

Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung bei COVID-19

Einleitung

Angesichts weltweit zunehmender Fallzahlen und wieder ansteigender Ansteckungszahlen mit SARS-CoV-2 auch in Deutschland ist die konsequente Einhaltung von empfohlenen Maßnahmen zur Verlangsamung der Ausbreitung des Virus in der gesamten Bevölkerung weiterhin erforderlich. Grundlage hierfür bleiben das Abstandhalten, die Einhaltung der Hygienemaßnahmen, das Einhalten von Husten- und Niesregeln, das Tragen von Mund-Nasen-Bedeckung/Alltagsmaske in bestimmten Situationen sowie eine gute Belüftung beim Aufenthalt in geschlossenen Räumen (AHA+L-Regel).

Falls es zu einer SARS-CoV-2-Infektion gekommen ist, stehen individuelle Maßnahmen im Vordergrund: Nach aktuellen Empfehlungen sind dies die rasche, mindestens 10-tägige (Selbst-)Isolierung von Erkrankten und Personen, bei denen eine Virusausscheidung festgestellt worden ist, und die 14-tägige Quarantäne derjenigen, bei denen nach Kontakt zu einer ansteckenden Person die Wahrscheinlichkeit besteht, dass es zu einer Ansteckung gekommen ist (Kontaktpersonen Kategorie I). Isolierung und Quarantäne haben beide im Infektionsschutzgesetz (§ 30 IfSG) ihre gesetzliche Grundlage und werden dort unter dem gemeinsamen Überbegriff der „Absonderung“ geführt. Sie unterscheiden sich jedoch grundlegend im Ansatz und in der Zielstellung.

Empfehlungen zur Dauer der Quarantäne und Isolierung erfolgen in Anpassung an den jeweils aktuellen Wissensstand, der sich angesichts der Neuartigkeit von SARS-CoV-2 und der Dynamik des weltweiten Ausbruchsgeschehens kontinuierlich verändert. Die Flexibilität, auf eine sich verändernde Erkenntnislage mit Anpassungen zu reagieren, ist unverzichtbar. Trotz noch nie dagewesener Fokussierung der globalen Forschungsbemühungen auf ein Ausbruchsgeschehen, bleiben jedoch viele Wissenslücken und Unsicherheiten bestehen. Damit einher geht ein unvermeidbares Restrisiko, dessen akzeptable Höhe stets neu abgewogen werden muss.

Maßnahmenlockerungen können positive Effekte erzielen wie etwa Kosteneinsparungen und Akzeptanzerhöhungen. Sie können aber auch mit einer Erhöhung des Ansteckungsrisikos für Dritte einhergehen, falls sich zum Beispiel in Folge einer Verkürzung der Quarantäne- oder Isolierungsdauer vermehrt Personen im öffentlichen Raum bewegen, die eine mögliche Ansteckungsquelle darstellen.

Im Folgenden wird der Unterschied von Quarantäne und Isolierung basierend auf den Grundlagen des Infektionsverlaufs näher erläutert. Erste Ergebnisse aus internen Rechenmodellen des Robert Koch-Instituts (RKI) verdeutlichen, wie sich das Restrisiko einer Infektion Dritter in Abhängigkeit von der Quarantänedauer mit oder ohne abschließende Testung verhält.

Diese Erkenntnisse können als eine Entscheidungsgrundlage in den politischen Abwägungsprozess von Infektionsschutzmaßnahmen gegenüber anderen berechtigten sozialen, gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Aspekten in der Pandemiebekämpfung einbezogen werden.

Unterscheidung von Quarantäne und Isolierung

Der Begriff der **Quarantäne** bezieht sich auf die zeitweilige Absonderung **symptomfreier Personen**, bei denen eine Ansteckung wahrscheinlich ist, da sie in Kontakt mit einer ansteckenden Person(en) waren (Exposition).

Während der Quarantäne wird die Entwicklung von Krankheitszeichen mit dem Ziel der frühzeitigen Erkennung einer Infektion von Kontaktpersonen überwacht und das Risiko einer unbemerkten Übertragung auf ein Minimum reduziert. Spätestens beim Auftreten von Krankheitszeichen erfolgt in der Regel eine Laboruntersuchung. Weist diese auf eine Ansteckung hin, schließt sich direkt eine Isolierung an die Quarantäne an (siehe Abb. 1).

