

# Over de thuisopvolging en behandeling van COVID-19 besmette personen/patiënten met matige tot milde symptomen.

Een ACHG synthese nota. (eindredactie J.Degryse)

## Context

Huisartsen staan ervoor in dat zieke COVID-19 patiënten de juiste zorg op de juiste plek krijgen.

In dit verband is een zorgvuldig opvolgen en tijdige verwijzing van patiënten met hoge zorgnoden naar het ziekenhuis belangrijk en wordt ook de opvang en opvolging van patiënten die na een medium care ziekenhuisopname ontslagen worden actueel. De volgende handreiking gaat niet over de lange termijn revalidatie van ex-Covid 19 patiënten maar is gericht op enerzijds patiënten met vaak milde symptomen die thuis opgevolgd worden en anderzijds op de nog herstellende patiënten die pas ontslagen werden uit het ziekenhuis.

## De probleemstelling in een oogopslag:

1. De symptomen van COVID-19 zijn héél divers en moeilijk te onderscheiden van symptomen van andere virale infecties en luchtwegaandoeningen. Bovendien moeten bij koorts – vooral bij ouderen – andere mogelijke onderliggende infectieuze oorzaken bedachtzaam opgespoord worden.
2. Het ziekteverloop is grillig en onvoorspelbaar. Een grote groep besmette patiënten vertoont milde tot matige symptomen en herstelt veilig thuis. Een kleine groep (naar schatting 5%) ontwikkelt ernstige complicaties. Zorgverleners moeten er dus op bedacht zijn dat na een initiële fase met milde symptomen *een plotse deterioratie kan optreden een week na het verschijnen van de eerste symptomen*.
3. Het is nog onduidelijk welke risicofactoren en/of klinische symptomen het risico op evolutie naar een ernstiger vorm van ziekte voorspellen. Safety netting en een zorgvuldige opvolging is aangewezen met aandacht voor alarmsignalen.
4. Voor thuisopvolging moet aan een aantal minimale voorwaarden voldaan worden (is zelf-isolatie mogelijk ?, mantelzorg aanwezig ? Is de huisvesting aangepast? Alsook voldoende ziekte inzicht en zelfredzaamheid?)

## Incubatietijd

De eerste studie hierover rapporteerde een incubatietijd van 5,2 d (95% betrouwbaarheidsinterval 4,1-7d) (1). Een cijfer dat later bevestigd werd in een systematisch review waarbij de gegevens van 41 studies werden samengevat, schat de incubatietijd tussen van 4 tot 6 dagen (2). Bij kinderen zou de incubatietijd 2 tot 10 dagen zijn (3). Lin vond een incubatieperiode van 5 dagen met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 2 tot 14 dagen en baseert zich op deze cijfers om een quarantaine periode van 14 dagen aan te bevelen (4). Eén studie rapporteert dat 97,5% van de besmette personen symptomen ontwikkelt binnen 11,5 dagen (5).

## Symptomen

Het COVID-19 ziektebeeld werd klassiek beschreven als bestaande uit drie stadia : een eerste asymptomatische incubatieperiode waarbij het virus al dan niet kan gedetecteerd worden, een

stadium 2 waarbij milde symptomen optreden met aanwezigheid van het virus en een stadium 3 waarbij ernstige respiratoire klachten optreden een hoge virale lading aanwezig is (6).

