

Duur van de quarantaineperiode voor nauwe contacten van COVID-19 patiënten: een analyse van beschikbare bron- en contactopsporing gegevens

RIVM notitie, 3 augustus 2020

1. Introductie

Wanneer iemand besmet is met het nieuwe coronavirus start de GGD met bron- en contactonderzoek (BCO) volgens een landelijk protocol, met als doel de verdere verspreiding van het virus te voorkomen. Het contactonderzoek richt zich op personen met wie de besmette persoon de voorafgaande tijd in contact is geweest en welke daarvan risico lopen om besmet te zijn geraakt met het nieuwe coronavirus. Nauwe contacten zijn mensen waarmee langer dan 15 minuten op minder dan 1,5 meter afstand contact is geweest tijdens de besmettelijke periode van het indexgeval, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen huisgenoten (categorie 1 contacten) en overige nauwe contacten (categorie 2a). In omstandigheden waarbij er een hoog-risicoblootstelling was korter dan 15 minuten (bijvoorbeeld in het gezicht hoesten, of direct fysiek contact zoals zoenen) wordt deze persoon ook als overig nauw contact beschouwd (categorie 2b). Andere (niet nauwe) contacten (categorie 3) van de besmette persoon zijn mensen die langer dan 15 minuten met de persoon in dezelfde ruimte waren, maar waar wel 1,5 meter afstand was. Deze indeling op ingeschat risico van blootstelling vertaalt zich naar het percentage personen dat binnen deze categorieën in het BCO in Nederland inderdaad besmet blijkt, namelijk 13-17% voor de categorie 1 contacten en 3-7% voor categorie 2 contacten. Categorie 3 contacten worden alleen geaggregeerd geregistreerd, hierbij; het aantal besmette personen buiten deze twee categorieën is laag, aannemelijk <1%.¹

De GGD inventariseert en neemt contact op met de nauwe contacten van de besmette persoon en geeft hen advies over de maatregelen die iemand moet nemen om verdere verspreiding van het virus te voorkomen. Dat betekent dat deze persoon tot 14 dagen na het laatste contact met de besmette persoon thuis in quarantaine blijft. De GGD geeft de instructie om alert te zijn op klachten passend bij COVID-19 en bij de eerste klachten direct contact op te nemen voor een testafpraak. De overige (niet nauwe) contacten krijgen een brief of e-mail. Daarin schrijft de GGD onder meer dat iemand zich bij optreden van de eerste klachten zo snel mogelijk moet laten testen, en tot de uitslag van de test in quarantaine gaat.

5.1.2a

1.2 Incubatieperiode en duur quarantaineperiode

Het merendeel van de mensen heeft een incubatietijd korter dan 14 dagen. Geschat wordt dat 50% een incubatietijd van tot en met 5 dagen heeft en 97,5% van de gevallen een incubatietijd van maximaal 11-12 dagen heeft.^{2-4,6} De vraag is of de quarantaineperiode verkort kan worden voor alle nauwe contacten zonder dat dit zou leiden tot een aanzienlijk aantal gemiste symptomatische infecties en daarmee additionele verspreiding van SARS-CoV-2.

Een andere vraag is of het testen van asymptomatische contacten hun quarantaineperiode kan verkorten. Het OMT heeft 22 juni geconcludeerd dat het testen van personen zonder klachten in specifieke gevallen van nut kan zijn, bijvoorbeeld in geval van een lokale uitbraak waarbij het kan helpen bij het in kaart brengen van de omvang van de verspreiding. Zij is echter van mening dat er ook belangrijke nadelen zijn, zoals een gevoel van schijnveiligheid bij een negatieve testuitslag, fout-positieve uitslagen en het inefficiënt gebruik van materialen en capaciteit. Het OMT adviseert dit beleid, het testen van personen zonder klachten, daarom terughoudend en uitsluitend gericht toe te passen, en is van mening dat de toepassing in het kader van bron- en contactonderzoek (d.i. met doel de quarantaineperiode te bekorten) nader onderzocht dient te worden.