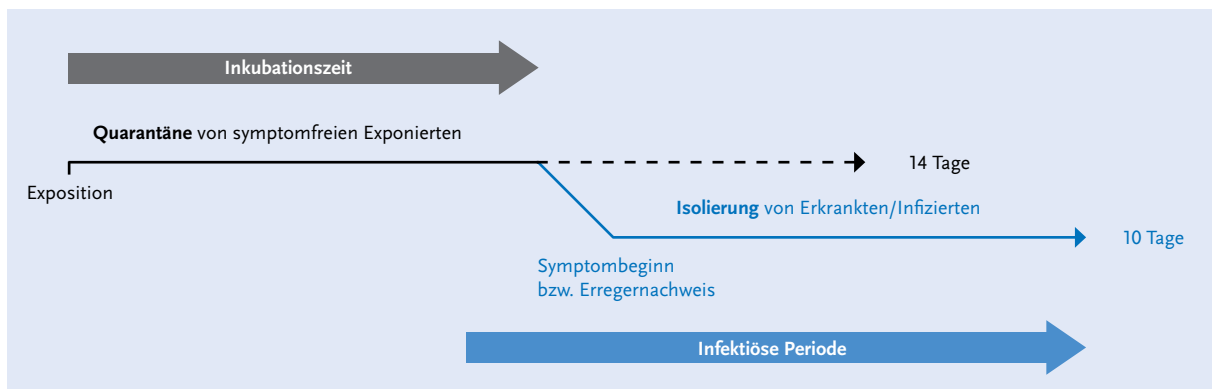


Abb. 1 | Die Quarantäne von Personen, die Kontakt mit einer infizierten Person hatten und selber keine Krankheitssymptome zeigen, und die Isolierung von Erkrankten/nachweisbar Infizierten, sind zwei unterschiedliche Formen der Absonderung. Die Dauer der Quarantäne richtet sich nach der Inkubationszeit, der Periode zwischen Aufnahme des Infektionserregers und dem Auftreten erster Krankheitssymptome. Die Dauer der Isolierung orientiert sich an der infektiösen Periode, d.h. der Phase der Ansteckungsfähigkeit. Die zeitliche Überlappung von Inkubationszeit und infektiöser Periode ist bedingt durch die bereits vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome einsetzende Ansteckungsfähigkeit (Erläuterung siehe unter „Grundlagen des Infektionsverlaufs“). Inkubationszeit = Zeit zwischen der Ansteckung und den ersten Symptomen. Exponierte = Personen, die Kontakt mit einer infizierten Person hatten.

Bei der **Isolierung** handelt es sich um die Absonderung von **kranken oder nachweisbar infizierten Personen** (siehe Abb. 1). Durch die Isolierung soll verhindert werden, dass eine infizierte Person in der Zeit, in der sie den Erreger ausscheidet und ansteckend ist, Kontakt zu anderen Personen hat und diese ansteckt.

Beide Formen der Absonderung, sowohl die Quarantäne als auch die Isolierung, haben das gemeinsame Ziel, eine Weiterverbreitung des Infektionserregers zu verhindern.

Grundlagen des Infektionsverlaufs

Zum besseren Verständnis der Konzepte von Quarantäne und Isolierung ist es hilfreich, sich den bisher bekannten Infektionsverlauf anhand von zwei in diesem Zusammenhang entscheidenden Infektionsphasen zu veranschaulichen:

- ▶ Die **Inkubationszeit** als Periode zwischen der Aufnahme des Infektionserregers (Ansteckung) und dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome bildet die Grundlage für die Dauer der Quarantäne.
- ▶ Die **infektiöse Periode** als Phase der Ansteckungsfähigkeit bildet die Grundlage für die Dauer der Isolierung.

Im Fall von SARS-CoV-2 überlappen sich beide Infektionsphasen durch die bereits vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome einsetzende Ansteckungsfähigkeit (siehe Abb. 1).

Verlauf der Virusausscheidung

Nach Infektion eines neuen Wirts/Menschen vermehrt sich SARS-CoV-2 zunächst in den Epithelzellen der **oberen Atemwege** (Deckschicht der Atemwegsschleimhaut), so dass es zu einem Anstieg der Viruslast und zur Ausscheidung infektiöser Viren in den oberen Atemwegen kommt. Dies geschieht bereits vor dem Auftreten erster Krankheitssymptome in der sogenannten präsymptomatischen Phase.

Sobald die Viruslast die Nachweisgrenze des eingesetzten diagnostischen Untersuchungsverfahrens überschritten hat, kann das Vorliegen der Infektion labordiagnostisch festgestellt werden, auch wenn die/der Betroffene noch symptomfrei ist. Je empfindlicher das eingesetzte diagnostische Untersuchungsverfahren ist, desto frühzeitiger lässt sich eine SARS-CoV-2-Infektion erkennen.

Die Viruslast in den oberen Atemwegen nimmt zu, bis sie einen maximalen Wert erreicht. Die derzeitige Studienlage deutet darauf hin, dass dieser maximale Wert zeitlich in etwa mit dem Auftreten erster Krankheitssymptome zusammenfällt.¹⁻⁴ Anschlie-

ßend erfolgt ein kontinuierlicher Abfall der Viruslast in den Sekreten der oberen Atemwege.

Im Gegensatz dazu erreicht die Viruslast in den **unteren Atemwegen** ihren Spitzenwert mitunter später und fällt generell langsamer ab. Dementsprechend weist eine virologische Diagnostik unter Verwendung von Probenmaterialien der unteren Atemwege, wie z. B. Sputum (Hustenauswurf), oftmals länger positive Untersuchungsergebnisse auf als beispielsweise Abstriche der oberen Atemwege.

Inkubationszeit

Zur Bestimmung der Inkubationszeit einer Infektionskrankheit müssen der Zeitpunkt der Aufnahme des Erregers und der Zeitpunkt des Auftretens von ersten Krankheitssymptomen bekannt sein. Diese Zeitpunkte definieren Beginn und Ende der Inkubationszeit.