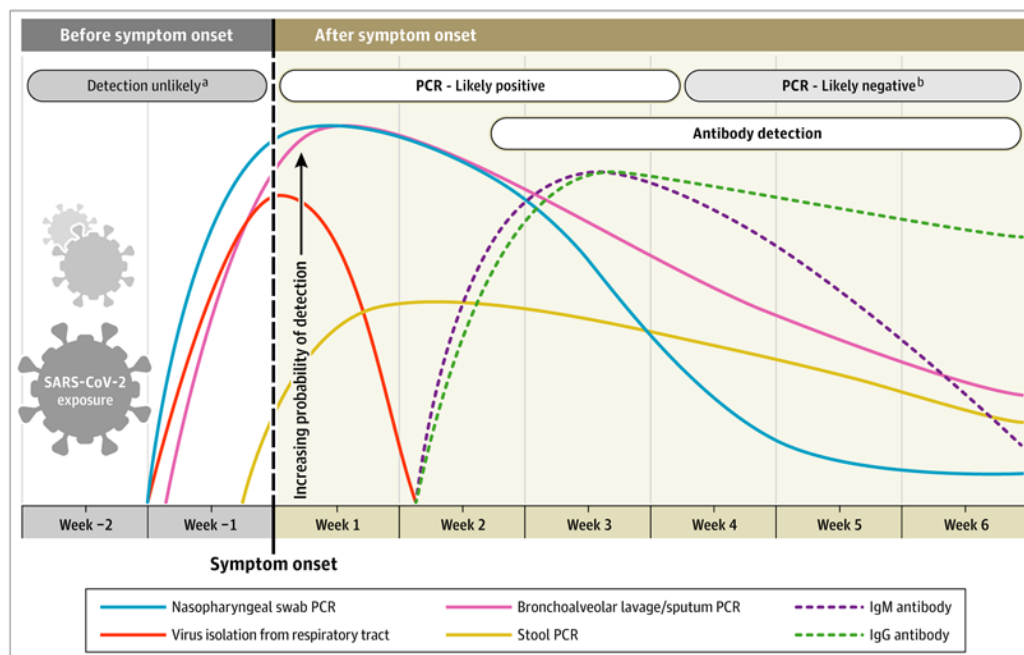
De overgrote meerderheid van studies rapporteren symptomen die worden waargenomen bij gehospitaliseerde patiënten en met bijgevolg de ernstigere vormen van de aandoening.

De initiële symptomen van COVID-19 zijn héél divers maar de meeste patiënten zullen in de loop van het ziekteproces één of meerdere van volgende symptomen ervaren : vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn, koorts, hoest, verlies van geur of smaak, keelpijn, verstopte neus, nausea of braken, diarree. De symptomen variëren naargelang de ernst van de ziekte. Koorts, hoest en kortademigheid komen meer voor bij ernstige vormen van de ziekte (7) terwijl vermoeidheid, spierpijn en frequenter voorkomen bij niet-gehospitaliseerde patiënten (8). Gastro-intestinale symptomen komen voor soms vooraleer de respiratoire symptomen optreden (9). Heel wat van deze symptomen komen ook voor bij andere virale infecties of respiratoire aandoeningen, alleen anosmie lijkt een meer covid-19 specifiek (pathognomisch) symptoom (10, 11)

In een systematische review waarin de prevalentie van symptomen zoals deze in 149 studies in 9 verschillende landen werden samengevat werden koorts, vermoeidheid en spierpijn als meest voorkomende symptomen gerapporteerd (12)

In een recente Cochrane review (8) werden uitsluitend studies geïncludeerd die symptomen rapporteren bij *ambulante patiënten*. Gegevens over 27 verschillende systemische, respiratoire, gastro-intestinale en cardiovasculaire tekens en symptomen werden teruggevonden en geëvalueerd. De meeste symptomen hadden een lage sensitiviteit. Koorts, spierpijn of gewrichtspijn, hoofdpijn en spierpijn hadden de hoogste specificiteit. Maar er is een tekort aan betrouwbare observatiegegevens uit de eerste lijn.