Om inzicht te verkrijgen in welk deel van de symptomatische patiënten gemist zou worden bij een verkorting van de quarantaineperiode, hebben wij door de GGD geregistreerde BCO data geanalyseerd. Hiermee is tevens een inschatting mogelijk op welke dag(en) na blootstelling contacten eventueel getest zouden kunnen worden om na negatieve PCR uitslag(en) de quarantaine te beëindigen. Daarbij is met name het interval tussen laatste blootstelling en eerste ziekte dag van belang, aangezien de quarantaineperiode bepaald wordt op basis van het laatste risico blootstellingsmoment.

2. Methodes

In HPZone registreert de GGD gegevens van COVID-19 patiënten en hun contacten die worden geïdentificeerd en gemonitord tot 14 dagen na laatste blootstelling. In Osiris worden gegevens van COVID-19 patiënten geregistreerd, zowel van index-patiënten als van contacten die later gediagnosticeerd worden als SARS-CoV-2-bevestigd geval. Een selectie van HPZone gegevens van COVID-19 patiënten en contacten is beschikbaar gesteld voor analyse door het RIVM, en is aangevuld met gegevens uit Osiris. Voor deze analyse is de datum waarop een positief getest contact van een index zelf ook klachten kreeg (d.i. eerste ziekte dag van contact), de belangrijkste parameter uit Osiris. Uit HPZone zijn gegevens gebruikt over type nauw contact (categorie 1 of 2), datum van eerste risico-blootstellingscontact aan een COVID-19 index patiënt tijdens diens infectieuze periode, datum van laatste risico-blootstellingscontact, en datum wanneer de GGD

(bel)contact heeft gehad met een nauw contact (datum start monitoring) en de monitoringsperiode ingaat. Voor personen die eenmalig nauw contact hebben gehad met een COVID-19 patiënt tijdens de infectieuze periode, is de dag van eerste en laatste blootstelling dezelfde datum. Bij een klein aantal records werden invoerfouten geconstateerd, leidend tot een incorrect datumverloop voor berekende tijdsintervallen. Het aantal records waar dit voor gold verschilde per berekend interval. Deze records zijn niet meegenomen in de analyses. Vanaf 23 juni 2020 wordt een onderscheid gemaakt tussen categorie 1 en 2 contacten in HPZone. De meeste analyses zijn daarom beperkt tot data van week 26 t/m 30, geëxtraheerd op 28 juli 2020.

3. Resultaten

Van de 920 contacten waarvan in HPZone geregistreerd is dat ze COVID-19 ontwikkelden, zijn 834 (91%) terug te vinden in Osiris op basis van het meldingsnummer volgens HPZone. Door handmatige koppeling zal dit percentage mogelijk verder verhoogd kunnen worden. De eerste ziektedag is geregistreerd voor 651 (78%) van deze contacten.

3.1 Interval melding index patiënt en start monitoring

Voor 553 contacten die COVID-19 ontwikkelden is zowel de datum dat de index patiënt gemeld werd bij de GGD als de datum start monitoring bekend. Voor het merendeel van deze contacten was de datum start monitoring dezelfde of de eerstvolgende dag nadat de index patiënt gemeld werd. Voor 39 (11%) van de 361 categorie 1 contacten en 33 (17%) van de 192 categorie 2 contacten was deze periode meer dan 1 dag na de datum dat de index patiënt gemeld werd.

3.2 Interval eerst mogelijke blootstelling en eerste ziektedag

Van 651 (78%) van de 834 contacten die gekoppeld konden worden aan Osiris gegevens is de eerste ziektedag geregistreerd in Osiris. De datum van de eerste blootstelling is in HPZone slechts ingevuld voor ongeveer de helft van de contacten. Doordat deze verdeling ook niet verschillend was voor categorie 1 en categorie 2 contacten en vanwege de relatief kleine aantallen opgesplitst naar categorie 1 en 2 contacten, geven we het interval weer voor alle 421 nauwe contacten die COVID-19 ontwikkelden vanaf week 23. De mediaan van dit interval was 4 dagen, m.a.w. voor 210 (50%) van de 421 contacten viel de eerste ziektedag binnen 4 dagen na eerste blootstelling. Voor 329 (78%) van de 421 contacten viel de eerste ziektedag binnen 7 dagen na eerste blootstelling, en voor 385 (91%) binnen 10 dagen. Zie Figuur 1.

