

## **Leidraad diagnostiek 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.

In versie 3 (29 oktober 2020) is een paragraaf over antigeensneltesten toegevoegd.

In versie 4 (28 april 2021) zijn het stroomschema en de tabel over de interpretatie van de uitkomsten van PCR en CT-thorax aangepast. De serologie is hieruit verwijderd, omdat de rol van serologie bemoeilijkt wordt door de toename van het aantal mensen dat eerder COVID-19 heeft doorgemaakt of dat gevaccineerd is.

In versie 5 (juli 2021) zijn het stroomschema en de tabel aangepast indien er een bewezen alternatieve diagnose is. Beknopte informatie over echografie toegevoegd. Informatie over diagnostiek bij gevaccineerde ingevoegd.

De leidraad is een dynamisch document en 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)

Pieter Fraaij (kinderarts; NVK)

Met ondersteuning van:

Selma Tromp (bestuur Federatie Medisch Specialisten)

Teus van Barneveld (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)

Stefanie Hofstede (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)

Margriet Moret-Hartman (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)  
Josefien Buddeke (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)

De leidraad is geautoriseerd door de Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Intensive Care, Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie.

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

1 <sup>e</sup> PCR	CT-thorax*	Alternatieve diagnose	2 <sup>e</sup> PCR**	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 negatief	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 2-3	nee	Indien positief	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 4-5	ja	Indien negatief***	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 4-5	ja	Indien positief***	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 4-5	nee	Indien negatief	MDO voor definitieve interpretatie
negatief	CO-RADS 4-5	nee	Indien positief	COVID-19 aangetoond

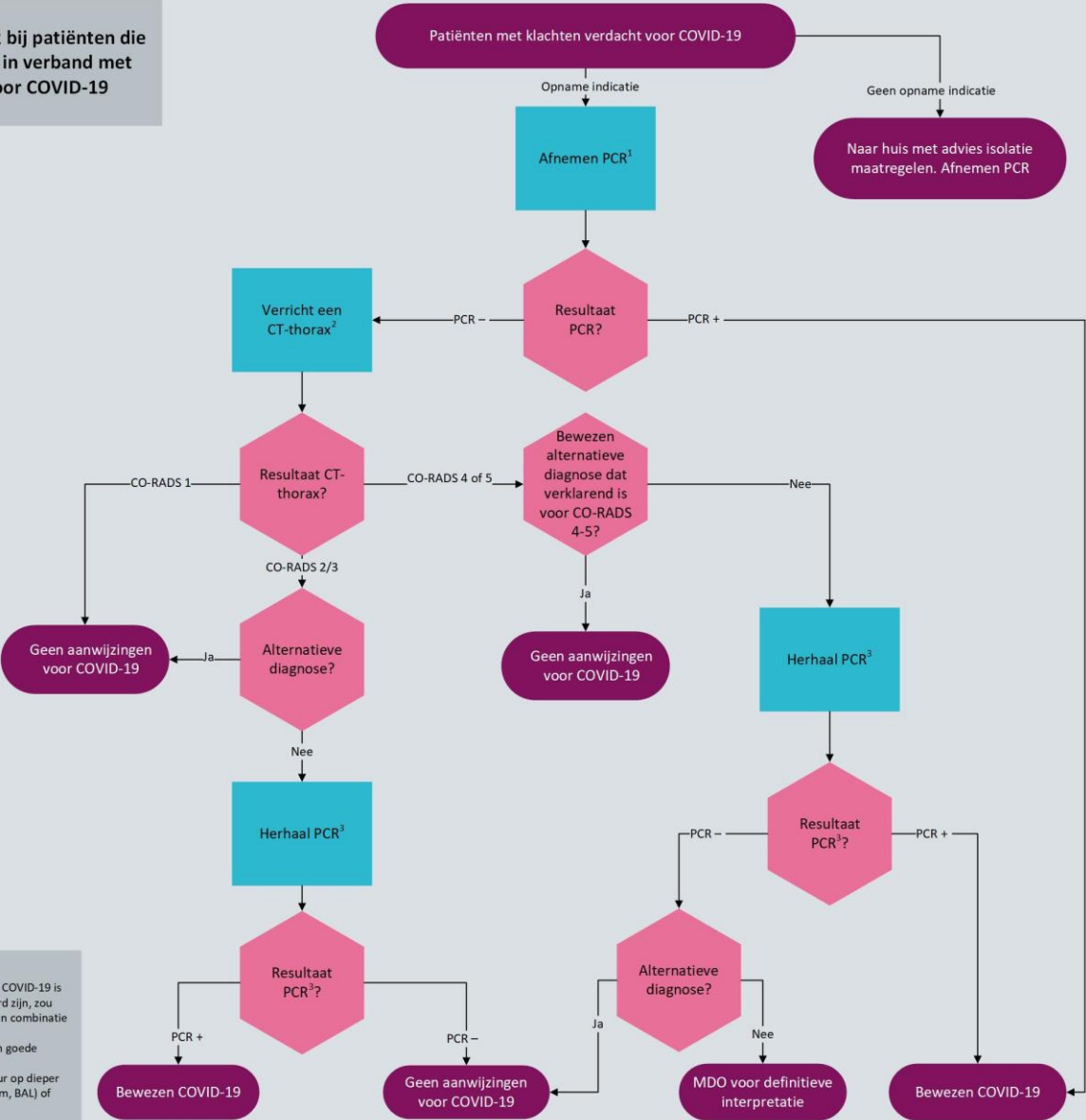
\* CT-thorax is pas een goede voorspeller bij (pulmonale) klachten > 2 dagen.