Dit alles maakt dat moleculaire rPCR-testen (13) en complementair antigeen testing bij symptomatische patiënten de hoeksteen vormen van de diagnostiek in de eerste lijn (14). Hierbij kan volgend schema verduidelijking brengen (15):



## Asymptomatische vormen

De prevalentie van asymptomatische (of pre-symptomatische) besmettingen is niet goed gekend (16). Als een patiënt positief test en geen symptomen heeft dan bestaan verschillende mogelijkheden: a. de patiënt bevindt zich in de incubatiefase van de ziekte en zal vooralsnog symptomen ontwikkelen b. De patiënt heeft geen symptomen maar vertoont toch al klinische tekens van de ziekte (bv pneumonie op CT scan ) c. de patiënt doorloopt de infectie zonder een negatieve uitkomst. .In een studie bij kinderen bleek dat 13% van de PCR positief geteste kinderen asymptomatisch waren (17)

### **Risicofactoren**

Het is nog onduidelijk welke risicofactoren en/of klinisch symptomen het risico op evolutie naar een ernstiger vorm van ziekte voorspellen ([rapid review oxford](#)) . Er bestaat nog geen bruikbaar score system waarmee de evolutie naar ernstige vorm en/of het risico op hospitalisatie kan voorspeld worden.

Leeftijd en de aanwezigheid van co-morbiditeiten (hypertensie, hartfalen, copd en diabetes). lijken naar voor te komen als belangrijkste risico factor te zijn op het ontwikkelen van ernstige vormen van de ziekte, van complicaties en overlijden (18).

### **Progressie van de ziekte.**

Bij de kleine groep patiënten die een ernstige ziektevorm ontwikkelt verschijnt de dyspnee 5 tot 8 dagen na de initiële symptomen een eventueel acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) na 8 tot 12 dagen (1, 7, 19) .

Zorgverleners moeten er dus op bedacht zijn dat na een initiële fase met milde symptomen *een plotse verergering kan optreden een week na het verschijnen van de eerste symptomen.*

Betrouwbare cijfers ontbreken vooralsnog, maar gebaseerd op Chinese cijfers en naargelang de bron lijkt 4 tot 5% van symptomatische patiënten uiteindelijk respiratoire insufficiëntie te ontwikkelen (7, 20).

### **Monitoring**

De volgende tekens en symptomen lijken zinvol om te volgen bij zieke COVID- patiënten die thuis uitzieken zonder dat hier evenwel evidence over bestaat:

Temperatuur, pols, ademhalingsfrequentie , zuurstofsaturatiemetingen , algemeen ziektegevoel, evaluatie van de hydratatioestand en het bewustzijn lijken bij “common sense” belangrijk. Zonder dat hierover evidence bestaat.

Het is nog onduidelijk wat de efficiëntie is van home-monitoring.

### **Zuurstof saturatie metingen**

Het klinisch ontdekken van hypoxie is niet eenvoudig, hypoxie correleert niet met subjectief ervaren dyspnee noch met ademhalingsfrequentie. Percutane zuurstofsaturatiemetingen lijken daarom een [belangrijk hulpmiddel](#) (21). Een saturatiemeter meet de zuurstoverzadiging in het perifere bloed , de SpO2 (Saturation of peripheral Oxygen). Percutane metingen zijn iets minder betrouwbaar dan bloedgasmetingen op arterieel aangeprikt bloed en er moet rekening gehouden worden met een relatieve meetfout van 2 tot 3%. Over kritische cutoff waarden bestaat geen consensus. Algemeen wordt aangenomen dat er geen weefselhypoxie optreedt zolang het Hb in het arteriële bloed voor 90% met zuurstof gesatureerd is. Rekening houdend met de potentiële foutmarge is 92% , gemeten

in rust een drempelwaarde. Bij COPD patiënten is de interpretatie moeilijker. Een correct gebruik en afleesmodus is belangrijk waarbij volgende regels moeten in acht genomen te (22) worden :

Gebruik de wijsvinger of de middenvinger.