3.3 Interval laatst mogelijke blootstelling en eerste ziektedag

Van 567 contacten die COVID-19 ontwikkelden is dit interval bekend. Voor categorie 1 contacten was het mediane interval -1 dag, voor categorie 2 contacten was het mediane interval 2 dagen. Dat deze periode korter is dan de incubatietijd is vooral bij huisgenoten te verwachten omdat de besmetting bij hen vaak al voor de laatst mogelijke blootstelling heeft plaatsgevonden. Een gezamenlijke andere (externe) infectiebron voor patiënten binnen een huishouden is een andere mogelijke verklaring voor een eerste ziektedag vóór de datum van laatst mogelijke blootstelling. In totaal viel voor 97% (548 van de 567) van de nauwe contacten de eerste ziektedag binnen 7 dagen na de laatst mogelijke blootstelling. Voor 350 (98%) van de 359 categorie 1 contacten en 198 (95%)

van de 208 categorie 2 contacten viel de eerste ziektedag binnen 7 dagen na de laatste blootstelling, en voor 357 (99%) respectievelijk 205 (99%) binnen 10 dagen. Van 71% van de huisgenoten lag de eerste ziektedag óp of vóór de datum van de laatst mogelijke blootstelling aan de index patiënt, bij overige nauwe contacten voor 31%. Zie Figuur 2.

3.4 Interval laatst mogelijke blootstelling en start monitoring

Van 724 contacten die COVID-19 ontwikkelden is dit interval bekend. Voor categorie 1 contacten is de datum start monitoring meestal gelijk aan de geregistreerde datum van laatste blootstelling. Dit betekent dat er in de registratie van uit wordt gegaan dat er geen risicoblootstelling meer is ná diagnose van de index patiënt binnen het huishouden. Voor de categorie 2 contacten komt 70% 1 of meer dagen na de laatste blootstelling in monitoring. Voor hen is het aantal dagen dat ze effectief nog in quarantaine hoeven dus korter. Bijna de helft (134/288=47%) van de categorie 2 contacten komt 4 dagen of later na laatste blootstelling in monitoring, en hoeft dan dus nog maximaal 10 dagen in quarantaine; 36% (103/288) komt 4-6 dagen na laatste blootstelling in monitoring en hoeft dus nog 8-10 dagen in quarantaine; en 11% (31/288) komt op of na dag 7 in monitoring en hoeft dus nog maximaal 7 dagen in monitoring. Zie Figuur 3.

3.5 Interval start monitoring en eerste ziektedag

Van 561 contacten die COVID-19 ontwikkelden is dit interval bekend. Van drie kwart (424/561=76%) lag de eerste ziektedag op of voor de startdatum van monitoring. Dit is vrijwel gelijk voor categorie 1 en 2 contacten. Voor slechts 6% (35/561) lag de eerste ziektedag 4 dagen of meer na start monitoring. Zie Figuur 4.

3.6 Interval eerste ziektedag en datum laboratoriumuitslag

Van 618 contacten die COVID-19 ontwikkelden is dit interval bekend. De mediane tijd is 4 dagen, zowel voor categorie 1 en categorie 2 contacten. Voor 40% van hen ligt de datum van de laboratoriumuitslag meer dan 4 dagen na de eerste dag van klachten! Dit is vrijwel gelijk voor categorie 1 en 2 contacten. Voor alle 2993 patiënten gemeld in Osiris in week 26-30 is het mediane interval eveneens 4 dagen; voor 37% van hen ligt de datum van de laboratoriumuitslag eveneens meer dan 4 dagen na de eerste dag van klachten. Zie Figuur 5.

