. Mai 2020

## **Inhalt**

<b>1. Isolation und Infektiosität – Ausgangslage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Medizinisch-wissenschaftliche Grundlage .....</b>	<b>2</b>
2.1. Ablauf einer viralen Infektionskrankheit .....	2
2.2. Virusnachweis und Infektiosität.....	3
2.3. Epidemiologische Daten zur Infektiosität von Sars-CoV-2 .....	3
2.3.1. Zeitpunkt der maximalen Infektiosität.....	3
2.3.2. Infektiosität bei milder Symptomatik.....	3
2.3.3. Verlauf der Viruskonzentration während einer Covid-19 Erkrankung .....	3
2.4. Zusammenfassung .....	5
<b>3. Vorschlag Neubeurteilung Infektiosität Covid-19 .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Referenzen .....</b>	<b>5</b>

## 1. Isolation und Infektiosität – Ausgangslage

Die Isolation von erkrankten Personen ist ein Kernelement der Präventionsmassnahme zur Verhinderung der Ausbreitung von COVID-19. Das BAG schreibt vor, dass eine erkrankte Person während mindestens 10 Tagen nach Auftreten der ersten Symptome (und mindestens 2 Tage Symptomfreiheit) isoliert bleiben soll.

Für Personen, die wegen einer COVID-19 Erkrankung hospitalisiert wurden, ist diese Zeitspanne einfach begründbar und auch umsetzbar.

Der grösste Teil der infizierten Personen wird allerdings milde Symptome aufweisen, welche keiner Hospitalisation bedürfen und in vielen Fällen nach 1-2 Tagen abklingen. Es stellt sich die Frage, ob bei den viel häufigeren milden Fällen die Anwendung einer 10-tägigen Isolationsdauer notwendig sei und ob die damit verbundenen Arbeitsausfälle<sup>1</sup> gerechtfertigt sind. Im Folgenden sollen die Kenntnisse zur Infektiosität von Patienten mit Covid-19 Erkrankung zusammengestellt werden und die Frage der evidenzbasierten Dauer der Isolation von nicht hospitalisierten Patienten mit milder Form einer Covid-19 Erkrankung neu beurteilt werden.

## 2. Medizinisch-wissenschaftliche Grundlage

### 2.1. Ablauf einer viralen Infektionskrankheit

Unabhängig des Erregers, gibt es einen „normalen“ Ablauf einer Infektionskrankheit (z.B. Influenza, RSV, Adenovirus, Coronaviren, weitere):

- Aus der Umgebung gelangen frei zirkulierende Viren in den Respirationstrakt. Dort befallen sie eine Zielzelle über einen Virus-spezifischen Rezeptor und bringen die infizierte Zelle dazu, Viruspartikel zu produzieren, was zur Ausbreitung des Virus in den Atemwegen führt.
- Um ein Virus abzuwehren, muss das Immunsystem die vom Virus befallenen Zellen erkennen und zerstören („zytotoxische Immunantwort“).
- Immunantwort: Nach wenigen Tagen der Virusvermehrung (welche durch die natürliche Immunität nicht vollständig verhindert werden konnte) kommt es zur unspezifischen Abwehrreaktion sowie zur Identifikation des Erregers (als „fremd“) durch das adaptive Immunsystem und Aufbau einer unspezifischen und spezifischen Immunantwort.
- Die durch die Immunantwort hervorgerufenen Reaktionen (Zytokine, Attraktion von Zellen des Immunsystems) führt zu Symptomen der Atmungsorgane aber auch zu systemischen Krankheitszeichen wie Malaise und Fieber und Reaktionen in weiteren Organen. Diese werden von der infizierten Person als Krankheitszeichen wahrgenommen.
- Um ein Virus abzuwehren, muss das Immunsystem die vom Virus befallenen Zellen erkennen und zerstören („zytotoxische Immunantwort“). Frei zirkulierende Viren werden durch Bildung von Immunkomplexen (Viruspartikel gekoppelt mit Antikörpern) inaktiviert.
- Das Abklingen der Symptome ist somit das Resultat der erfolgreichen Immunantwort. In der Regel betrachten wir einen Patienten nach Abklingen der Symptome einer respiratorischen Viruserkrankung als geheilt und nicht mehr ansteckend.

<sup>1</sup> Angenommen, man könnte die Isolation bei der Hälfte der Fälle auf 5 Tage limitieren, so entspricht dies – konservativ gerechnet - bei nur 100 gemeldeten Fällen pro Tag, einem **Arbeitsausfall von über 2 Mio CHF/Monat** (Ansatz 300.- CHF Durchschnitts-Lohn pro Tag).