- Observeer de geregistreerde waarden gedurende 30 tot 60seconden om de gemiddelde waarde te identificeren.
- Meet de saturatiewaarden drie maal per dag.
- Verwijder nagellak op de vinger(s) waarop de meting plaats vindt.
- Op koude handen, of bij perifere vasoconstrictie produceren oxypulsmeters geen betrouwbare metingen;
- Aanvaard enkel waarden die geassocieerd zijn met een sterk pulse signaal

Alhoewel enkel gevalideerd op spoedgevallendiensten verdient de [National Early Warning Score](#) (News) ook aandacht, deze kan ook door de huisarts op consultatie berekend worden, want vergt geen bloedafname (23).

Er bestaat onvoldoende bewijs dat [saturatiemetingen via smartphone applicaties](#) voldoende betrouwbaar zijn.

#### **Plaats van een oriënterend bloedonderzoek om de ernst van de ziekte te evalueren.**

Bijkomende labotesten kunnen aangewezen zijn om andere diagnoses van een febriel syndroom uit te sluiten. Maar zijn er ook biomarkers die kunnen wijzen op de ontwikkeling van een ernstige vorm van de aandoening? De huidige inzichten zijn gebaseerd op observaties bij gehospitaliseerde patiënten en dus niet zonder meer extrapoleerbaar (24). Lymfocytopenie blijft de meest frequent gerapporteerde prognostische bevinding in gehospitaliseerde patiënten met een ernstige vorm van de ziekte (7, 25). Verder werden ook een verhoogd LDH, een verhoogd ferritine en een hoog procalcitonine voor te komen bij ernstige vormen (26). Kritisch zieke patiënten vertonen sterk gestegen inflammatoire markers suggestief voor een immuundysregulatie (7) (27).

Consensueel lijken volgende testen wanneer ze gericht uitgevoerd worden zinvol:

Een hemogram met leucocytaire formule (lymfocytopenie, verhoogde neutrofiel/lymfocyten ratio, gedaalde bloedplaatjes-CRP .Procalcitonine (specifieker dan CRP, een lage waarde maakt een bacteriële surinfectie weinig waarschijnlijk).D-dimeren (goed uitsluitend van trombo-embolische verwikkelingen). Ferritine ( zeer hoge waarden bij ernstig ziekteverloop) Een urineonderzoek kan aangewezen zijn bij oudere patiënten om een urineweginfectie als oorzaak van het febriel syndroom uit te sluiten. Een nierfunctie bepaling en een ionogram

#### **Plaats van beeldvormend onderzoek om de ernst van de ziekte te evalueren;**

Een RX thorax kan een gesuperponeerde pneumonie in het licht brengen, maar is te weinig gevoelig om COVID-19 pneumonitis te diagnosticeren (28). De rol van CT Thorax als een primair diagnostisch instrument blijft controversieel (29) en het blijft onduidelijk in hoeverre een ambulant uitgevoerde CT-scan kan bijdragen tot een betere diagnostiek van de ziekte bij zowel PCR positieve als PCR negatieve personen met of zonder suggestieve symptomen bij gebrek aan onderzoeksgegevens.

Het blijft dus een open vraag of bijkomend beeldvormend onderzoek een meerwaarde heeft bij patiënten die thuis opgevolgd worden refs . Anderzijds is bekend dat op CT abnormaliteiten kunnen voorkomen, nog voor andere symptomen optreden (30, 31) en zelfs bij patiënten bij wie initieel een negatief PRC test resultaat werd gevonden (32, 33)

#### **Plaats van antibiotica**

Er zijn géén aanwijzingen dat het (profylactisch) gebruik van antibiotica bij COVID-19 patiënten met milde of matige symptomen [het risico op hospitalisatie vermindert](#).

In principe is er geen plaats voor het toedienen van antibiotica in de behandeling van COVID-19 patiënten met milde symptomen thuis, behalve bij vermoeden van bacteriële surinfectie. Patiënten met een vermoeden van community acquired bacteriële pneumonie worden volgens gangbare richtlijnen behandeld

#### **Plaats van corticoiden.**

Er zijn geen aanwijzingen dat corticoïden de prognose van COVID-19 patiënten met milde of matige symptomen verbeteren (34). Ze hebben een potentieel gunstig effect bij ernstig zieke patiënten en bij patiënten met acuut respiratoir distress syndroom, maar hun exacte plaats in de behandeling van deze bijzondere groep patiënten blijft onduidelijk en wordt nog onderzocht (35).