\*\*bij voorkeur een dieper afgenomen materiaal

\*\*\*Als er een bewezen alternatieve diagnose is die ook verklarend is voor CO-RADS 4-5, kan een 2e PCR achterwege blijven

# Stroomschema

Leidraad diagnostiek bij patiënten die worden opgenomen in verband met klachten verdacht voor COVID-19



**Voetnoten:**  
<sup>1</sup> Voor patiënten bij wie niet eerder COVID-19 is aangetoond en die niet gevaccineerd zijn, zou serologie gebruikt kunnen worden in combinatie met PCR.  
<sup>2</sup> CT is pas bij >2 dagen klachten een goede voorspeller.  
<sup>3</sup> Herhaal PCR na 24 uur, bij voorkeur op dieper materiaal uit de luchtwegen (sputum, BAL) of eventueel feces.

**Disclaimer**  
**Algemeen**  
 Dit stroomschema is opgesteld door het Expertiseteam Diagnostiek van de Federatie Medisch Specialisten. Alle leden van het Expertiseteam Diagnostiek zijn door de betreffende wetenschappelijke verenigingen gemanandeerd. Het Expertiseteam Diagnostiek heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit stroomschema, desondanks aanvaardt de Federatie Medisch Specialisten geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enig ander schade of voor anderszorgige gevolgen die voortvloeien uit of voortvloeien met het gebruik van dit stroomschema.  
**Copyright**  
 De in dit stroomschema genoemde informatie is gezamenlijk eigendom van de makers. De informatie uit dit stroomschema mag, ongeacht de verspreidingsvorm, niet worden gereproduceerd, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de makers.  
**Uitgave**  
 Dit stroomschema is geldig vanaf 19 oktober 2020.  
 Het stroomschema kan tussentijd 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  
 ©2021 Versie 4 (19 apr 2021)

## **Achtergrond en overwegingen bij het gebruik van het stroomschema**

Het expertiseteam diagnostiek COVID-19 van de Federatie Medische Specialisten heeft deze leidraad doseopgesteld om ziekenhuizen te ondersteunen bij het vaststellen van COVID-19. Deze leidraad beschrijft het gebruik van de PCR, serologie, antigeensneltest en de CT-thorax, de diagnostische instrumenten die op dit moment in Nederland beschikbaar zijn. Deze leidraad geldt voor alle patiënten met een klinische verdenking COVID-19, *inclusief* gevaccineerde patiënten en patiënten die (anamnestisch) een eerder SARS-CoV-2 infectie hebben doorgemaakt. Het expertiseteam werkt aan een document over de vraag welke patiënten voor testen in aanmerking komen. 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 de uitslag van de PCR-negatief is. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit varieert sterk tussen de verschillende studies. De sensitiviteit van RT-PCR bij gebruik van nasopharyngeaal 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 detectielimiet van de testen. Het expertiseteam adviseert ziekenhuizen om hun personeel te trainen in het afnemen van materiaal (gecombineerde uitstrijk uit nasopharynx en keel).

De sensitiviteit van de NP-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 dalende uitscheiding van het virus in de nasopharynx in het verloop van de ziekte (Wölfel, 2020; Liu 2020).