Version	Autor	200513_Vernazza_Isolationsdauer_BAG_final.docx	Dokument-Nr.
1.0	Vernazza / Strahm / Schlegel	200514_Isolationsdauer_BAG	

## 2.2. Virusnachweis und Infektiosität

Heute erfolgt der Nachweis eines Virus durch den Nachweis der viralen Erbsubstanz (RNA oder DNA) mittels eines Genamplifikationsverfahrens (PCR). Mit diesem Verfahren werden aber auch Virus-enthaltende Immunkomplexe nachgewiesen. Zum Nachweis von weiterhin infektiösem Virus ist ein Viruskulturverfahren notwendig, das nur in Speziallaboratorien möglich ist. Aus diesem Grunde kann mit dem Nachweis eines Virus mittels PCR nicht die Infektiosität eines Patienten nach abgeheilter Erkrankung nachgewiesen werden. Zur Klärung dieser Frage müssen epidemiologische Erfahrungen sowie aufwändige Kulturverfahren beigezogen werden.

## 2.3. Epidemiologische Daten zur Infektiosität von Sars-CoV-2

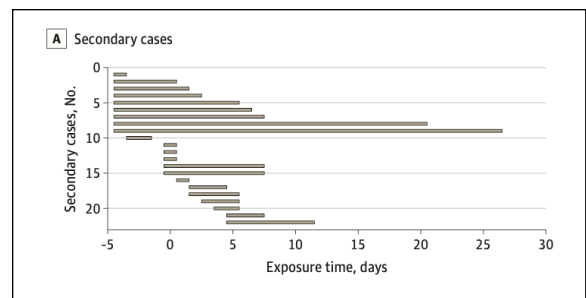
### 2.3.1. Zeitpunkt der maximalen Infektiosität

Der Zeitpunkt der maximalen Infektiosität gipfelt um den Zeitpunkt des Symptombeginns. Zahlreiche Studien (und eine Metaanalyse Buitrago-Garcia) zeigen, dass die Infektiosität ihren Gipfel in den zwei Tagen vor und 24 Stunden nach Symptombeginn haben(1). Fast die Hälfte der Übertragungen (Schätzungen 44%-62%) erfolgt vor Symptombeginn(2).

Die Tatsache, dass die höchste Phase der Infektiosität rund um den Zeitpunkt des Symptombeginnes stattfindet, gilt es auf jeden Fall zu berücksichtigen, wenn Isolationsmassnahmen zur Prävention von Sekundärfällen vorgeschlagen werden.

### 2.3.2. Infektiosität bei milder Symptomatik

- Die Beurteilung der Infektiosität bei hospitalisierten Patienten ist komplexer und muss auch Vorerkrankungen, insbesondere Störungen in der Immunabwehr berücksichtigen. Wir beschränken uns für die vorliegende Beurteilung der Infektiosität daher nur auf nicht hospitalisierte Patienten mit milden Erkrankungen.
- Rund 80% aller symptomatisch infizierten Personen präsentieren sich mit milden Symptomen und können ambulant behandelt werden.
- Die Infektiosität ist weniger lang bei Patienten mit milden Symptomen(3)
  - Symptomatische Patienten bilden Antikörper gegen Virusproteine
  - Der Virusnachweis mittels PCR ist kürzer bei Patienten mit milden Symptomen
- Zur Definition von „milder Erkrankung“ verwenden wir die Definition von Liu et al.(4):
  - Atemfrequenz <30,
  - Sauerstoffsättigung >93%
  - Keine schweren Komplikationen (Atemversagen, Schock, anderes Organversagen)
- In einer grossen Untersuchung von 2761 Kontaktpersonen von 100 infizierten Personen mit COVID-19 fand sich unter 852 Kontaktpersonen, deren Kontakt mit der infizierten Personen später als 5 Tage nach Symptombeginn erfolgte, keine Übertragung(5). In der nebenstehenden Abbildung aus dieser Arbeit zeigt sich auch die Häufung der Exposition rund um den Symptombeginn. Nur zwei der 23 Sekundärfälle hatten ihre Exposition erstmals am vierten Tag der Symptomatik. Die Autoren kommen basierend auf ihren Beobachtungen zur Konklusion: *«isolationing patients alone may not suffice to contain the epidemic»*.