Für SARS-CoV-2 wurden entsprechende Daten in mehreren Studien analysiert: Der Median der Inkubationszeit liegt zwischen 5 und 6 Tagen, d. h. nach diesem Zeitraum haben 50 % der Infizierten Symptome entwickelt.^{5–11} In verschiedenen Studien wurde berechnet, zu welchem Zeitpunkt 95 % der Infizierten Symptome entwickelt hatten. Das 95. Perzentil der Inkubationszeit lag bei 10–14 Tagen. Bei einem kleinen Teil der Infizierten tritt der Erkrankungsbeginn erst nach Abschluss von 14 Tagen auf.^{6–12}

Infektiöse Periode

Die Erkenntnisse zum zeitlichen Verlauf der infektiösen Periode (Zeitdauer der Ansteckungsfähigkeit) von mit SARS-CoV-2 infizierten Personen basieren auf zwei Arten von Untersuchungen:

1. Epidemiologische (Kontaktnachverfolgungs-) Studien: Durch Untersuchung von Übertragungsergebnissen zwischen Kontaktpersonen wurde gezeigt, dass viele SARS-CoV-2-Übertragungen präsymptomatisch erfolgen, also durch Personen, die noch keine Symptome zeigen. Beispielsweise demonstrierten He et al., dass präsymptomatische Übertragungen für einen Großteil (44 %) von SARS-CoV-2-Übertragungen verantwortlich sind, wobei nur 9 % der Übertragungen mehr als 3 Tage vor Symptombeginn erfolgen.^{1,2} Unterschiedliche Studienergebnisse in diesem Kontext sind u. a. auf die unspezifischen

Allgemeinsymptome zurückzuführen, die von den Probanden teilweise nicht als Krankheitsbeginn erkannt und berichtet werden. Zudem ist der Symptombeginn in verschiedenen Studien nicht einheitlich – oder gar nicht – definiert. Im Hinblick auf symptomatisch Infizierte können die ermittelten Übertragungsraten auch dadurch beeinflusst werden, dass beim Auftreten erster Symptome Isolierungsmaßnahmen erfolgen und dementsprechend die Ansteckungsrate sinkt.

2. Virologische Studien: Ob jemand ansteckend ist, kann näherungsweise im Anschluss an einen molekularbiologischen Virusnachweis untersucht werden, indem versucht wird, die Viren unter Laborbedingungen aus dem Probenmaterial des Patienten anzuzüchten. Der Anzuchterfolg gilt als verlässlichster Hinweis auf eine Ansteckungsfähigkeit und variiert u. a. in Abhängigkeit von der Viruslast und der Qualität der Probennahme (z. B. Abnahmesystem und Transportzeit). Bei präsymptomatischen Personen wurde über eine erfolgreiche Virusanzucht bis 6 bzw. seltener 10 Tage vor Symptombeginn berichtet,^{13,14} was auf die Möglichkeit auch frühzeitiger präsymptomatischer Übertragungen hinweist (siehe aber auch Erläuterung zur unscharfen Definition des Symptombeginns unter obigem Punkt 1). Innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn sinkt die Anzuchtwahrscheinlichkeit deutlich ab.^{4,14} Sofern eine milde bzw. moderate Erkrankung besteht, gilt die erfolgreiche Anzucht später als 10 Tage nach Symptombeginn als unwahrscheinlich.^{4,13,15,16} Schwer erkrankte Patienten stellen eine Ausnahme von dieser Regel dar mit erfolgreicher Virusanzucht bis maximal 20 Tage nach Symptombeginn,¹⁷ ebenso wie immungeschwächte Personen und wenige Einzelfälle.^{18,19}

Im Gegensatz zu replikationsfähigem Virus ist die RNA von SARS-CoV-2 bei vielen Patienten noch Wochen nach Symptombeginn mittels PCR-Untersuchung nachweisbar.²⁰ Dass diese positiven PCR-Ergebnisse bei genesenen Patienten nicht mit Ansteckungsfähigkeit gleichzusetzen ist, wurde in mehreren Analysen gezeigt, bei denen parallel zur PCR-Untersuchung eine Anzucht von SARS-CoV-2 in der Zellkultur durchgeführt wurde^{4,13,15,16} (siehe Abb. 2).