4. Discussie

Uit de analyse van de Nederlandse BCO data blijkt dat slechts 5% van de nauwe contacten die COVID-19 ontwikkelt, meer dan 6 dagen na de datum van de laatst mogelijke blootstelling aan de index zelf klachten ontwikkelt. Doordat veel nauwe contacten meerdere keren nauw contact hebben gehad met de index patiënt tijdens diens besmettelijke periode – die naar afspraak in het BCO twee dagen voor de eerste ziektedag van de index start – zal de dag dat de eerste klachten optreden voor een deel van de contacten eerder zijn dan de laatste dag blootstelling. Dit verklaart ook waardoor het interval tussen laatste blootstelling aan de index en eerste ziektedag van contacten (gemiddeld 2 dagen in onze analyse voor categorie 2 contacten) korter is dan de verdeling (“density curve”) van de incubatieperiode zoals bekend uit de literatuur. Dit wordt bevestigd door het kortere interval tussen eerste blootstelling en eerste ziektedag, welke een verdeling kent die meer lijkt op de

bekende verdeling van de incubatietijd. Dit impliceert dat een belangrijk deel van de nauwe contacten al besmet is vóór het laatste moment van mogelijke blootstelling.

Deze analyse is gebaseerd op routinematig verzamelde gegevens. In een beperkt aantal records werden evident incorrecte datumvolgordes geobserveerd; deze zijn niet meegenomen in deze analyses. Daardoor zijn de hier weergegeven resultaten voldoende betrouwbaar om een weergave te zijn van de realiteit. Wij zullen nog een aantal sensitiviteitsanalyses uitvoeren, bijvoorbeeld na verdere selectie, om de kwaliteit van de data te verhogen. Mochten de resultaten robuust blijken te zijn in deze verfijnde analyses, dan kan op basis hiervan overwogen worden de quarantaineperiode voor contacten, in beeld gekomen via regulier BCO, te verkorten tot 7 dagen, in plaats van de huidige 14 dagen. De 3% van contacten die dan nog geen klachten hebben ontwikkeld maar dit na die periode ziek worden gaan dan weliswaar uit quarantaine maar zij krijgen de instructie alsnog in quarantaine te gaan en zich direct te laten testen als zij in de daarop volgende week alsnog klachten krijgen. Een verkorting van de quarantaineduur met 7 dagen geeft hiermee potentieel een klein risico op verspreiding maar levert waarschijnlijk winst op bij de acceptatie van de quarantaine als beheersmaatregel, en vermindert de maatschappelijke impact van de quarantaineperiode.

Hierbij dient opgemerkt dat als in de komende maanden contacten sneller in beeld komen in het reguliere BCO, omdat het BCO naarmate men leert efficiënter en sneller kan worden uitgevoerd, een quarantaineperiode van 7 dagen mogelijk niet meer voldoet! De in deze notitie weergegeven intervallen en het aantal cases die buiten een ingekorte quarantaineperiode alsnog COVID-19 ontwikkelen, zullen daartoe nauwgezet gemonitord moeten blijven.

Van de nauwe contacten die COVID-19 ontwikkelen, heeft 76% al klachten op het moment dat hij/zij gecontacteerd wordt door de GGD. Bijna de helft van de categorie 2 contacten komt minimaal 4 dagen na de laatst mogelijke blootstellingen in monitoring. Het seriële interval (de tijd tussen klachten van index patiënt en door hem besmette contacten) is gemiddeld 4 dagen. Deze tijd is korter dan de incubatieperiode vanwege pre-symptomatische transmissie.^{7,8} Doordat een deel van de contacten ook een risico blootstellingsmoment heeft voor het laatste blootstellingsmoment, is het plausibel dat 76% al klachten heeft op het moment dat hij/zij in monitoring komt.