Patiënten die gevaccineerd zijn of COVID-19 hebben doorgemaakt kunnen een nieuwe asymptomatisch of symptomatisch SARS-CoV-2 infectie doormaken. PCR is ook bij deze populatie de gouden standaard voor diagnose. Er is ook een groep patiënten die persistent RNA dragerschap hebben na infectie. Het is belangrijk om een positieve PCR uitslag altijd te zien binnen de context van het klinisch beeld. Bij verdenking chronisch uitscheiding ipv infectie, kan een PCR met Ct waarde na 24-48 uur herhaalt worden om virale dynamiek te beoordelen. Bij een doorgemaakte infectie zal de Ct-waarde rond de detectielimiet blijven terwijl bij een nieuwe infectie snelle daling van de Ct-waarde (stijging van de virale lading) te verwachten is.

### **Serologie**

Het is 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 ziekte dag 4-7 de antistofrespons op de infectie aan te tonen bij een immunocompetent patiënt die geen voorgeschiedenis heeft van eerder SARS-CoV-2 infectie of vaccinatie. 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) in klinische en niet klinische patiënten.

Patiënten die gevaccineerd zijn of COVID-19 hebben doorgemaakt kunnen seropositief zijn voorafgaand aan infectie. Seroprevalentie en vaccinatiegraad zijn landelijk aan het stijgen en dit bemoeilijkt de interpretatie van de serologie. Bij het gebruik van serologie is het daarom van belang om een goede anamnese af te nemen om te beoordelen of een patiënt gevaccineerd is geweest of reeds COVID-19 heeft doorgemaakt. Wij adviseren serologie selectief te gebruiken om een diagnose

te ondersteunen en altijd in combinatie met anamnese, ziekte duur, kliniek, PCR en CT-thorax te interpreteren.

Het aantonen van seroconversie of significante stijging van antistoffen over de loop van de tijd, kan helpen een nieuwe COVID-19 te bewijzen. Dit is mogelijk met gepaarde serologie. Daarbij wordt serologie gepaard ingezet op (spijt)serum afgenomen op de dag van eerste presentatie met een serum afgenomen >10-14 dagen na de eerste ziekte dag. Seroconversie (negatieve en daarna positieve serologie) is diagnostisch sterk ondersteunend voor COVID-19. Gezien de variatie in methoden van serologische testen verwijzen wij naar de interpretatie van de lokale laboratoria. Gebruik van serologie bij eerder geïnfecteerde of gevaccineerde patiënten vereist maatwerk en gepaarde afnames. Inmiddels is bekend dat bij mensen met een herinfectie en na vaccinatie hoge IgG antistoftiters kunnen hebben na 7 dagen ziekte en dat hierbij de aviditeit dan ook hoog is. Patiënten met een herinfectie of infectie na vaccinatie kunnen minder symptomen en een relatief lage virale load hebben (Levine-Tiefenburn, 2021). Stijging in de IgG titer in combinatie met aviditeit kan een marker zijn voor het diagnosticeren van herinfectie, maar de aviditeits testen zijn (nog) niet breed beschikbaar in Nederland. Er zijn meerdere serologische testen beschikbaar en serologische testen gebruiken diverse SARS-CoV-2 eiwitten om antistoffen te detecteren. De meeste vaccins induceren antistoffen tegen de 'spike' eiwit maar niet de andere SARS-CoV-2 eiwitten. Er zal om die reden verschil zijn tussen de serologische testen of ze wel of niet een stijging in IgG titer oppikken na vaccinatie, dit zal afhankelijk zijn van het epitoom (eiwit) waar ze naar kijken. Voor bovenstaande redenen wordt standaard gebruik van serologie bij een eerder gevaccineerde of infecteerde patiënt niet geadviseerd.