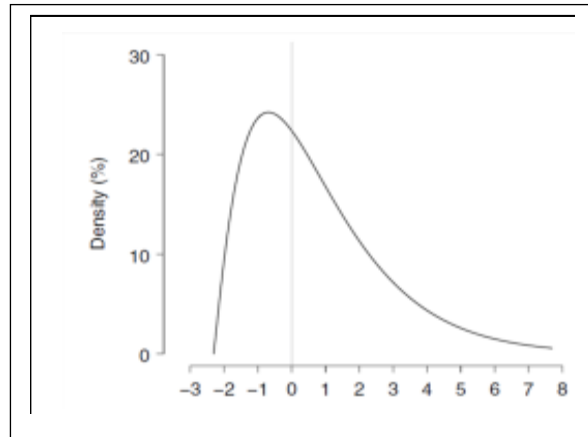


### 2.3.3. Verlauf der Viruskonzentration während einer Covid-19 Erkrankung

Auch wenn der Virusnachweis mittels PCR keinen Rückschluss auf die Infektiosität zulässt (s. 2.2.), so kann doch der Verlauf der Viruskonzentration über die Zeit indirekte Hinweise zur Elimination des Virus aus dem Respirationstrakt liefern.

Version	Autor	200513_Vernazza_Isolationsdauer_BAG_final.docx	Dokument-Nr.
1.0	Vernazza / Strahm / Schlegel	200514_Isolationsdauer_BAG	

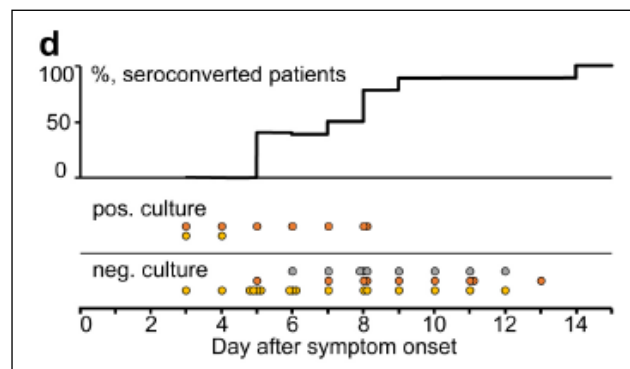
He et al. haben 77 «Transmissionspaare» untersucht, Fälle, bei denen die Übertragung von einer Person auf die andere nachgewiesen werden konnte (4). Ähnlich wie andere Autoren fanden Sie ein Maximum der Infektiosität 0.7 Tage vor Symptombeginn und erste Übertragungen bereits 2.7 Tage vor Auftreten der Symptome. Im nebenstehenden Diagramm aus dieser Arbeit ist die Infektiosität („Density“: Anteil der Infektiosität pro Zeitpunkt an der gesamten Infektiosität) dargestellt. Die Darstellung zeigt deutlich,



**dass nach wenigen Tagen symptomatischer Erkrankung die Infektiosität rasch abfällt.** Zusätzlich haben die Autoren die Viruskonzentration (indirekte Methode) zu mehreren Zeitpunkten gemessen. Dabei konnten sie zeigen, dass insbesondere bei milden Fällen, die Viruslast in den ersten Tagen rasch abfällt. Bei hospitalisierten, schweren Fällen, war der Abfall der Viruslast zeitlich verzögert.

Die gleiche Beobachtung einer rasch abfallenden Viruskonzentration nach Symptombeginn machten auch Zou et al. (6) und To et al. (7). In beiden Publikationen wurde gezeigt, dass die Viruslast (indirekte Methode basierend auf PCR-Verfahrensschritten) nach Beginn der Symptomatik abfällt.

Eine weitere Arbeit hat die Viruslast über die Zeit untersucht (Wölfel et al, Nature). Diese Autoren verwendeten aber eine präzisere Quantifizierungsmethode zur Bestimmung der Viruslast und haben zusätzlich auch Viruskulturen durchgeführt und die Antikörperantwort (Serokonversion) mit dem Abfall der Viruslast korreliert.



Auch diese Autoren zeigten übereinstimmend mit den zuvor

genannten Autoren und mit dem allgemeinen Verlauf einer Immunantwort:

- dass die Viruskonzentration ab dem Zeitpunkt des Symptombeginns über die Zeit abnimmt,
- dass die höchste Viruskonzentration in den ersten Tagen der Symptome auftritt und nach 5 Tagen um mehr als einen Faktor 1000 abfällt,
- dass sich infektiöses Virus selbst bei positiver PCR nach dem 8. Tag nicht mehr nachweisen lässt,
- dass der Nachweis von infektiösem Virus mit dem Auftreten der Antikörper in der zweiten Woche der Krankheit verschwindet,
- dass hospitalisierte Patienten durchschnittlich länger nachweisbares Virus aufweisen,
- dass der Abfall der Viruskonzentration auf Werte unter  $10^6$  kopien/ml während dem Abklingen der Symptome assoziiert ist mit fehlender Virusvermehrung in der Zellkultur, was auf eine fehlende Infektiosität der mittels PCR nachgewiesenen Virusbestandteile hinweist.