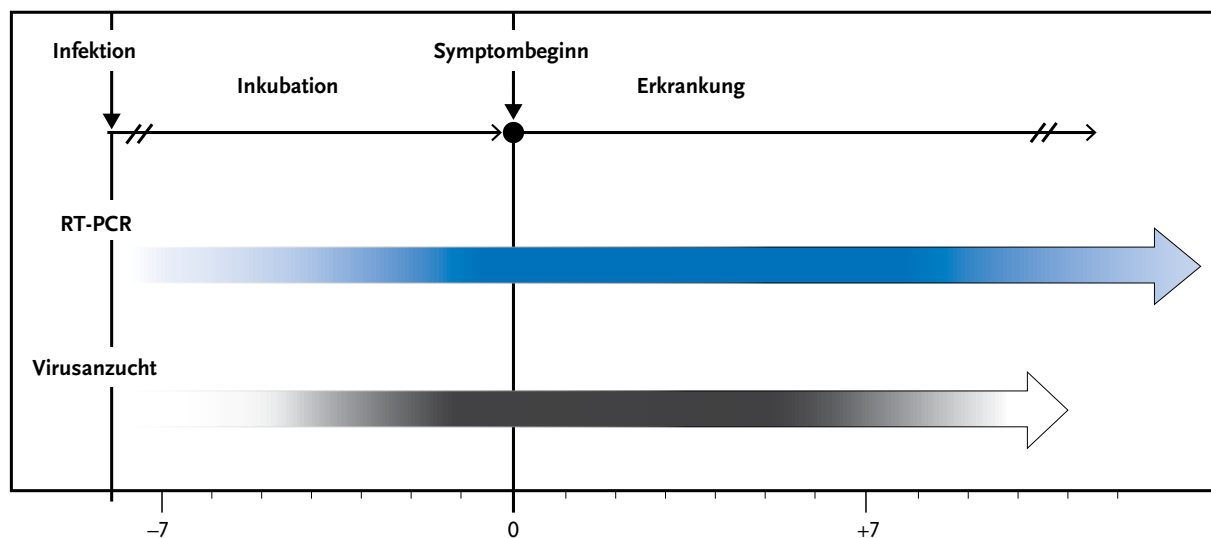


Abb. 2 | Orientierende Veranschaulichung des Zeitverlaufs klinischer, virologischer und diagnostischer Parameter bei einer SARS-CoV-2-Infektion entsprechend derzeitigem Wissensstand. Die Infektionsverläufe können sich von Fall zu Fall, z. B. in Abhängigkeit von Vorerkrankungen, relevant unterscheiden. Der Median der Inkubationszeit liegt bei 5–6 Tagen, das 95. Perzentil bei 10–14 Tagen. Angaben zur Virusanzucht beziehen sich auf Sekrete der oberen Atemwege von mild bzw. moderat erkrankten Menschen mit normalem Immunstatus.^{4,13,14,16} Unter anderen Bedingungen, wie z. B. bei schwerer Erkrankung, ist eine erfolgreiche Virusanzucht bis zu 20 Tage nach Symptombeginn beschrieben.^{17–19} RT-PCR = Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion.

Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung

Quarantänedauer

Die aktuelle Empfehlung des RKI sieht vor, dass sich Personen, die engen Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person hatten, für 14 Tage in Quarantäne begeben. Gerechnet wird ab dem letzten Tag, an dem Kontakt zu einer ansteckenden Person bestand.

Hintergrund ist, dass ein relevanter Anteil der Ansteckungen schon vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen stattfindet. Die Quarantäne dient somit in erster Linie der Verhinderung einer unmerkten Übertragung von SARS-CoV-2 durch infizierte Kontaktpersonen in der präsymptomatischen Phase. Wenn es zu einer Erkrankung einer sogenannten „ansteckungsverdächtigen“ Person kommt, wird durch die Einhaltung der Quarantäne der Kreis möglicherweise exponierter Kontaktpersonen auf ein Minimum reduziert, wodurch eine effiziente Unterbrechung der Infektionskette möglich wird (siehe Abb. 3).

Die Dauer der Quarantäne richtet sich dabei nach der Inkubationszeit: Bei einem Großteil der Infi-

zierten beträgt die Inkubationszeit, also die Zeit bis zum Auftreten erster Krankheitssymptome, weniger als 14 Tage (95. Perzentil: 10–14 Tage).

Eine Übertragung durch infizierte Personen, die nie Symptome entwickeln und dennoch Viren ausscheiden, spielt nach derzeitigem Kenntnisstand eine untergeordnete Rolle.

Die aktuelle Empfehlung einer 14-tägigen Quarantäne steht im Einklang mit den gültigen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC), des US Centers for Disease Control and Prevention (US CDC) und der Mehrzahl europäischer und asiatischer Länder.

Verkürzung der Quarantänedauer

Eine zeitliche Verkürzung der Quarantänedauer geht grundsätzlich mit einem größeren Risiko der Ansteckung weiterer Personen einher.

Bei Verkürzung der Quarantäne erhöht sich der Anteil von Personen, die erst nach Abschluss der Quarantäne erkranken oder beginnen, Virus auszuschleiden, und somit zur Ansteckungsquelle für andere Personen werden können.