### CT-thorax

De diagnostische waarde van een CT-scan van de longen, een CT-thorax, bij het stellen van de diagnose COVID-19 lijkt beter in een populatie met een hoge prevalentie van COVID-19, zoals COVID-verdachte patiënten met een opname indicatie (Fleischner, 2020; Ai, 2020; Fang, 2020; Long, 2020) en dan ten tijde van een hoge achtergrondprevalentie. 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 op basis van de CT-beelden de mate van verdenking op pulmonale betrokkenheid en COVID-19 weer (Prokop, 2020). Deze score is gebaseerd op (internationale) CT-bevindingen bij COVID-19-patiënten. De accuratesse van CO-RADS is extern gevalideerd in meerdere landen met hoge achtergrondprevalentie (Salamat, 2020; Hermans, 2020; Fujioka, 2020). Schalekamp (2020) heeft in Nederland de accuratesse beoordeeld (AUC 0.86) bij 1070 patiënten. Daarnaast heeft de Smet (2020) de accuratesse van CO-RADS zowel bij symptomatische (AUC 0,82) als asymptomatische patiënten (AUC 0,70) onderzocht. Het is mogelijk dat bij een vroege (<48 uur) en/of milde ziekte een CT-thorax geen afwijkingen toont, omdat er zich nog geen pulmonale manifestaties hebben ontwikkeld als gevolg van de virusinfectie (Bernheim, 2020), of als het patiënten betreft zonder longbetrokkenheid. Daarom is de CT-thorax altijd een aanvulling op en geen alternatief voor NP SARS-CoV-2 PCR-tests en serologie.

**Tabel 2. Overzicht van de CO-RADS categorieën en corresponderende mate van verdenking op pulmonale betrokkenheid bij COVID-19 (Prokop, 2020)**

CO-RADS categorie	Mate van verdenking op pulmonale betrokkenheid bij COVID-19	Samenvatting
0	Niet interpreteerbaar	Onderzoek technisch onvoldoende om een categorie aan toe te kennen
1	Zeer laag	Normaal of niet infectieuze kenmerken
2	Laag	Typisch voor andere infecties, niet voor COVID-19

3	Onzeker	Kenmerken overeenkomend met COVID-19, maar ook met andere infecties
4	Hoog	Verdacht voor COVID-19
5	Zeer hoog	Typisch voor COVID-19
6	Bewezen	Positieve SARS-CoV-2 PCR

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 die wordt opgenomen 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. Bij een PCR-bewezen infectie kan natuurlijk ook een CT-thorax worden verricht, maar dan is het in het kader van het beoordelen van de uitgebreidheid van de afwijkingen dan wel het op het spoor komen van bijkomende complicaties zoals longembolieën. In enkele centra in Nederland wordt echografie van de longen uitgevoerd bij patiënten met (verdenking op) COVID-19 (Lieveld, 2020). Deze vorm van echografisch onderzoek wordt door de werkgroep beschouwd als PointOfCare (POC) echografie, een goede techniek om een gerichte eenduidige vraag te beantwoorden. De uitkomst bepaalt mede de vooraf kans van een patiënt op COVID-19, net als laboratorium- en lichamelijk onderzoek, maar biedt onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing om de CT-thorax te vervangen.

Zoals deels al benoemd hangen de negatieve en positieve voorspellende waarde van zowel de CT-thorax, serologie als PCR sterk af van de achtergrondprevalentie van COVID-19 in de populatie. In Nederland waren er tijdens de eerste COVID-19 piek grote regionale verschillen in de prevalentie van COVID-19. Ook zullen deze prevalenties in de toekomst waarschijnlijk aanzienlijk variëren. Tijdens hoge pieken in achtergrondprevalentie kunnen patiënten naast COVID-19 natuurlijk ook nog een andere diagnose hebben. We willen daarnaast benadrukken dat patiënten met voor COVID-19-verdachte symptomen en een opname indicatie een a priori hogere achtergrondprevalentie hebben dan de algemene bevolking.

### Antigeensneltesten

Het expertiseteam ziet op dit moment (nog) geen plaats voor het gebruik van antigeensneltesten voor het stellen van de diagnose COVID-19 bij patiënten die in het ziekenhuis worden gezien of opgenomen, vanwege 1) de onbekende sensitiviteit van de testen in ziekenhuispopulaties en 2) de lagere sensitiviteit van de antigeensneltest in vergelijking met de RT-PCR.

Op dit moment zijn enkele antigeensneltesten beschikbaar en naar verwachting zullen binnenkort meerdere antigeensneltesten van verschillende fabrikanten in Nederland verkrijgbaar zijn. Antigeensneltesten zijn immunoassays die de aanwezigheid van een specifiek viraal antigeen detecteren, wat een huidige virale infectie impliceert. Deze testen worden uitgevoerd met een naso-/keeluitstrijk die rechtstreeks in de extractiebuffer of het reagens van het assay worden geplaatst. Antigeentesten zijn relatief goedkoop en snel, de resultaten van de test zijn na ongeveer 15 minuten beschikbaar. Echter, antigeensneltesten vereisen voldoende getraind personeel om ze effectief te kunnen uitvoeren en dienen handmatig per stuk en dus niet in bulk ingezet te worden waardoor ze arbeidsintensiever dan PCR-tests kunnen zijn.