Er zijn tot op heden géén aanwijzingen dat geïnfecteerde astma en COPD patiënten hun behandeling met inhalatie therapie moeten onderbreken (36). Voor patiënten die nasale sprays met corticoïden gebruiken bestaan tot op heden geen argumenten om hun behandeling te onderbreken en bestaat voorts nog discussie over hun potentieel beschermende effect (36).

#### **Anticoagulatiebeleid**

Bij covid patiënten bestaat een verhoogd zowel veneus als arterieel risico (37). Vooral bij ernstige vormen van de ziekte werden hoge prevalentie van longembolieën, diepe veneuze trombose en trombose van grote arteriën geobserveerd (38). Over het nut van profylaxis bij laag risico patiënten bestaat er onvoldoende bewijs. In de [consensusnota](#) van de Belgian Society on Thrombosis and haemotasis (BSTH) wordt [een praktisch algoritme](#) voorgesteld voor het beleid bij ambulante COVID-19 patiënten

Als de toestand van de patiënt het toelaat, moedig dan mobilisatie aan.

Blijf aandachtig voor tekens van trombo-embolie en verwijs voor verdere diagnostiek bij vermoeden. Enkel bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte en die bedlegerig zijn en die andere risicofactoren vertonen wordt LMWH profylaxis gedurende twee weken.

#### **Zuurstoftherapie .**

Covid-19 patiënten kunnen bij hun ontslag uit het ziekenhuis nog een milde respiratoire insufficiëntie vertonen waarbij in veel gevallen de nood tot zuurstof na verloop van tijd zal afnemen.

Over het goed gebruik van zuurstof bij COVID-19 patiënten na ontslag uit het ziekenhuis bestaat [een consensusnota](#) samengesteld door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.

Voor het gebruik van zuurstof in de woonzorgcentra tijdens COVID verwijzen we naar [volgende praktijkleidraad](#).

#### **Hoelang blijft een COVID-19 patiënt besmettelijk?**

Hoewel viraal RNA in de bovenste luchtwegen doorgaans maar tot twee weken na het begin van de symptomen detecteerbaar blijft (ref) zijn er gevallen gekend van shedding tot 9 weken (39). De

aanwezigheid van viraal RNA wijst echter niet noodzakelijk op de aanwezigheid van overdraagbaar levend virus (40). Viruskweken zijn omslachtig maar door gebruik te maken van een semi-kwantitatieve PCR methode kan de viral load geschat worden en kon aangetoond worden dat de kans dat nog levend virus wordt aangetroffen 10 dagen na het begin van de symptomen kleiner is dan 6% (41, 42). Ook door de WHO wordt een isolatie van 10 dagen aanbevolen. Het is héél onwaarschijnlijk dat COVID-19 patiënten met milde tot matig symptomen na tien dagen nog besmettelijk blijven (43) (39, 44).

### **Palliatieve zorg voor COVID-19 patiënten in een laatste levensfase**

Hiervoor verwijzen we graag naar het handreiking geproduceerd door het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) [Symptoombestrijding in de thuissituatie bij patiënten met een COVID-19 in de laatste levensfase](#). Bespreek voortijdig behandelopties en doe aan zorgplanning.

### **Goede verslaggeving en een zorgvuldige registratie in het EMD.**

Een goed registratie is van groot belang in het kader van de continuïteit van zorg voor een individuele patiënt maar zeker ook omwille van de dwingende nood aan betrouwbare gegevens uit de eerste lijn. Ziehier het voorstel om tot [een uniforme registratie](#) in het EMD te komen. En verder kan ook een heel waardevolle bijdrage geleverd worden tot een beter inzicht in het verloop van de epidemie door actief mee te werken aan de [covid-19 barometer](#).