Het tijdsinterval tussen blootstelling en start monitoring lijkt vooral te verkleinen te zijn door het interval tussen start klachten en datum laboratoriumbevestiging van de index patiënt te verkorten. Hierbij is men afhankelijk van de snelheid waarmee personen met klachten zich melden voor een test, de tijd tot zij getest (kunnen) worden, de uitslag beschikbaar is in het laboratorium, gemeld wordt aan de GGD, en de GGD de contactinventarisatie uit kan voeren en contacten kan informeren. Het interval tussen melding aan GGD en start monitoring van het contact was voor 11% van categorie 1 en 17% van categorie 2 contacten meer dan één dag. Met de huidige doorlooptijden, die afhankelijk zijn van de snelheid waarmee personen met klachten zich melden voor een test, en de snelheid tot degenen met een positieve uitslag in monitoring komt, is de toegevoegde waarde van het testen van contacten zonder klachten die in beeld komen via regulier BCO van zeer beperkte toegevoegde waarde voor het in de presymptomatische fase opsporen van COVID-19. Mocht de tijd tussen start klachten van een patiënt en start monitoring van diens contacten sterk verkort worden, dan zou dit meer relevant kunnen worden.

Doordat het Nederlandse beleid gericht is op symptomatisch testen, kan deze analyse geen antwoord geven hoeveel additionele asymptomatische infecties gevonden zouden worden door het testen van contacten zonder klachten in beeld via het reguliere BCO. Het aandeel van zuiver asymptomatische infecties in transmissie van SARS-CoV-2 is onduidelijk. De Nederlandse richtlijn

stelt dat het bewijs voor asymptomatisch transmissie op dit moment nog niet van dusdanige kwaliteit is dat dit consequenties heeft voor de bestrijding.⁹

Onze conclusies zijn consistent met de uitkomsten van modelleringsstudies, ook met die uit Nederland, waarin getoond wordt dat het verkleinen van tijdsintervallen in opsporen van contacten en testen van besmette contacten het meest effectief zou zijn in voorkomen van verdere transmissie.¹⁰

5. Conclusies

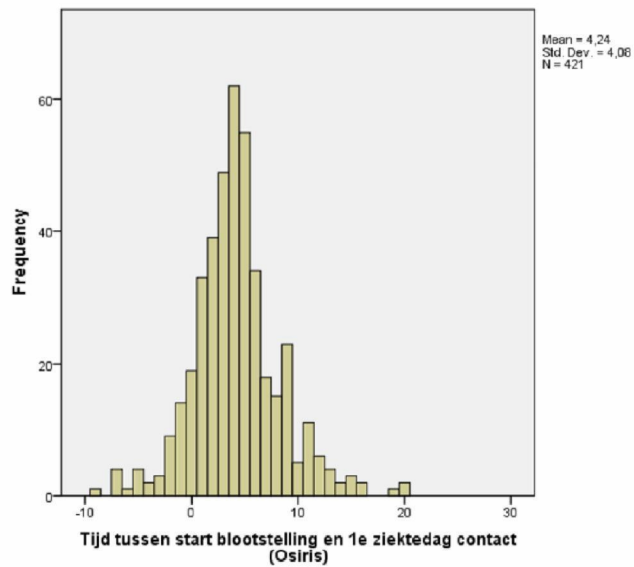
Bij de huidige uitvoering van het BCO (dd. eind juli 2020) blijkt dat slechts 5% van de nauwe contacten meer dan 6 dagen na datum laatste blootstelling klachten ontwikkelt. Op basis hiervan kan overwogen worden de quarantaineperiode voor nauwe contacten (in beeld gebracht via regulier BCO) te verkorten tot ongeveer een week, in plaats van de huidige twee weken. Een voorstel voor aanpassing van de quarantaineperiode voor deze groep contacten zal aan het OMT voorgelegd worden.

Van de nauwe contacten die COVID-19 ontwikkelen, heeft 76% al klachten op het moment dat hij/zij gecontacteerd wordt door de GGD. Op basis hiervan lijkt de toegevoegde waarde van het testen van contacten zonder klachten die in beeld komen via regulier BCO van zeer beperkte toegevoegde waarde voor het in de presymptomatische fase opsporen van COVID-19.