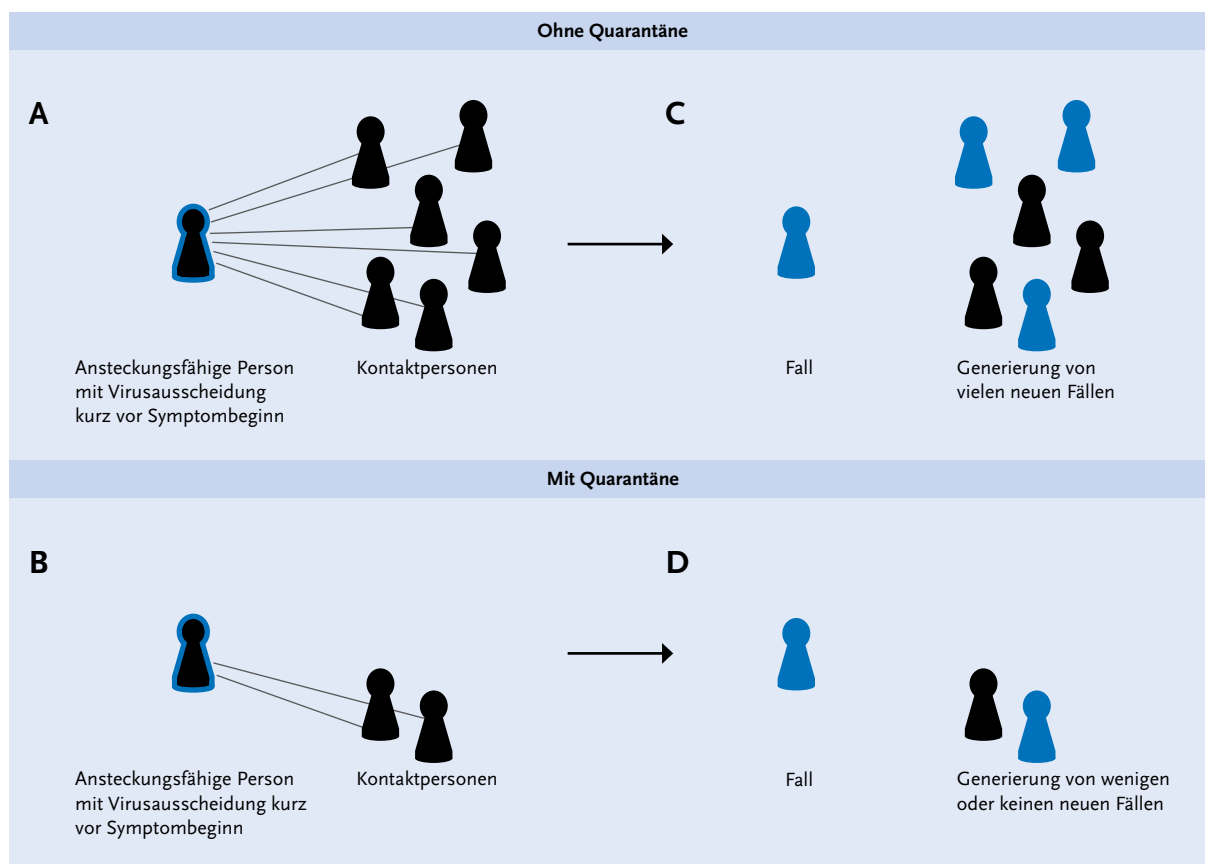


Abb. 3 | Veranschaulichung des Grundprinzips der Quarantäne: Die Reduktion der Anzahl an Kontaktpersonen insbesondere in der präsymptomatischen Phase mit Virusausscheidung vor Symptombeginn (Vergleich A ohne Quarantäne und B mit Quarantäne) führt zu einer Reduktion der Infektionsübertragungen (Vergleich C ohne Quarantäne und D mit Quarantäne).

Rechenbasierte RKI-interne Modellierungen, welche kontinuierlich auf Basis der dynamischen Datenlage weiterentwickelt werden, deuten auf Folgendes hin: Eine PCR-Untersuchung vor Quarantäneende könnte durch Erkennung prä- bzw. asymptomatischer Virusausscheidung die derzeitige Quarantänedauer von 14 Tagen verkürzen. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür wären eine ausreichende Untersuchungskapazität und die zeitnahe Verfügbarkeit des Untersuchungsergebnisses.

Unter den für die Modellierungen gemachten Annahmen ist der Anteil der Fälle, der nach Quarantäneabschluss ansteckungsfähig ist und somit zu möglichen Neuinfektionen führen könnte, nach 10 Tagen mit abschließender PCR-Untersuchung in etwa äquivalent zu dem Anteil nach 14 Tagen ohne Untersuchung. Das heißt, dass es unter den Personen mit negativem PCR-Untersuchungsergebnis nach 10 Tagen ebenso viele ansteckende Personen gibt wie nach 14 Tagen ohne PCR-Untersuchung.

Würde **keine** abschließende PCR-Untersuchung nach 10-tägiger Quarantäne erfolgen, so wäre das Risiko des Auftretens von Fällen nach Quarantäneabschluss in etwa dreimal höher als bei 14-tägiger Quarantäne ohne Untersuchung. Bei einer Verkürzung auf 5 Tage **mit** abschließender PCR-Untersuchung ist das Risiko im Mittel mindestens dreimal höher als bei 14-tägiger Quarantäne ohne PCR-Untersuchung.