### **Referenties:**

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199-207.
2. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. J Clin Med. 2020;9(4).
3. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1547-51.
4. Ji M, Yuan L, Shen W, Lv J, Li Y, Chen J, et al. A predictive model for disease progression in non-severely ill patients with coronavirus disease 2019. Eur Respir J. 2020;56(1).
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, 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):577-82.
6. Xie J, Shi D, Bao M, Hu X, Wu W, Sheng J, et al. A Predictive Nomogram for Predicting Improved Clinical Outcome Probability in Patients with COVID-19 in Zhejiang Province, China. Engineering (Beijing). 2020.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
8. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7:CD013665.

9. Ai JW, Zi H, Wang Y, Huang Q, Wang N, Li LY, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: An Analysis of Seven Patients in China. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:308.
10. Adorni F, Prinelli F, Bianchi F, Giacomelli A, Pagani G, Bernacchia D, et al. Self-Reported Symptoms of SARS-CoV-2 Infection in a Nonhospitalized Population in Italy: Cross-Sectional Study of the EPICoVID19 Web-Based Survey. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(3):e21866.
11. Tudrej B, Sebo P, Lourdaux J, Cuzin C, Floquet M, Haller DM, et al. Self-Reported Loss of Smell and Taste in SARS-CoV-2 Patients: Primary Care Data to Guide Future Early Detection Strategies. *J Gen Intern Med*. 2020;35(8):2502-4.
12. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234765.
13. Floriano I, Silvinato A, Bernardo WM, Reis JC, Soledade G. Accuracy of the Polymerase Chain Reaction (PCR) test in the diagnosis of acute respiratory syndrome due to coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(7):880-8.
14. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD013705.
15. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-51.
16. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;383(9):885-6.
17. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
18. Dorjee K, Kim H. Epidemiological Risk Factors Associated with Death and Severe Disease in Patients Suffering From COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv*. 2020:2020.06.19.20135483.
19. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
20. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020;369(6500):208-11.
21. O'Carroll O, MacCann R, O'Reilly A, Dunican EM, Feeney ER, Ryan S, et al. Remote monitoring of oxygen saturation in individuals with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(2).
22. Luks AM, Swenson ER. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with COVID-19 at Home. Potential Pitfalls and Practical Guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1040-6.
23. Liu FY, Sun XL, Zhang Y, Ge L, Wang J, Liang X, et al. Evaluation of the Risk Prediction Tools for Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e1004-e11.
24. Zeng F, Li L, Zeng J, Deng Y, Huang H, Chen B, et al. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(5):400-6.
25. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
26. Deng X, Liu B, Li J, Zhang J, Zhao Y, Xu K. Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systemic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1172-81.
27. Khinda J, Janjua NZ, Cheng S, van den Heuvel ER, Bhatti P, Darvishian M. Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. *J Med Virol*. 2020.

28. Cao AM, Choy JP, Mohanakrishnan LN, Bain RF, van Driel ML. Chest radiographs for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD009119.
29. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4874-82.
30. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-7.
31. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):410-1.
32. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
33. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-3.
34. Health Nlo. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 30/10/2020 2020 [
35. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani W, Alexander PE. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):276-86.
36. Lipworth B, Kuo CR, Lipworth S, Chan R. Inhaled Corticosteroids and COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):899-900.
37. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.
38. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4.
39. Walsh KA, Spillane S, Comber L, Cardwell K, Harrington P, Connell J, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020.
40. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health*. 2020;25(3):210-5.
41. Krupp K, Madhivanan P, Perez-Velez CM. Should qualitative RT-PCR be used to determine release from isolation of COVID-19 patients? *J Infect*. 2020;81(3):452-82.
42. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020;81(3):357-71.
43. Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039856.
44. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, 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).