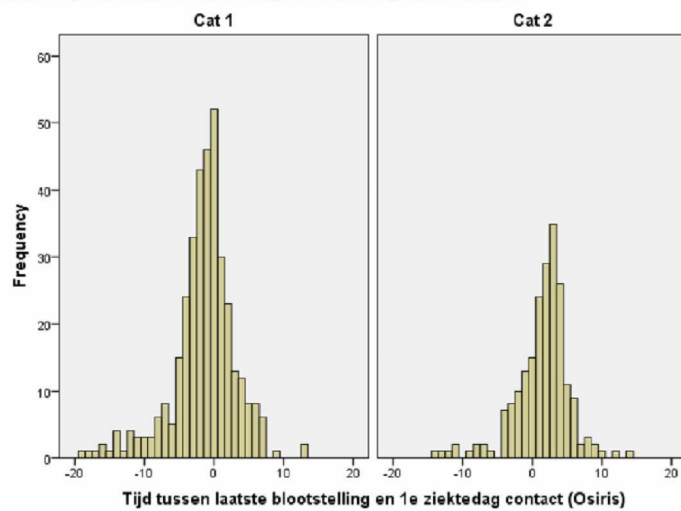
Een kwetsbaarheid in bovenstaande conclusies is dat ze ervan uitgaat dat de doorlooptijd van het BCO de komende maanden niet korter wordt. Als een index sneller wordt geïdentificeerd en zijn of haar contacten eerder volledig in kaart zijn gebracht, zullen de tijdsintervallen immers gaan veranderen. Wellicht wordt het merendeel van de besmette contacten dan wel in monitoring en quarantaine gebracht voordat ze zelf klachten ontwikkelen: als dat inderdaad lukt meer dan twee dagen voor start klachten dan wordt daarmee de transmissieketen succesvol doorbroken. Nadere analyses moet duidelijk maken waarom de huidige situatie niet voldoet aan dit ideaalbeeld en of het realistisch is dit te bereiken. De hele keten zal in ogenschouw genomen moeten worden, inclusief data niet beschikbaar in HPZone en Osiris. Hiermee kan bezien worden waar in het traject welke tijdswinst te behalen valt, bijv. in duur tot aanmelding dooreen index patiënt, duur van de diagnostische keten van afname tot terugrapportage van de testresultaten, voordat relevante contacten in beeld zijn gebracht. Daarnaast in inzicht in compliance met quarantaine en (zelf-)isolatie belangrijk om mee te wegen. Oplossingen om het overall tijdsinterval terug te brengen en compliance te verhogen en het virus in de transmissieketen daadwerkelijk vóór te komen zijn van deze analyses afhankelijk.

6. Referenties

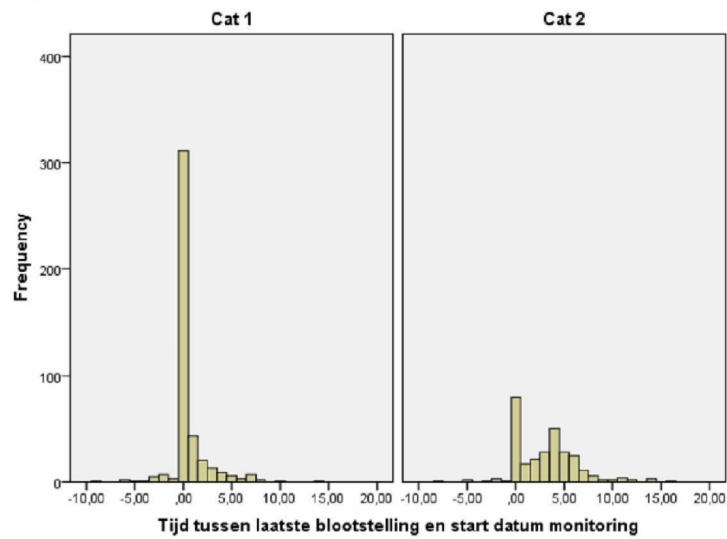
Figuur 1: Tijd tussen eerste (start) blootstelling en 1e ziektedag contact in dagen