Rechnerisch kommen bei einer kombinierten Strategie aus Quarantäne und PCR-Untersuchung folgende beide Mechanismen erst ab Tag 10 hinreichend zum Tragen:

a) **Infektionsverlauf:** Je weiter die Quarantänedauer – und damit der mögliche Infektionsverlauf – zeitlich voranschreitet, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit, dass die infizierten Personen bis dahin Symptome entwickeln und einer Isolierung zugeführt werden.

b) **Sensitivität der Laboruntersuchung:** Je weiter die Quarantänedauer zeitlich voranschreitet, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Virusnachweises bei Infizierten und entsprechend aussagekräftiger ist ein negatives Untersuchungsergebnis (siehe Abb. 2, RT-PCR). Somit können infizierte, aber (noch) symptomfreie Personen mit positivem Untersuchungsergebnis einer Isolierung zugeführt werden, bis sie nicht mehr ansteckungsfähig sind, während Personen mit negativem Untersuchungsergebnis ggf. vor Ablauf der 14 Tage aus der Quarantäne entlassen werden könnten.

Zu beachten ist dabei, dass jede Verkürzung der Quarantänedauer mit einer Zunahme der Unsicherheiten in der Daten- und Rechengrundlage einhergeht. Diese beruhen auf Unterschieden im Infektionsverlauf zwischen Personen: Bei einer kürzeren Quarantänedauer, beispielsweise von nur 5 Tagen, ist die Unsicherheit darüber, bei wie vielen Personen durchschnittlich bereits Symptome erwartet werden, maximal (siehe Punkt a). Bei kombinierten Quarantäne- und Teststrategien kommt zudem noch die Testsensitivität hinzu. Zum Beispiel ist die Nachweisbarkeit des Virus bei stark verkürzter Quarantäne schlecht (siehe Punkt b). Beide Unsicherheiten steigen also mit zunehmender Verkürzung der Quarantänedauer und potenzieren sich gegenseitig.

Isolierungsdauer

Die aktuelle Empfehlung des RKI zur Isolierungsdauer sieht ein differenziertes Vorgehen je nach Krankheitsschwere vor. Bei **leichten** (bzw. asymptomatischen) **Verläufen** werden mindestens 10 Tage ab Symptombeginn (bzw. Erreger-Erstnachweis) bei mindestens 48 Stunden Symptomfreiheit empfohlen. Bei **schweren Verläufen** und geriatrischen Fällen in Altenpflegeeinrichtungen wird zusätzlich zu den genannten zeitlichen Kriterien eine PCR-Untersuchung inkl. möglicher Ct-Wertbestimmung gefordert (s. Text-Box); immungeschwächte Personen erfordern eine Einzelfallbeurteilung.

Die Ursache für diese vergleichsweise komplexe Regelung zur Isolierungsdauer liegt in der Abhängigkeit der Dauer der Ansteckungsfähigkeit von unterschiedlichen Faktoren wie Krankheitsschwere, bio-

logischem Alter und Immunstatus, die sich alle – ebenso wie die Ansteckungsfähigkeit selbst – schwer berechnen lassen.

Grundsätzlich hängt die Ansteckungsfähigkeit von der Menge replikationsfähiger Viruspartikel in übertragungsrelevanten Ausscheidungen ab.

Aussagekraft unterschiedlicher Virusnachweisverfahren

Als Goldstandard der Virusdiagnostik kann die PCR-Untersuchung mit hoher Präzision und niedrigen Nachweisgrenzen für genomische SARS-CoV-2-RNA in klinischen Proben gelten. Der Nachweis des SARS-CoV-2-Genoms stellt allerdings keinen unmittelbaren Beleg der Ansteckungsfähigkeit eines Patienten dar, da nicht jedes Genom repräsentativ für ein infektiöses Viruspartikel ist. *In-vitro*-Daten weisen auf ein Verhältnis von 10 : 1 bis 100 : 1 zwischen genomischer RNA und infektiösen Viruspartikeln hin.

In klinischen Proben können infektiöse Viruspartikel durch Virusvermehrung in der Zellkultur nachgewiesen werden. Der Erfolg einer Anzucht ist abhängig von der Virusmenge. Die Anzuchtbarkeit des Virus aus Probenmaterial der Atemwege gilt als gegenwärtig beste Näherung für die Einschätzung einer Ansteckungsfähigkeit. Der Nachweis von Viruswachstum in Zellkultur ist methodisch jedoch aufwendig, dauert mehrere Tage und erfordert für SARS-CoV-2 in Deutschland ein Labor der biologischen Sicherheitsstufe 3.

Es konnte beobachtet werden, dass bei Patienten ohne bekannte Immunsuppression noch Wochen nach Symptombeginn geringe Mengen Virusgenom in Proben aus den Atemwegen nachweisbar sind. Bisherige Studien deuten darauf hin, dass diese in der Regel geringen Genomlasten (unter Berücksichtigung von analytischen und präanalytischen Details Ct-Werte > 30 entsprechend 250 Genomkopien/ml RNA-Eluat, siehe separate Text-Box) nicht mit einer Anzuchtbarkeit von SARS-CoV-2 in Zellkultur korrelieren.