De specificiteit van antigeensneltesten is over het algemeen net zo hoog als de PCR. De gerapporteerde gemiddelde specificiteit is 99,5% (Dinnes, 2020), wat betekent dat fout-positieve testuitslagen onwaarschijnlijk zijn. Antigeensneltesten voor SARS-CoV-2 zijn over het algemeen beduidend minder sensitief dan PCR-gebaseerde testen. De resultaten van twee antigeensneltesten zijn vergeleken met PCR testen bij een populatie van symptomatische, niet-gehospitaliseerde patiënten in Nederland. De antigeentesten hadden een sensitiviteit die varieerde tussen 73,2-94,1%



in relatie tot de PCR (Bonten, 2020). Een Cochrane systematische review van 22 studies van antigeensneltesten wees uit dat de sensitiviteit aanzienlijk varieerde per test (0-99%) met een gemiddelde sensitiviteit van 56,2% (Dinnes, Cochrane, augustus 2020). Studies suggereren dat antigeensneltesten het beste “presteren” wanneer de persoon wordt getest in een vroeg stadium van infectie met SARS-CoV-2, wanneer de virale load over het algemeen het hoogst is (Dinnes, 2020). Op dit moment is nog onvoldoende bekend over de prestatie van antigeensneltesten bij asymptomatische patiënten en over de testdynamiek gedurende de ziekteperiode. De sensitiviteit van antigeensneltesten in de ziekenhuisomgeving is momenteel onvoldoende onderzocht, maar is waarschijnlijk aanzienlijk lager dan van RT-PCR. Een lagere sensitiviteit van de antigeensneltesten kan resulteren in fout-negatieve testuitslagen en gemiste COVID-19 diagnoses in de ziekenhuissetting.

Het expertiseteam ziet op dit moment derhalve geen plaats voor het gebruik van antigeensneltesten bij het stellen van de diagnose COVID-19 bij patiënten die in het ziekenhuis worden gezien of opgenomen, omdat het team het belangrijk vindt om een gemiste diagnose te voorkomen in de ziekenhuisomgeving (d.w.z. fout-negatieven). Patiënten die ten onrechte het label hebben gekregen dat ze geen COVID-19 hebben, lopen het risico het virus door te geven aan zowel zorgverleners, als aan andere patiënten in het ziekenhuis, die over het algemeen kwetsbaar zijn en een hoog risico lopen op een slechte COVID-19-uitkomst.

Het expertise team adviseert nader onderzoek naar de prestaties van huidige en toekomstige sneltesten in de ziekenhuisomgeving, waar sneltest-implementatietijd, -sensitiviteit en -specificiteit wordt vergeleken met SARS-CoV-2 PCR.

#### **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, KNO- 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 met een verdenking COVID-19. Voor patiënten bij wie niet eerder COVID-19 is aangetoond en die niet gevaccineerd zijn, zou serologie gebruikt kunnen worden in combinatie met PCR. Bij anamnestic doorgemaakte infectie of status na vaccinatie moet de serologie zorgvuldig geïnterpreteerd worden. Daarom is gekozen om serologie niet te gebruiken in het stroomschema bij deze groeiende patiëntengroep. Er is op dit moment nog onvoldoende bekend over de serologische reactie bij mild symptomatische ziekte en de mate van bescherming bij doorgemaakte Covid-19 in het verleden.

De werkgroep benadrukt dat het belangrijk is ook gevaccineerde patiënten met symptomen die passen bij COVID-19 te testen en te isoleren. De vaccins zijn effectief in het voorkomen van een ernstig beloop van de ziekte maar een (ernstige) infectie blijft mogelijk. Allereerst kan een patiënt geïnfecteerd raken kort na de vaccinatie als de bescherming nog niet optimaal is, dit betreft met name de eerste twee weken na de eerste vaccinatie. Daarnaast zijn bepaalde patiëntenpopulaties (ouderen

en patiënten met een verzwakt immuunsysteem) kwetsbaar voor het falen van vaccinatie. Hier wordt thans veel onderzoek naar verricht.