Liu et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die Viruslast bei Patienten mit milden Symptomen deutlich tiefer ausfällt als bei Patienten mit schwereren Symptomen, und dass die Viruslast im

Version	Autor	200513_Vernazza_Isolationsdauer_BAG_final.docx	Dokument-Nr.
1.0	Vernazza / Strahm / Schlegel	200514_Isolationsdauer_BAG	

Verlauf auch früher auf tiefe Werte abfällt, respektive nicht mehr nachweisbar ist bei Patienten, die sich mit milden Symptomen präsentieren (Definition mild: s. oben, (4)).

## 2.4. Zusammenfassung

Zusammengefasst dürfen wir festhalten:

- Der normale Verlauf einer respiratorischen viralen Erkrankung ist geprägt vom Abfall der Viruskonzentration während der symptomatischen Phase der Erkrankung
- In der Regel erfolgt bei Patienten mit akuten viralen Infektionen das Abklingen der Symptome als Folge der Immunantwort gegen den Erreger und Patienten gelten nach Abklingen der Symptome auch als nicht mehr infektiös.
- Patienten mit milden Symptomen einer COVID-19 Erkrankung haben eine kürzere Dauer der Virusausscheidung als Patienten mit hospitalisationsbedürftiger Erkrankung.
- Der Nachweis von infektiösem Virus gelingt bei Patienten mit milder Covid-19 Erkrankung vorwiegend in den ersten 5 Tagen der symptomatischen Phase.
- Gemessen am gesamten Infektionspotential ist das höchste Risiko einer SARS-CoV-2 Übertragung vorwiegend in den zwei Tagen vor und nach Symptombeginn gegeben.

## 3. Vorschlag Neubeurteilung Infektiosität Covid-19

Basierend auf diesen Befunden schlagen wir eine differenzierte Neubeurteilung der Infektiosität von Patienten nach Ausheilung einer Covid-19 Erkrankung vor:

1. Patienten, die aufgrund einer milden (nicht hospitalisationsbedürftigen) Covid-19 Erkrankung spontan ausheilen, werden bezüglich Infektiosität anders beurteilt als hospitalisierte Patienten.
2. Die Infektiosität von Covid-19 Patienten mit milden Symptomen (nicht hospitalisationsbedürftig) fällt mit dem Abklingen der Symptome rasch ab.
3. Mild erkrankte Covid-19 Patienten gelten 24 Stunden nach Abklingen der respiratorischen Symptome als nicht mehr infektiös analog zur Situation bei anderen akuten Infektionskrankheiten.
4. **Die Isolation von Patienten mit milder Covid-19 kann 24 oder spätestens 48 Stunden nach Abklingen der akuten respiratorischen Symptome abgeschlossen werden**, da das potentielle Risiko einer weiteren Sekundärinfektion verglichen mit dem hohen Infektionsrisiko zu Beginn der Erkrankung verschwindend klein ist.

## 4. Referenzen

1. Buitrago-Garcia DC, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Salanti G, u. a. The role of asymptomatic SARS-CoV-2 infections: rapid living systematic review and meta-analysis [Internet]. *Epidemiology*; 2020 Apr [zitiert 11. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.25.20079103>
2. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, u. a. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 15. April 2020 [zitiert 16. April 2020]; Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5>
3. Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J, u. a. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 20. April 2020;1–14.

Version	Autor	200513_Vernazza_Isolationsdauer_BAG_final.docx	Dokument-Nr.
1.0	Vernazza / Strahm / Schlegel	200514_Isolationsdauer_BAG	

4. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, u. a. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 19. März 2020 [zitiert 14. Mai 2020];0(0). Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30232-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30232-2/abstract)
5. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, u. a. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* [Internet]. 1. Mai 2020 [zitiert 4. Mai 2020]; Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2765641>
6. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, u. a. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19. März 2020;382(12):1177–9.
7. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, u. a. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565–74.

Version	Autor	200513_Vernazza_Isolationsdauer_BAG_final.docx	Dokument-Nr.
1.0	Vernazza / Strahm / Schlegel	200514_Isolationsdauer_BAG	