Darüber hinaus gibt es Überlegungen, bei Verfügbarkeit geeigneter Tests, Antigen-Nachweisverfahren zu verwenden, um die Ansteckungsfähigkeit auf

einfachem Wege abzuschätzen. Antigen-Nachweisverfahren weisen Virus-Proteine durch eine Antigen-Antikörperreaktion nach, wobei ein eingesetzter Antikörper eine Farb- oder Fluoreszenzreaktion auslöst. Dieses Verfahren umfasst in der Regel keinen Vervielfältigungsschritt, wodurch es deutlich weniger empfindlich ist und für positive Reaktionen höhere Viruskonzentrationen erforderlich sind. Eine Quantifizierung ist bei vielen dieser Tests nicht möglich (Ja-/Nein-Reaktion). Zielt die Untersuchung auf den Nachweis höherer Virusmengen ab,

ist dies jedoch auch nicht unbedingt nötig. Bei bestätigter Korrelation zwischen einem negativen Ergebnis im Antigen-Nachweis und fehlender Ansteckungsfähigkeit bzw. Anzüchtbarkeit des Virus könnte sich dieses Verfahren daher für bestimmte Einsatzgebiete zu einer einfachen, schnell durchführbaren Untersuchung entwickeln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die sachgerechte Bewertung der Ergebnisse Kenntnisse über die Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens erfordert.

Interpretation von Ct-Werten

Die real-time PCR ist dazu geeignet, semi-quantitative Aussagen zu treffen. Je mehr SARS-CoV-2 RNA in einer Probe enthalten ist, desto weniger PCR-Zyklen müssen erfolgen, damit das während der PCR erzeugte Fluoreszenzsignal die Schwelle der Detektierbarkeit überschreitet. Den Zyklus, bei dem das Fluoreszenzsignal detektiert wird, nennt man Ct-Wert (*Cycle threshold*) oder Cq-Wert (*Cycle quantification*). Obwohl bei verschiedenen real-time PCR-Untersuchungsverfahren eine definierte Menge SARS-CoV-2-Genom sehr gut vergleichbare Ct-Werte ergeben sollte, können Schwankungen durch unterschiedliche Protokolle der Probenaufarbeitung und durch die Verwendung unterschiedlicher Reagenzien und PCR-Zyklern entstehen. Auch die Qualität des Untersuchungsmaterials ist zu berücksichtigen.

Eine besondere Rolle spielt die sachgerechte Bewertung der Ct-Werte. Es ist zu beachten, dass verschiedene Faktoren auf die Quantifizierung mittels real-time PCR Einfluss nehmen. Dazu zählen bei der SARS-CoV-2-Diagnostik die Qualität der Probennahme (Ist ausreichend Material an den Tupfer gelangt, um einen Virusnachweis zu ermöglichen?), die Anwesenheit von PCR-Inhibitoren (Werden die Ct-Werte fälschlicherweise zu höheren Werten verschoben?) und die Bezugsgröße (Auf welche Menge klinischer Probe wird der Ct-Wert bezogen?). Die beiden ersten Fragen können durch die Verwendung geeigneter Kontrollen beantwortet werden. Als Bezugsgröße quantitativer Angaben wird häufig das Volumen an Flüssigkeit angegeben, in dem der Tupfer vor der

RNA-Extraktion ausgeschüttelt wird. Die Beteiligung an Ringversuchen ermöglicht die Kontrolle der in einem Labor erzielten Ergebnisse und den Bezug auf Standards.

Bei niedrigen Genomlasten (d. h. hohen Ct-Werten) ist es ohne weitere Kenntnisse zu den Umständen der Probennahme nicht möglich eine Aussage darüber zu treffen, ob sich der Patient in der frühen Phase des Infektionsgeschehens befindet und an den folgenden Tagen höhere Virusmengen produzieren könnte. Für die Beurteilung müssen folglich weitere Kriterien, wie z. B. eine bekannte Exposition bzw. die klinische Symptomatik, herangezogen und ggf. wiederholte Verlaufsprüben untersucht werden. Da bei niedrigen Genomlasten die Varianz bei der real-time PCR zunehmen kann, sind exakte quantitative Aussagen schwierig zu treffen.

Soll die quantitative PCR dazu verwendet werden, eine mögliche Ansteckungsfähigkeit eines SARS-CoV-2-infizierten Patienten abzuschätzen, erfordert es ferner die Korrelation der nachgewiesenen Genomanzahl mit der Anzahl replikationskompetenter Viruspartikel, bzw. der Wahrscheinlichkeit, mit der aus derselben Probe SARS-CoV-2 in der Zellkultur anzüchtbar ist. Dies kann durch systematische Vergleiche der Genomlasten und der Anzüchtbarkeit der Viren aus derselben klinischen Probe in Zellkultur abgeschätzt werden. Die in der Literatur kursierenden Daten deuten auf eine minimal erforderliche Genomlast von 10^6 bis 10^7 Genome/ml Probe hin, damit die Virusanzucht gelingen kann.

Verkürzung der Isolierungsdauer

Nach RKI-internen Modellierungen und im Einklang mit veröffentlichten Daten,¹⁴ ist bei leichten Verläufen die größte Abnahme der Ansteckungsfähigkeit zwischen Tag 5 und 10 nach Symptombeginn zu beobachten. Eine Verkürzung der Isolierungsdauer auf weniger als 10 Tage würde daher im Umkehrschluss mit einer entsprechend großen Risikozunahme einhergehen. Nach Tag 10 besteht dagegen nur in vereinzelt Fällen eine länger anhaltende Ausscheidung infektiöser Viruspartikel.