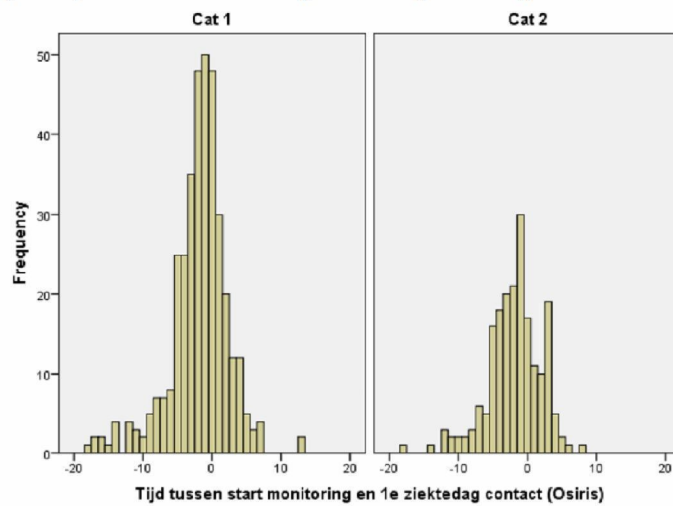
Figuur 2: Tijd tussen laatste blootstelling en 1e ziektedag contact in dagen



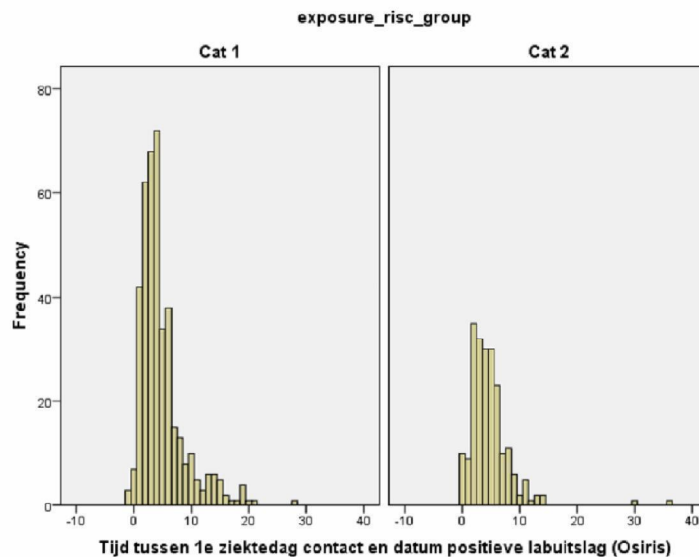
Figuur 3: Tijd tussen laatste blootstelling en start monitoring in dagen



Figuur 4: Tijd tussen start datum monitoring en 1e ziektedag contact in dagen



Figuur 5. Tijd tussen eerste ziektedag en datum positieve PCR uitslag



¹ Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset [published online ahead of print, 2020 May 1]. *JAMA Intern Med.* 2020;e202020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020

² https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331497/WHO-2019-nCoV-IHR_Quarantine-2020.2-eng.pdf

³ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first%20update.pdf>

⁴ Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5):2000062. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062

⁵ Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32150748; PMCID: PMC7081172.

⁶ Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504

⁷ Transmission interval estimates suggest pre-symptomatic spread of COVID-19. Lauren Tindale, Michelle Coombe, Jessica E Stockdale, Emma Garlock, Wing Yin Venus Lau, Manu Saraswat, Yen-Hsiang Brian Lee, Louxin Zhang, 5.1.2e, 5.1.2e, Caroline Colijn. medRxiv 2020.03.03.20029983; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20029983>

⁸ Ganyani T, Kremer C, Chen D, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease

(COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(17):2000257.
doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257

⁹ <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/onderbouwing-a-pre-vroegsymptomatische-transmissie>

¹⁰ Kretzschmar ME, ^{5.1.2e}, Bootsma MCJ, van Boven M, van de Wijgert JHHM, ^{5.1.2e} MJM. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Lancet Public Health.* 2020;S2468-2667(20)30157-2. doi:10.1016/S2468-2667(20)30157-2