Bij ongevaccineerde patiënten zonder een anamnese van doorgemaakte COVID-19, kan er overwogen worden om spijtserum af te nemen. Het spijtserum 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 spijtserum af te nemen om serologische dynamiek te beoordelen en een snellere diagnose mogelijk te maken.

De werkgroep beveelt aan de CT-thorax uit te voeren zonder IV-contrast (blanco) met dunne coupes en een lage stralingsdosis (low dose), afhankelijk van lokaal beschikbare CT-scanners. Als een geoptimaliseerd protocol wordt gebruikt op een moderne CT scanner, is voor een patiënt met een gemiddeld postuur een dosis-lengte-product (DLP) onder de 190 mGy·cm mogelijk. Dit komt overeen met een effectieve dosis onder de 5 mSv. Uiteraard is er wel contrast nodig bij de vraagstelling longembolie.

Als het niet haalbaar is bij alle patiënten die worden opgenomen een CT-thorax te laten maken, is het een optie om in eerste instantie af te gaan op de X-thorax. Het gebruik van een CT-thorax wordt echter aangeraden 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, aangezien de CT-thorax zoals eerder vermeld sensitiever en specifiekere dan de X-thorax is.

De werkgroep beveelt aan om een CTA-pulmonalis/D-dimeer te overwegen voor diagnostiek van een longembolie bij een patiënt met Covid-19 en een onverklaarde verslechtering in het klinische beloop dan wel bij een snelle verslechtering in het algemeen. De diagnostiek dient altijd in samenhang met de D-dimeer test te worden verricht. Zie ook de Leidraad COVID-19 coagulopathie (NIV).

Tabel 1 geeft een overzicht van hoe PCR en CT-thorax in combinatie gebruikt kunnen worden bij opgenomen patiënten om COVID-19 aan te tonen dan wel uit te sluiten. Bij herhaling van de PCR is er een voorkeur om dieper materiaal af te nemen. De PCR kan na 24 uur herhaald worden uit hetzelfde compartiment of meteen herhaald worden op dieper materiaal uit de luchtwegen (sputum, BAL) of eventueel feces. .

Is de tweede PCR negatief en de eerste ziektedag 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 interpretatie plaats dienen te vinden. Leden van een MDO kunnen o.a. zijn internisten(-infectiologen), longartsen, intensivisten, artsen-microbioloog, radiologen en geriateren. Bij CO-RADS 6 (PCR+ voor SARS-CoV-2) en pulmonale manifestaties van COVID-19 op CT-thorax beschrijft de radioloog het longbeeld aan de hand van de “obligatory and confirmatory patterns” en wanneer van toepassing de CT severity score (Prokop, 2020).

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

## Literatuur

- Bonten M. Covid-19: hoe betrouwbaar zijn sneltesten? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164:C4678
- 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/Hel 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.
- Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 26;8:CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705. PMID: 32845525.
- 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.
- Fujioka T et al, Evaluation of the Usefulness of CO-RADS for Chest CT in Patients Suspected of Having COVID-19. *Diagnostics.* 2020, 10, 608; doi:10.3390/diagnostics10090608
- Hermans JJR et al, Chest CT for triage during COVID-19 on the emergency department: myth or truth? *Emergency Radiology.* July 2020.
- 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>
- 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.
- Lieveld, A. W., Kok, B., Schuit, F. H., Azijli, K., Heijmans, J., van Laarhoven, A., ... & Bosch, F. H. (2020). Diagnosing COVID-19 pneumonia in a pandemic setting: Lung Ultrasound versus CT (LUVCT)—a multicentre, prospective, observational study. *ERJ Open Research*, 6(4).
- Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Katz, R., Herzel, E., Golan, Z., Schreiber, L., ... & Kishony, R. (2021). Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nature medicine*, 27(5), 790-792.
- 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

- Salameg JP et al, Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Systematic Review*, September 30, 2020. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013639.pub2/full>
- Schalekamp S, Huisman M, van Dijk RA, Boomsma MF, Freire Jorge PJ, de Boer WS, Herder GJM, Bonarius M, Groot OA, Jong E, Schreuder A, Schaefer-Prokop CM. Model-based Prediction of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug 13:202723. doi: 10.1148/radiol.2020202723. Epub ahead of print. PMID: 32787701; PMCID: PMC7427120.
- 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
- De Smet et al, Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms. *Radiology*, August 10, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202708>
- 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. *Nature Microbiology*, 5, 1299–1305(2020).
- 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.