Bei schweren Verläufen und älteren Personen können infektiöse Viruspartikel durchaus länger ausgeschieden werden. Deshalb ist hier teils eine längere Isolierungsdauer nötig und es empfiehlt sich eine PCR-Untersuchung als zusätzliches diagnostisches Kriterium vor Beendigung der Isolierung.

Die Hinzunahme von virologischen Parametern (z. B. PCR-Untersuchungen inkl. Ct-Wertbestimmung zur quantitativen Bewertung der Viruslast oder alternativ Antigen-Nachweise bei hinreichender Sensitivität, siehe oben) für die Verkürzung der Isolierungsdauer auf vereinzelt weniger als 10 Tage, wird als Option derzeit diskutiert, muss aber die genannten Grundlagen der Bewertung berücksichtigen.

Fazit

Die positiven Effekte einer Verkürzung der Quarantäne- oder Isolierungsdauer von derzeit 14 bzw. 10 Tagen gehen mit einem erhöhten Risiko auf individueller und Bevölkerungsebene einher.

Unter der Zielstellung keiner Erhöhung des Restrisikos, ist eine Verkürzung der Quarantänedauer mit abschließender PCR-Untersuchung möglich, das Potenzial der Verkürzung allerdings auf wenige Tage begrenzt. Eine Quarantänedauer von unter 10 Tagen geht trotz abschließender PCR-Testung mit einem höheren Restrisiko einher. Die Ergänzung einer labordiagnostischen Verlaufsuntersuchung zum möglichen Ausgleich dieser Risikoerhöhung erzeugt darüber hinaus zusätzliche Kosten, benötigt Zeit und ist logistisch aufwendig.

Die Abwägung dieser Faktoren gegenüber den anderen berechtigten sozialen, gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Aspekten einer Verkürzung von Quarantäne- und Isolierungsdauer ist Gegenstand politischer Entscheidungsprozesse.

Literatur

- 1 He, X., et al., Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 2020. 26(9): p. 1491–1493.
- 2 He, X., et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 2020. 26(5): p. 672–675.
- 3 Munster, V.J., et al., Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*, 2020. 585(7824): p. 268–272.
- 4 Wolfel, R., et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020. 581(7809): p. 465–469.
- 5 Backer, J. A., D. Klinkenberg, and J. Wallinga, Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill*, 2020. 25(5).
- 6 Lauer, S. A., 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): p. 577–582.
- 7 Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 2020. 382(13): p. 1199–1207.
- 8 McAloon, C., et al., Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*, 2020. 10(8): p. e039652.

- 9 Qin, J., et al., Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv*, 2020. 6(33): p. eabc1202.
- 10 Wei, X., et al., Transmission of corona virus disease 2019 during the incubation period may lead to a quarantine loophole. *medRxiv*, 2020.
- 11 Yang, L., et al., Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiol Infect*, 2020. 148: p. e117.
- 12 Linton, N. M., et al., Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*, 2020. 9(2).
- 13 Arons, M. M., et al., Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*, 2020. 382(22): p. 2081–2090.
- 14 Singanayagam, A., et al., Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*, 2020. 25(32).
- 15 Bullard, J., et al., Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*, 2020.
- 16 Covid-Investigation Team, Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med*, 2020. 26(6): p. 861–868.
- 17 van Kampen, J. J. A., et al., Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv*, 2020.
- 18 National Centre for Infectious Diseases and Chapter of Infectious Disease Physicians / Academy of Medicine in Singapore, Position Statement: Period of Infectivity to Inform Strategies for De-isolation for COVID-19 Patients. 2020.
- 19 Liu, W. D., et al., Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*, 2020. 81(2): p. 318–356.
- 20 Zheng, S., et al., Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*, 2020. 369: p. m1443.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Max von Kleist | ^{b)} Dr. Bettina Ruehe | ^{c)} Dr. Dschin-Je Oh | ^{b)} Prof. Dr. Andreas Nitsche | ^{d)} Prof. Dr. Walter Haas | ^{d)} Dr. Anna Stolaroff-Pépin | ^{d)} Dr. Tim Eckmanns | ^{d)} Dr. Muna Abu Sin | ^{a)} Wiep van der Toorn | ^{e)} Dr. Mirjam Jenny | ^{c)} Prof. Dr. Martin Mielke | ^{b)} Dr. Christian Herzog | Prof. Dr. Lothar H. Wieler

Robert Koch-Institut:

^{a)} Methodenentwicklung und Forschungsinfrastruktur

^{b)} Zentrum für Biologische Gefahren und spezielle Pathogene

^{c)} Abteilung für Infektionskrankheiten

^{d)} Abteilung für Infektionsepidemiologie

^{e)} Projektgruppe

Ansprechpartner: KleistM@rki.de

Empfohlene Zitierweise

Kleist M, Ruehe B, Oh DJ, Nitsche A, Haas W, Stolaroff-Pépin A, Eckmanns T, Abu Sin M, van der Toorn W, Jenny M, Mielke M, Herzog C, Wieler LH: Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung bei COVID-19

Epid Bull 2020;39:3–11 | DOI 10.25646/7140

(Dieser Artikel ist online vorab am 23.9.2020 erschienen.)